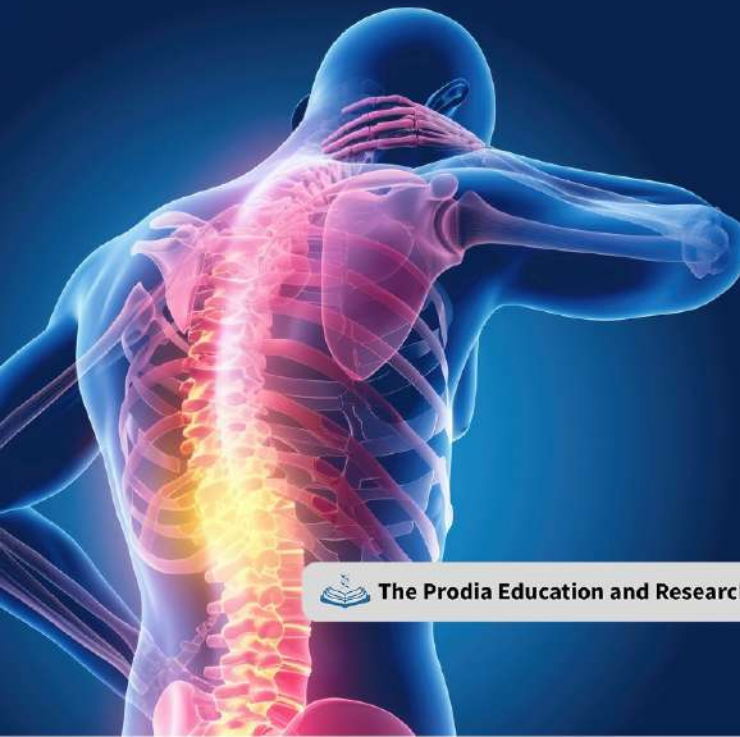


Wiwik Rositawati, Anggi Kartikawati, Matthew Justyn
Ditta Kalyani Devi, Claudia Jane, Ferry Sandra
Editor: Dewi Muliaty

Misteri Tulang Rapuh (Osteoporosis)

Mengungkap Peran Mikrobiota Usus, Probiotik, dan miRNA



The Prodia Education and Research Institute

Wiwik Rositawati, Anggi Kartikawati, Matthew Justyn

Ditta Kalyani Devi, Claudia Jane, Ferry Sandra

Editor: Dewi Muliaty

Misteri Tulang Rapuh (Osteoporosis)

Mengungkap Peran Mikrobiota Usus, Probiotik, dan miRNA



The Prodia Education and Research Institute

**Misteri Tulang Rapuh (Osteoporosis)
Mengungkap Peran Mikrobiota Usus, Probiotik, dan miRNA**

Ditulis oleh:

**Wiwik Rositawati, Anggi Kartikawati, Matthew Justyn
Ditta Kalyani Devi, Claudia Jane, Ferry Sandra**

Diterbitkan Oleh:

The Prodia Education and Research Institute
Prodia Tower, Lt 9Jl. Kramat Raya No.150, Jakarta Pusat
<https://prodia.institute/>



Anggota Ikatan Penerbit Indonesia (IKAPI)
No. 661/DKI/2025



Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang mengutip atau memperbanyak baik sebagian ataupun keseluruhan isi buku dengan cara apa pun tanpa izin tertulis dari penerbit.

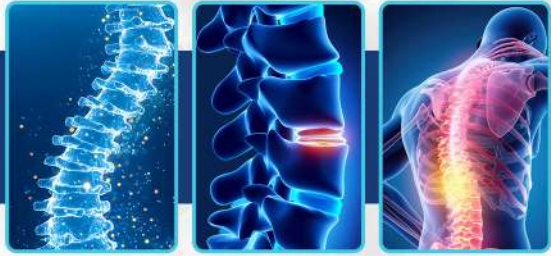
Cetakan I, Desember 2025

Editor: Dewi Muliaty
Perancang sampul: M. Ulinnuha
Penata letak: A. Zayn

ISBN: 978-634-04-6766-6

viii + 232 hlm. ; 15,5 x 23 cm.

©Desember 2025



Prakata

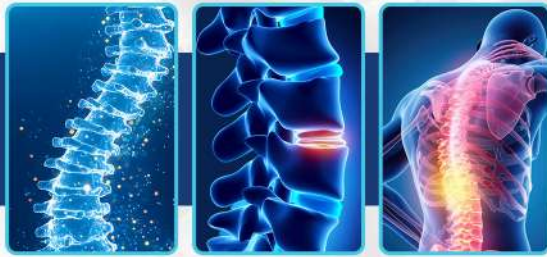
Osteoporosis menjadi salah satu masalah kesehatan yang signifikan di seluruh dunia, terutama pada kelompok usia lanjut dan wanita pascamenopause. Kondisi ini tidak hanya ditandai oleh penurunan kepadatan tulang, tetapi juga berdampak luas terhadap kualitas hidup, seperti meningkatnya risiko fraktur, keterbatasan gerak, hingga gangguan psikososial yang menurunkan produktivitas dan kemandirian seseorang.

Selama bertahun-tahun, osteoporosis dipahami secara sederhana sebagai penyakit degeneratif akibat penuaan dan kekurangan kalsium. Pemahaman tersebut membuat penanganan lebih banyak difokuskan pada suplementasi nutrisi dan pengendalian gejala lokal. Pandangan ini ternyata belum sepenuhnya mampu menjelaskan kompleksitas penyakit maupun memberikan solusi menyeluruh terhadap masalah yang ditimbulkan.

Seiring dengan kemajuan ilmu biomedis dan teknologi molekuler, cara pandang terhadap osteoporosis mengalami perubahan mendasar. Berbagai penelitian terkini menunjukkan bahwa mikrobiota usus (*gut-bone axis*), sistem kekebalan tubuh (*osteoimmunology*), serta regulasi genetik melalui microRNA (miRNA) berperan penting dalam proses terjadinya dan perkembangan osteoporosis. Ketiga faktor tersebut tidak bekerja secara terpisah, melainkan saling berinteraksi dalam jejaring biologis yang kompleks, mempengaruhi remodeling tulang, regulasi imun, dan proses degeneratif yang mendasari kerapuhan tulang.

Berdasarkan hal tersebut, maka buku ini disusun untuk menghadirkan pemahaman yang komprehensif mengenai kompleksitas osteoporosis. Pembahasan dimulai dari anatomi dan fisiologi tulang, dilanjutkan dengan mekanisme dasar dan faktor risiko, kemudian diperluas pada kajian terkini mengenai mikrobiota usus, probiotik, imunologi, serta regulasi genetik miRNA.

Semoga buku ini dapat menjadi sumber rujukan yang bermanfaat dalam memperluas pemahaman tentang osteoporosis, sekaligus menginspirasi lahirnya inovasi riset, pengembangan terapi personal, dan strategi intervensi berbasis bukti, demi meningkatkan kualitas hidup masyarakat di masa mendatang.



Daftar Isi

Prakata	iii
Daftar Isi	v
BAB I	
Anatomi dan Fisiologi Tulang.....	1
Struktur dan Komponen Tulang	1
Pembentukan dan Pertumbuhan Tulang	13
Siklus Remodeling Tulang	16
Resorpsi Tulang	22
BAB II	
Konsep Dasar Osteoporosis	25
Pengertian Osteoporosis.....	25
Epidemiologi Osteoporosis	32
Patogenesis dan Patofisiologi Osteoporosis.....	34
Faktor Risiko Osteoporosis	35
Presentasi Klinis dan Penyelidikan Umum Osteoporosis	94
BAB III	
Osteoporosis pada Orang Lanjut Usia.....	99
Faktor Risiko pada Usia Lanjut.....	99
Penyebab Sekunder Osteoporosis Bagi Orang Lanjut Usia	101
Deteksi Dini Osteoporosis Pasca Menopause.....	103
Diagnosis dan Penanganannya Osteoporosis pada Lanjut Usia	104

BAB IV

Pendekatan Klinis dalam Pengobatan Osteoporosis 109

Modifikasi Gaya Hidup.....	109
Suplementasi Nutrasetika	112
Intervensi Farmasi	123
Fraktur pada Pasien Osteoporosis	126

BAB V

Imunologi sebagai Terapi Osteoporosis Kontemporer.....129

Regulasi Imun pada Pengangkatan Tulang.....	129
Target Biologis dalam Terapi Osteoporosis	132
Sitokin, Faktor Transkripsi, dan Sel Punca	138
Molekul Kecil, Nanopartikel, dan Produk Alami	141

BAB VI

Mikrobiota Usus dalam Kesehatan Tulang (*Gut-Bone Axis*) 145

Peran Fisiologis Mikrobiota Usus Manusia.....	145
Senyawa Bioaktif dan Mikrobioma Usus Manusia	150
Pentingnya Eubiosis Mikrobiota Usus Manusia.....	153
Hubungan antara Mikrobiota Usus dan Kesehatan Tulang	155

BAB VII

Probiotik sebagai Terapi Pendukung Osteoporosis..... 159

Peningkatan Kepadatan Tulang	159
Mikrobiota Usus dan Sistem Kekebalan Tubuh	161
Peran Mikrobiota Usus dalam Homeostasis Imun.....	162
Interaksi Tulang dan Sistem Kekebalan Tubuh	164
Mikrobiota Usus dan Regulasi Endokrin	165
Mikrobiota Usus dalam Terapi Osteoporosis.....	174

BAB VIII

Keterlibatan mikroRNA dalam Remodelling Tulang177

Mekanisme Dasar miRNA	177
miRNA pada Diferensiasi Osteoklas.....	180
miRNA dalam Diferensiasi Osteoblas	187
miRNA pada Diferensiasi Osteosit	199

BAB IX

Peran miRNA dalam Osteoporosis dan Arah Terapi Baru.....	203
---	------------

Kontribusi miRNA pada Patogenesis Osteoporosis	203
Dampak Terapi Ekspresi miRNA	205
Biomaterial dan Modulasi Ekspresi miRNA	207
Prospek miRNA sebagai Target Terapi Osteoporosis	210

BAB X

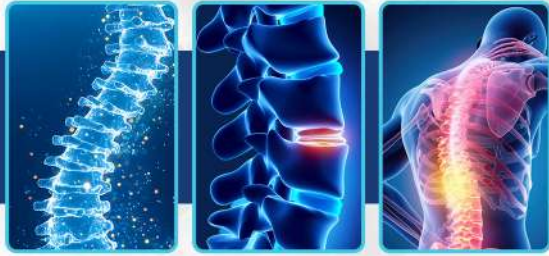
Mikrobiota sebagai Regulator Ekspresi miRNA dalam Osteoporosis	213
---	------------

Interaksi Mikrobiota dan miRNA pada Homeostasis Tulang	213
Modulasi miRNA oleh Mikrobiota pada Osteoklas dan Osteoblas.....	214
Potensi Probiotik dan Prebiotik dalam Mengatur Ekspresi miRNA.....	215
Kombinasi Terapi miRNA dan Modulasi Microbiota.....	217

Daftar Pustaka.....	219
----------------------------	------------

Profil Penulis	223
-----------------------------	------------

Profil Editor	231
----------------------------	------------



BAB I

Anatomi dan Fisiologi Tulang

Struktur dan Komponen Tulang

Tulang merupakan salah satu jaringan tubuh yang memiliki peranan sangat penting dalam kehidupan manusia. Sebagai kerangka utama, tulang memberi bentuk pada tubuh, menjaga kestabilan postur, serta menjadi tempat melekatnya ligamentum, tendon, dan otot sehingga tercipta sistem gerak yang terkoordinasi. Selain menopang, tulang juga melindungi organ-organ vital. Tulang kranial melindungi otak, vertebra menjaga medula spinalis, kosta membentengi jantung dan paru-paru, sedangkan pelvis menjaga uterus, ovarium, serta sebagian usus (Mustafa, 2023).

Peran tulang tampak pula dalam proses pergerakan. Kontraksi otot yang melekat pada tulang menggerakkan sendi sehingga tubuh dapat melakukan berbagai aktivitas, baik sederhana maupun kompleks. Di sisi lain, tulang berfungsi sebagai gudang mineral, khususnya kalsium. Pertukaran kalsium dengan cairan ekstraseluler berlangsung dinamis dan terkendali, sehingga kadar kalsium tubuh tetap terjaga. Kondisi ini sangat penting bagi fungsi vital seperti kontraksi otot, transmisi impuls saraf, serta proses pembekuan darah.

Selain mendukung pergerakan dan metabolisme mineral, tulang juga berperan dalam hematopoiesis. Sumsum tulang atau *Bone marrow* pada bagian kanelus menghasilkan sel-sel darah, termasuk eritrosit, leukosit, dan trombosit. Sumsum tulang juga menyediakan sel punca hematopoietik dan mesenkim yang mendukung regenerasi serta perbaikan jaringan. Melalui fungsi-fungsi tersebut, tulang hadir bukan hanya sebagai penopang tubuh, melainkan juga sebagai organ aktif yang menjaga kesehatan, metabolisme, serta kelangsungan hidup manusia (Mahyudin, 2018).

Berdasarkan strukturnya, tulang dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa tipe, yaitu:

1. Tulang immature (*Woven bone*)

Tulang immature atau sering disebut tulang *Woven* merupakan bentuk awal jaringan tulang yang dicirikan oleh susunan serabut kolagen yang tidak teratur. Tidak seperti tulang *Lamellar* yang memiliki struktur berlapis, serabut kolagen pada tulang ini tersusun secara acak sehingga tidak membentuk lamella yang rapi. Akibatnya, tulang *Woven* memiliki kekuatan mekanis yang lebih rendah, namun justru lebih fleksibel dibandingkan dengan tulang lamellar.

Secara histologis, tulang immature memiliki sifat isotropik, yaitu menunjukkan kekuatan yang relatif sama ke segala arah. Hal ini berbeda dengan tulang lamellar yang bersifat anisotropik sehingga kekuatan sangat bergantung pada arah susunan serabut kolagennya. Sifat isotropik ini membuat tulang *Woven* mampu beradaptasi terhadap berbagai arah beban, meskipun daya tahannya tetap lebih lemah dibandingkan dengan tulang matang.

Ciri lain yang menonjol dari tulang immature adalah laju deposisi matriks tulang yang cepat. Proses pembentukannya berlangsung lebih singkat, disertai dengan turnover yang tinggi. Jumlah sel, terutama osteoblas dan osteosit, juga lebih banyak per unit volume dibandingkan dengan tulang lamellar. Hal ini menunjukkan bahwa tulang *Woven*

merupakan jaringan transisional yang berfungsi terutama pada fase pertumbuhan atau perbaikan tulang.

Sedangkan secara fisiologis, tulang *Immature* dapat ditemukan pada skeleton embrio dan neonatus, di mana tulang *Woven* menjadi kerangka awal sebelum digantikan oleh tulang lamellar melalui proses remodeling. Selain itu, tulang ini juga terdapat pada metafisis tulang anak-anak hingga usia sekitar empat tahun, sebagai bagian dari fase pertumbuhan yang intensif.

Pada orang dewasa yang sehat, tulang *Immature* biasanya sudah tidak dijumpai lagi. Namun, tulang ini dapat kembali muncul pada kondisi khusus, misalnya dalam fase awal penyembuhan fraktur. Pada tahap pembentukan hard callus, tubuh menghasilkan jaringan tulang woven terlebih dahulu sebagai bentuk perbaikan cepat, sebelum akhirnya dimatangkan menjadi tulang lamellar yang lebih kuat melalui proses remodeling.

Selain pada proses normal, tulang immature juga dapat muncul pada kondisi patologis. Beberapa penyakit tulang ditandai dengan pembentukan jaringan woven bone, seperti pada osteosarkoma (tumor ganas tulang), penyakit paget (gangguan remodeling tulang), serta osteogenesis imperfecta (kelainan genetik yang menyebabkan kerapuhan tulang akibat gangguan sintesis kolagen). Kehadiran tulang woven dalam konteks patologis sering menjadi indikator penting dalam diagnosis klinis maupun penelitian histopatologi.

2. Tulang mature (*Lamellar*)

Tulang mature atau tulang lamellar merupakan jaringan tulang dewasa yang terbentuk melalui proses remodeling dari tulang immature (*Woven bone*). Karakteristik utamanya terletak pada susunan serabut kolagen yang teratur dan mengikuti orientasi gaya beban yang diterima tulang. Karena orientasi ini, tulang lamellar bersifat anisotropik, yakni kekuatannya bergantung pada arah gaya yang bekerja. Dengan susunan yang lebih rapi dan terorganisasi, tulang lamellar jauh lebih

kuat serta lebih efisien dalam menopang beban dibandingkan dengan tulang *Immature*.

Secara mikroskopis, osteoblas menyusun matriks kolagen dalam lapisan tipis yang disebut *lamella*. Di dalam setiap lamella, serabut kolagen tersusun sejajar (paralel), sedangkan antar lamella serabut tersebut membentuk sudut oblik sehingga menghasilkan pola khas yang disebut *Berring-bone structure*. Unit-unit lamella ini dibatasi oleh garis semen (*Cement line*) yang berfungsi sebagai pemisah antar struktur. Komposisi tulang lamellar didominasi oleh matriks tulang dengan populasi sel relatif sedikit, terutama osteosit yang terperangkap dalam lakuna dan *Bone-lining cells* yang melapisi permukaan tulang.

Untuk memahami peran tulang lamellar secara lebih komprehensif, perlu ditinjau lebih jauh dua subtype utamanya. Jenis berikut memiliki struktur, distribusi, serta fungsi yang berbeda, meskipun sama-sama termasuk ke dalam kategori tulang *Lamellar*, antara lain ialah:

a. Tulang kortikal (*Compact bone*)

Tulang kortikal menyusun sekitar 80% kerangka tulang dewasa. Tulang ini terutama ditemukan pada tulang panjang dan tulang kuboid, berfungsi memberikan kekuatan dan perlindungan struktural. Secara histologis, tulang kortikal tersusun atas unit fungsional yang disebut osteon atau sistem haversian, berupa cincin lamella konsentris dengan diameter sekitar 50 μm . Osteon tersusun sejajar dengan arah beban utama, biasanya mengikuti sumbu panjang tulang.

Setiap osteon memiliki kanal haversian di bagian tengah yang berisi pembuluh darah dan saraf. Kanal ini dikelilingi oleh lima hingga tujuh lapisan lamella konsentris. Osteosit yang terperangkap dalam cincin lamella berkomunikasi melalui kanalikuli, saluran mikroskopis yang menyebar radial seperti jari-jari roda. Antara satu osteon dengan osteon lainnya terdapat *Cement line* yang meski berfungsi sebagai

batas struktural, justru menjadi titik relatif lemah yang dapat menjadi awal retakan tulang.

Selain kanal haversian, terdapat juga kanal Volkmann yang berjalan tegak lurus terhadap osteon dan berfungsi menghubungkan permukaan luar dan dalam tulang. Kanal ini memungkinkan pembuluh darah masuk dan keluar dari sistem haversian. Pada lapisan periosteal (luar) dan endosteal (dalam), lamella tersusun sejajar membentuk lamella sirkumferensial, yang ikut memperkuat struktur tulang secara menyeluruh.

Dari sisi mekanis, tulang kortikal bersifat lebih padat dengan modulus elastisitas Young sekitar 20 GPa, jauh lebih tinggi daripada tulang kanelos yang hanya sekitar 1 GPa. Hal ini membuat tulang kortikal lebih tahan terhadap gaya tekuk (bending) dan puntir (torsion).

b. Tulang kanelos (*Trabecular bone*)

Tulang kanelos terutama ditemukan di metafisis dan epifisis tulang panjang, serta di bagian sentral tulang. Tidak seperti kortikal yang padat, tulang kanelos memiliki struktur trabekula tiga dimensi yang saling berhubungan, mengikuti arah gaya mekanis, dan mengelilingi ruang yang diisi oleh *Bone marrow*.

Masing-masing trabekula tersusun atas lamella paralel, namun tulang kanelos tidak memiliki sistem haversian seperti pada kortikal. Osteosit, lakuna, dan kanalikuli tetap ada dan berfungsi sama, hanya saja distribusinya lebih mengikuti pola trabekula. Karena luas permukaannya besar, turnover tulang kanelos delapan kali lebih cepat dibandingkan tulang kortikal.

Secara mekanis, tulang kanelos lebih ringan, kurang padat, dan relatif lebih rapuh (*brittle*). Modulus elastisitasnya hanya sekitar 1 GPa, sehingga tidak sekuat tulang kortikal. Namun, karena struktur trabekulanya mampu menyerap energi mekanis dengan baik, tulang kanelos berperan penting dalam

mendistribusikan beban pada sendi dan mendukung fungsi metabolik tulang, terutama dalam proses hematopoiesis.

c. Periosteum

Periosteum merupakan lapisan jaringan ikat yang menutupi permukaan luar tulang, kecuali pada bagian yang dilapisi oleh tulang rawan artikular. Struktur ini memiliki fungsi vital, terutama dalam mendukung pertumbuhan diameter tulang serta mempercepat proses penyembuhan fraktur. Aktivitas periosteum paling jelas terlihat pada masa anak-anak, ketika pertumbuhan tulang masih berlangsung sangat aktif.

Secara histologis, periosteum terdiri atas dua lapisan utama. Pertama, lapisan dalam (*Cambium layer*) yang bersifat longgar, kaya akan pembuluh darah, dan memiliki aktivitas osteogenik tinggi. Lapisan ini mengandung sel progenitor yang dapat berdiferensiasi menjadi osteoblas, sehingga berperan penting dalam pertumbuhan dan perbaikan tulang. Kedua, lapisan luar (*Fibrous layer*) yang lebih padat dan kuat, tersusun atas serabut kolagen dengan jumlah sel relatif sedikit, serta berkesinambungan dengan kapsul sendi sehingga memberikan perlindungan mekanis pada tulang.

Seiring bertambahnya usia, periosteum mengalami penipisan dan penurunan kemampuan osteogeniknya. Konsekuensinya, kemampuan tulang untuk tumbuh dan memperbaiki diri semakin berkurang. Hal ini menjelaskan mengapa proses penyembuhan fraktur pada orang dewasa, khususnya usia lanjut, berlangsung lebih lambat dibandingkan pada anak-anak (Mahyudin, 2018).

Setelah meninjau struktur tulang, struktur yang berlapis dan beragam pada tulang sejatinya dibangun oleh komponen penyusun utama, diantaranya adalah sebagai berikut.

1. Sel-sel tulang

Sel hanya menyusun sekitar 10% dari total jaringan tulang yang terdiri dari beberapa tipe dengan fungsi yang berbeda, namun semuanya

berinteraksi dalam menjaga keseimbangan antara pembentukan dan resorpsi. Komponen utama seluler tulang yang di maksud antara lain, ialah:

a. Osteoblas

Osteoblas merupakan sel pembentuk tulang yang berasal dari sel punca mesenkim yang belum berdiferensiasi di dalam sumsum tulang. Sel ini berfungsi menghasilkan osteoid, yaitu matriks tulang yang kaya akan kolagen tipe I. Osteoid kemudian disekresikan dan diendapkan pada permukaan tulang yang masih belum termineralisasi (*Mineralization front*) sehingga menjadi dasar bagi proses mineralisasi tulang.

Keberadaan osteoblas di permukaan tulang ditandai oleh kemampuan sintesis yang sangat tinggi. Hal ini tercermin dari banyaknya organel penghasil protein, seperti retikulum endoplasma, aparatus Golgi, dan mitokondria. Selain itu, osteoblas juga memiliki aktivitas enzim alkali fosfatase yang besar, yang berperan penting dalam mempercepat mineralisasi matriks tulang.

Proses diferensiasi osteoblas dipengaruhi oleh sejumlah faktor biologis, termasuk *Bone morphogenic proteins* (BMPs), faktor pertumbuhan, dan sitokin. Setelah melalui fase aktif, osteoblas dapat menempuh tiga jalur perkembangan menjadi *Bone-lining cells* yang tidak aktif, terperangkap dalam matriks yang dihasilkannya sendiri hingga berubah menjadi osteosit, atau mengalami apoptosis sehingga menghilang dari area pembentukan tulang.

b. Osteosit

Osteosit terbentuk ketika osteoblas terjebak dalam matriks tulang yang telah mengalami kalsifikasi. Sekitar 90% populasi sel tulang terdiri atas osteosit, menjadikannya komponen dominan dalam jaringan tulang. Sel ini memiliki struktur khas berupa tonjolan sitoplasma panjang yang menembus kanalikuli, membentuk

jaringan komunikasi antar sel tulang yang rapat. Melalui interkoneksi tersebut, osteosit dapat mempertahankan vitalitas jaringan, menyalurkan nutrisi, serta mengatur aliran informasi antar sel tulang.

Peran osteosit sangat penting dalam mengatur metabolisme kalsium dan fosfat. Fungsinya dipengaruhi oleh respons terhadap hormon seperti *Parathyroid hormone* (PTH) dan kalsitonin, serta rangsangan mekanis maupun potensial listrik. Kepekaan tersebut menjadi dasar penerapan *wolff's law* dan berkontribusi pada efek elektromekanikal yang mendukung proses penyembuhan serta adaptasi tulang terhadap beban mekanis.

c. Bone-lining cells

Bone-lining cells merupakan sel pipih yang menempel di permukaan tulang. Sel ini memiliki tonjolan sitoplasma yang menembus matriks tulang dan memungkinkan terjalannya komunikasi langsung dengan osteosit. Pada kondisi normal, bone-lining cells berasal dari osteoblas yang berada dalam keadaan tidak aktif, namun dapat kembali berfungsi sebagai osteoblas aktif ketika terjadi proses pembentukan tulang baru.

Fungsi utama bone-lining cells diduga berkaitan dengan peran sebagai penjaga gerbang (*gatekeeper*) dalam aktivitas metabolisme tulang. Saat mendapat rangsangan dari parathyroid hormone (PTH), sel ini merespons melalui jalur cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Mekanisme tersebut menimbulkan perubahan morfologi yang membuka permukaan tulang, sehingga osteoklas dapat mengakses area tersebut untuk melakukan proses resorpsi.

d. Osteoklas

Osteoklas berasal dari sel prekursor mononuklear (*Preosteoclast*) yang diturunkan dari garis keturunan sel punca monosit dan makrofag hematopoietik. Prekursor ini dapat ditemukan di sumsum tulang maupun dalam sirkulasi darah. Ketika menda-

pat stimulasi, sel-sel tersebut mengalami proliferasi lalu berfusi membentuk osteoklas berinti banyak dengan ukuran besar, biasanya mengandung 3—20 inti. Osteoklas dewasa memiliki banyak mitokondria dan lisosom serta menghasilkan enzim asam fosfatase yang mendukung aktivitas resorpsi tulang.

Proses resorpsi berlangsung di cekungan khusus pada permukaan endosteal dan periosteal tulang yang disebut *Howship's lacunae*. Pada tulang kortikal yang padat, osteoklas menempati *osteonal cutting cones*, yaitu terowongan kecil yang terbentuk di dalam tulang, menghasilkan rongga resorpsi. Setelah aktivitas ini berakhir, osteoklas dapat terpecah menjadi sel mononuklear yang sewaktu-waktu dapat kembali diaktifkan menjadi osteoklas baru.

Interaksi osteoklas dengan permukaan tulang ditandai oleh *Ruffled border* atau *Brush border*. Struktur ini berupa lipatan membran plasma yang memperluas area kontak sel, memungkinkan osteoklas menutup rapat permukaan tulang melalui ikatan integrin. Pada ruang yang tertutup rapat di bawah *Ruffled border*, tercipta kondisi asam melalui kerja sistem *Carbonic anhydrase*, pompa proton yang bergantung pada ATP, dan mekanisme pertukaran ion Na^+/H^+ . Lingkungan asam ini melarutkan kristal apatit anorganik, sementara enzim lisosomal seperti *Tartrate-resistant acid phosphatase* (TRAP) dan katepsin mendegradasi komponen matriks organik.

Oleh karena itu, fungsi osteoklas dikendalikan secara erat melalui komunikasi dengan osteoblas untuk menjaga keseimbangan remodeling tulang. Sedangkan gangguan fungsi sel ini menimbulkan masalah serius, seperti aktivitas yang menurun memicu osteopetrosis, sedangkan aktivitas yang berlebihan dapat menyebabkan kelainan seperti penyakit Paget.

e. *Bone remodelling unit* (BRU)

Bone remodelling unit merupakan area pada tulang yang mengalami proses perombakan melalui kerja sama osteoklas,

osteoblas, dan jaringan stroma pendukung. Pada kondisi fisiologis, proses ini berjalan seimbang antara pembentukan dan resorpsi tulang, suatu mekanisme yang dikenal sebagai *Bone turnover*.

Tahap awal dimulai dengan aktivasi prekursor osteoklas yang berdiferensiasi menjadi osteoklas matang untuk melakukan resorpsi tulang. Setelah fase resorpsi selesai, aktivitas berlanjut dengan aktivasi prekursor osteoblas yang berkembang menjadi osteoblas aktif. Sel ini akan mensekresikan osteoid yang tersusun atas protein kolagen dan non kolagen, membentuk matriks organik baru.

Osteoid yang terbentuk kemudian mengalami proses mineralisasi, menghasilkan jaringan tulang baru yang menggantikan area yang sebelumnya diresorpsi. Melalui siklus berulang ini, *Bone remodelling* unit berperan penting dalam menjaga kekuatan, integritas, dan homeostasis tulang sepanjang kehidupan.

2. Matriks tulang

Matriks tulang adalah komponen ekstraseluler yang membentuk sebagian besar jaringan tulang untuk memberikan sifat mekanis khas tulang, berupa kekuatan tekan dan kekuatan tarik. Secara umum, matriks terbagi menjadi dua bagian utama, yaitu:

a. Matriks anorganik

Matriks anorganik merupakan bagian tulang yang tersusun atas komponen mineral, terutama garam kalsium, yang berfungsi memberikan sifat keras sekaligus kekuatan tekan pada jaringan tulang. Komposisinya mencapai sekitar 60% dari total massa tulang, sehingga menjadi elemen utama dalam menjaga ketahanan mekanis rangka.

Unsur utama matriks ini berupa kristal kalsium fosfat dengan struktur yang mirip kalsium hidroksiapatit [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$]. Kristal tersebut menjadikan tulang mampu menahan gaya

kompresi. Proses pembentukannya, yang dikenal sebagai mineralisasi, terjadi melalui transformasi larutan kalsium dan fosfat. Kristal mula-mula mengendap pada lubang serta pori-pori khusus dalam fibril kolagen matriks organik, lalu tumbuh secara bertahap hingga mengisi seluruh ruang fibril. Selain hidroksiapatit, tulang juga mengandung mineral lain dalam jumlah kecil, seperti osteokalsium fosfatase (*Brushite*).

Fungsi matriks anorganik tidak hanya terbatas pada aspek mekanis, tetapi juga berperan penting sebagai reservoir mineral tubuh. Tulang menyimpan sekitar 99% cadangan kalsium, 85% fosfor, serta 40–60% dari total natrium dan kalium. Di samping mineral utama tersebut, tulang juga mengikat sejumlah mineral tambahan atau impurities, antara lain strontium, timbal, dan fluorida. Sebagian dapat memberikan manfaat, misalnya fluorida dalam kadar fisiologis, namun sebagian lain dapat bersifat toksik dan mengganggu metabolisme tulang.

b. Matriks organik

Matriks organik merupakan bagian tulang yang tersusun atas komponen nonmineral, dengan proporsi sekitar 40% dari total massa tulang. Fungsi utamanya memberikan kelenturan dan kemampuan tulang menahan gaya tarik, sehingga melengkapi peran matriks anorganik yang bertugas menahan gaya kompresi. Dengan kombinasi keduanya, tulang memiliki kekuatan sekaligus elastisitas yang seimbang.

Komponen utama matriks organik adalah kolagen tipe I, yang mencapai sekitar 90% dari total kandungannya. Struktur kolagen ini berupa heliks rangkap tiga (*triple helix*), tersusun dari dua rantai alfa1 dan satu rantai alfa2 dengan pola berulang Gly–X–Y. Pada pola ini, glisin selalu menempati posisi pertama, sedangkan X dan Y biasanya berupa prolin atau hidroksiprolin. Susunan tersebut membentuk fibril tunggal yang kuat, stabil, dan menjadi penopang utama kekuatan tarik tulang. Selain kolagen

tipe I, ditemukan juga kolagen tipe V dan XI dalam jumlah kecil yang berfungsi memperkuat struktur fibril.

Sintesis kolagen berlangsung di osteoblas dan fibroblas. Rantai alfa yang terbentuk mengalami modifikasi berupa hidroksilasi residu lisin dan prolin, menghasilkan hidrokisiprolin yang menjadi indikator penting untuk menilai turnover tulang. Setelah itu, rantai alfa diekspor dari sel dalam bentuk prokolagen, yang ujungnya kemudian dipotong. Proses ini menghasilkan penanda pembentukan tulang, seperti prokolagen tipe I telopeptida (CTX). Selanjutnya, fibril kolagen membentuk ikatan silang (*Cross-linkages*) antar heliks. Hasil ikatan ini berupa turunan peptida, seperti piridinolin dan deoksihipridinolin yang dikenal sebagai indikator kerusakan tulang.

Selain kolagen, matriks organik juga mengandung protein nonkolagen, proteoglikan, serta berbagai faktor pertumbuhan. Osteokalsin, osteonektin, osteopontin, dan bone sialoprotein berperan penting dalam regulasi mineralisasi serta aktivitas osteoklas. Proteoglikan spesifik tulang membantu menyusun serat kolagen dan mengikat *Growth factor*, sementara faktor pertumbuhan seperti *Bone morphogenetic proteins* (BMP), *Insulin-like growth factors* (IGF I dan II), serta sitokin (IL-1 dan IL-6) mengatur diferensiasi dan aktivitas sel tulang.

Pada tulang imatur, mineralisasi dipicu oleh vesikula mineralisasi yang dilepaskan osteoblas atau kondroblas melalui aktivitas enzim alkali fosfatase. Enzim ini memecah pirofosfat, suatu penghambat mineralisasi, sehingga memungkinkan pembentukan kristal. Pada tulang dewasa, mineralisasi lebih banyak berlangsung melalui pengendapan dan propagasi kristal apatit pada zona lubang di ujung fibril dan pori-pori di antara fibril kolagen.

Dengan susunannya yang kompleks, matriks organik tidak hanya memberikan kekuatan tarik pada tulang, tetapi juga

mendukung mineralisasi, remodeling, serta komunikasi antar sel tulang. Peran ini menjadikan tulang sebagai jaringan dinamis yang mampu menahan beban mekanis sekaligus beradaptasi terhadap kebutuhan fisiologis sepanjang hidup (Mahyudin, 2018).

Secara keseluruhan, struktur dan komponen tulang saling melengkapi dalam membentuk jaringan yang kokoh sekaligus dinamis. Tulang tidak hanya berfungsi sebagai penopang mekanis tubuh, tetapi juga sebagai pusat metabolisme mineral dan tempat berlangsungnya proses biologis penting, termasuk hematopoiesis. Keterpaduan antara struktur makroskopis, seperti kortikal, kancellus, dan periosteum dengan komponen mikroskopis berupa sel-sel dan matriks tulang menjadikan jaringan ini mampu menahan beban, beradaptasi terhadap perubahan, serta memperbaiki diri ketika mengalami kerusakan.

Pembentukan dan Pertumbuhan Tulang

Pembentukan dan pertumbuhan tulang merupakan proses biologis yang kompleks, di mana jaringan tulang terbentuk, berkembang, dan mengalami pematangan. Proses pembentukan tulang dikenal dengan istilah *Osifikasi* yang menggambarkan mekanisme perubahan jaringan awal menjadi struktur tulang yang matang. Pada dasarnya, terdapat dua mekanisme utama dalam osifikasi, yaitu:

1. Osifikasi intramembran

Osifikasi intramembran berlangsung relatif sederhana dan umumnya terjadi pada pembentukan tulang datar, seperti tulang tengkorak dan mandibula. Pada area yang akan membentuk tulang, sinyal kimia tertentu merangsang sel-sel mesenkim untuk berkumpul dan berdiferensiasi menjadi sel osteogenik, kemudian berkembang lebih lanjut menjadi osteoblas di pusat osifikasi.

Osteoblas aktif mensekresikan matriks organik yang mengelilingi sel-sel tulang. Sel-sel yang terperangkap di dalam matriks ini berubah menjadi osteosit dan menempati ruang kecil yang disebut lakuna. Dari lakuna, sitoplasma osteosit membentuk perpanjangan menuju

kanalikuli yang memancar ke segala arah, memungkinkan terjadinya komunikasi antar sel tulang.

Seiring waktu, osteoblas yang terperangkap dalam matriks berubah menjadi osteosit dan menempati ruang kecil yang disebut lakuna. Dari lakuna, sel-sel tersebut membentuk saluran halus berupa kanalikuli untuk berkomunikasi dengan sel lain. Matriks tulang yang mengeras kemudian membentuk trabekula yang saling berhubungan membentuk tulang spons. Pembuluh darah tumbuh di antara trabekula untuk menyediakan nutrisi, sedangkan jaringan mesenkim di bagian luar berdiferensiasi menjadi periosteum, yaitu lapisan pelindung luar tulang.

2. Osifikasi endokondral

Osifikasi endokondral lebih kompleks dibandingkan osifikasi intramembran dan menjadi mekanisme utama pembentukan tulang panjang, seperti tulang lengan dan tungkai. Pada tahap awal, kerangka janin terbentuk dari kartilago hialin. Selanjutnya, kondrosit dalam kartilago mengalami hipertrofi (pembesaran) dan mati karena kekurangan nutrisi. Ruang kosong yang terbentuk kemudian menjadi tempat dimulainya pusat osifikasi primer.

Pembuluh darah menembus perikondrium melalui foramen nutrisi, sehingga perikondrium berubah menjadi periosteum. Sel-sel osteogenik di dalamnya berdiferensiasi menjadi osteoblas yang kemudian membentuk tulang trabekula di sekitar kartilago yang mati. Proses ini berlangsung dari bagian tengah diafisis menuju ujung tulang. Seiring perkembangan, rongga medula (*Medullary cavity*) terbentuk dan terisi oleh sumsum tulang.

Mendekati kelahiran, terbentuk pusat osifikasi sekunder pada epifisis. Mekanisme osifikasinya mirip dengan osifikasi primer, hanya saja tulang spons tetap bertahan di epifisis tanpa membentuk rongga medula. Sementara itu, kartilago hialin pada permukaan epifisis berkembang menjadi kartilago artikular yang berfungsi sebagai bantalan sendi. Kartilago yang tersisa di antara epifisis dan diafisis

membentuk lempeng epifisis (*Growth plate*) yang menjadi dasar pertumbuhan panjang tulang hingga masa remaja berakhir (Zaki, 2020).

Melalui kedua mekanisme tersebut, kerangka manusia berkembang dari struktur sederhana berbasis kartilago menjadi tulang dewasa yang kuat, mampu menopang berat tubuh, melindungi organ vital, serta mendukung fungsi pergerakan yang kompleks.

Pertumbuhan tulang tidak hanya ditentukan oleh proses biologis osifikasi, melainkan juga dipengaruhi oleh berbagai faktor internal maupun eksternal. Faktor internal mencakup pengaturan hormonal, di mana hormon pertumbuhan (GH), hormon tiroid, hormon seks (estrogen dan testosteron), serta kalsitonin dan parathormon berperan penting dalam mengendalikan aktivitas sel tulang, terutama osteoblas yang membentuk tulang dan osteoklas yang meresorpsi tulang. Keseimbangan antara kedua jenis sel ini memastikan bahwa tulang tidak hanya bertambah panjang dan tebal, tetapi juga tetap terjaga kekuatannya melalui proses remodeling yang berkesinambungan.

Selain hormon, faktor nutrisi juga memiliki peran krusial. Asupan kalsium, fosfor, vitamin D, vitamin C, dan protein sangat diperlukan untuk pembentukan matriks tulang dan mineralisasi. Kekurangan salah satu dari unsur ini dapat mengganggu pertumbuhan serta memperlemah struktur tulang. Misalnya, defisiensi vitamin D dapat menyebabkan rakhitis pada anak-anak dan osteomalasia pada orang dewasa, sedangkan kurangnya kalsium dan ketidakseimbangan hormon dapat memicu terjadinya osteoporosis pada usia lanjut (Zaki, 2020).

Dengan demikian, pembentukan dan pertumbuhan tulang tidak hanya bergantung pada mekanisme biologis di tingkat seluler, tetapi juga pada dukungan faktor hormonal, nutrisi, dan lingkungan. Pemahaman menyeluruh mengenai proses ini penting agar kesehatan tulang dapat dijaga sejak usia dini hingga lanjut usia, sekaligus mencegah berbagai gangguan yang dapat melemahkan sistem rangka manusia.

Siklus Remodeling Tulang

Seiring dengan pembentukan dan pertumbuhan, tulang juga mengalami remodeling. Remodeling tulang adalah proses fisiologis yang berlangsung terus-menerus sepanjang kehidupan manusia. Proses ini bertujuan untuk menjaga kekuatan mekanis tulang, memperbaiki kerusakan mikro, sekaligus mengatur keseimbangan mineral tubuh, terutama kalsium dan fosfat. Remodeling terjadi secara teratur dalam unit kecil pada tulang yang disebut *Basic Multicellular Unit* (BMU) yang melibatkan koordinasi beberapa jenis sel tulang, yaitu osteoklas, osteoblas, osteosit, dan sel lining tulang (Barnsley dkk., 2021).

Secara umum, remodeling tulang berlangsung dalam beberapa tahap berurutan, diantaranya yaitu:

1. Resorpsi

Tahap pertama dalam remodeling tulang adalah resorpsi, yaitu fase penghancuran jaringan tulang lama. Proses ini dikendalikan oleh aktivitas sel osteoklas, yaitu sel multinukleat berukuran besar yang berasal dari fusi monosit-makrofag dalam sistem hematopoietik. Osteoklas menempel pada permukaan tulang dengan membentuk sealing zone, kemudian melepaskan enzim proteolitik dan asam hidroklorik ke dalam ruang resorpsi.

Enzim proteolitik berfungsi mendegradasi komponen organik matriks tulang, terutama kolagen tipe I, sedangkan asam melarutkan komponen anorganik berupa kristal hidroksiapatit. Akibatnya, mineral seperti kalsium dan fosfat dilepaskan ke dalam aliran darah, sehingga membantu mempertahankan keseimbangan kadar mineral tubuh.

Resorpsi terjadi terutama pada area tulang yang mengalami kerusakan mikro (*Microdamage*) akibat tekanan mekanis berulang, atau pada bagian tulang yang tidak lagi optimal dalam menahan beban. Meskipun aktivitas resorpsi penting, proses yang berlebihan dapat menurunkan kepadatan tulang dan menjadi faktor risiko

penyakit seperti osteoporosis. Oleh karena itu, keseimbangan aktivitas osteoklas dengan osteoblas sangat krusial.

2. Reversal

Tahap reversal merupakan fase transisi yang sangat krusial dalam siklus remodeling tulang. Setelah osteoklas menyelesaikan aktivitasnya dalam fase resorpsi, maka area tulang yang sebelumnya didegradasi tidak dapat langsung ditempati oleh osteoblas. Dibutuhkan suatu proses persiapan biologis dan mekanis agar permukaan tulang siap untuk pembentukan jaringan baru. Fase reversal inilah yang menjadi penghubung esensial antara penghancuran tulang lama dan regenerasi tulang baru, sehingga menjamin keberlangsungan remodeling secara harmonis dan terkendali.

Setelah osteoklas beraktivitas, permukaan tulang meninggalkan cekungan kecil yang dikenal sebagai *Lacuna howship*. Area ini penuh dengan sisa-sisa matriks organik maupun mineral yang telah terdegradasi. Pada tahap reversal, sel-sel mononuklear datang untuk membersihkan area tersebut.

Sel mononuklear ini diduga berasal dari garis keturunan makrofag, dan berfungsi seperti “petugas kebersihan” biologis. Mereka memfagositosis sisa-sisa komponen matriks tulang, serta mengeluarkan sinyal biokimia yang akan memanggil sel-sel pembentuk tulang ke lokasi yang telah dibersihkan. Oleh karena itu, fase reversal tidak hanya bersifat pasif, tetapi juga aktif dalam menciptakan lingkungan mikro (*Microenvironment*) yang kondusif untuk regenerasi.

Selain membersihkan residu, sel-sel reversal juga melakukan modifikasi permukaan tulang. Mereka melepaskan berbagai mediator kimia yang mempengaruhi diferensiasi sel progenitor osteoblastik. Permukaan tulang yang semula kasar akibat aktivitas resorpsi dipersiapkan menjadi substrat yang sesuai bagi osteoblas untuk melekat, berproliferasi, dan mulai mensekresikan osteoid.

Dengan kata lain, tahap reversal berperan sebagai fase “rekondisi” tulang, yang memastikan area resorpsi benar-benar siap menerima pembentukan jaringan baru. Apabila tahap ini terganggu, osteoblas tidak akan dapat bekerja secara optimal, sehingga proses formasi tulang menjadi terhambat.

Fase reversal juga melibatkan interaksi molekuler yang kompleks antara sel osteoklas, sel mononuklear, dan osteoblas. Osteoklas yang sedang mengalami apoptosis (kematian sel terprogram) melepaskan sinyal yang dapat menarik sel-sel progenitor osteoblastik ke area remodeling. Sinyal tersebut berupa molekul-molekul kecil, salah satunya adalah faktor pertumbuhan transformasi (TGF- β) yang dilepaskan dari matriks tulang selama resorpsi.

Selain itu, terdapat komunikasi lintas sel melalui mekanisme coupling, yakni proses di mana penghancuran tulang lama secara langsung mengaktifkan mekanisme pembentukan tulang baru. Mekanisme coupling ini dikendalikan oleh berbagai protein, seperti sphingosine-1-phosphate (S1P), ephrinB2, serta faktor-faktor osteoklast yang memicu diferensiasi osteoblas. Dengan adanya regulasi molekuler ini, fase reversal menjadi kunci agar proses penghancuran dan pembentukan tulang berlangsung seimbang.

Fungsi utama dari tahap reversal adalah menjadi jembatan transisi antara dua fase yang berlawanan, yaitu penghancuran oleh osteoklas dan pembentukan oleh osteoblas. Tanpa adanya fase reversal, akan terjadi kekacauan biologis di mana area resorpsi tidak siap ditempati osteoblas, sehingga regenerasi tidak berjalan efektif.

Oleh sebab itu, reversal dapat dianalogikan sebagai fase “penyelarasan, di satu sisi memastikan penghancuran tulang berakhir dengan teratur, dan di sisi lain membuka jalan bagi pembentukan jaringan baru. Peran transisi ini yang menjadikan reversal sebagai titik keseimbangan dalam remodeling.

Dari sisi klinis, gangguan pada tahap reversal dapat berdampak besar terhadap kesehatan tulang. Apabila sel mononuklear gagal

membersihkan permukaan resorpsi atau jika mekanisme coupling tidak berfungsi dengan baik, maka pembentukan tulang baru tidak terjadi secara optimal. Akibatnya, siklus remodeling menjadi timpang, dengan dominasi resorpsi yang lebih besar dibandingkan formasi. Kondisi ini berkontribusi pada penurunan massa tulang dan meningkatnya risiko osteoporosis.

Selain itu, pemahaman tentang fase reversal juga penting dalam konteks terapi modern. Misalnya, beberapa penelitian menunjukkan bahwa obat-obatan yang menargetkan interaksi osteoklas-osteoblas (seperti inhibitor RANKL atau modulator S1P) dapat mempengaruhi efektivitas remodeling. Hal ini menegaskan bahwa reversal bukan hanya fase pasif, tetapi juga titik potensial untuk intervensi terapeutik.

3. Formasi

Tahap formasi merupakan fase penting dalam siklus bone remodeling yang berlangsung setelah proses resorpsi selesai. Pada fase ini, sel-sel osteoblas menjadi sangat aktif dan berperan utama dalam pembentukan kembali jaringan tulang yang baru. Osteoblas mulai mensekresikan matriks tulang yang disebut osteoid, yaitu lapisan dasar yang menjadi fondasi bagi mineralisasi tulang. Komponen utama osteoid adalah kolagen tipe I, yang berfungsi sebagai kerangka struktural, serta sejumlah protein matriks non-kolagen dan faktor pertumbuhan yang berperan dalam mengatur diferensiasi serta aktivitas seluler.

Proses formasi ini tidak sekadar menggantikan bagian tulang yang sebelumnya telah direstorasi, tetapi juga berfungsi untuk memperkuat arsitektur tulang agar mampu menyesuaikan diri dengan berbagai tuntutan mekanis tubuh. Dengan kata lain, tahap ini memungkinkan tulang mempertahankan sifat plastis dan dinamisnya, sehingga mampu beradaptasi terhadap perubahan beban, aktivitas fisik, maupun kebutuhan metabolik.

Keberhasilan tahap formasi sangat bergantung pada kualitas dan kuantitas osteoblas yang berfungsi secara optimal. Osteoblas

yang bekerja dengan baik akan memastikan matriks tulang tersusun secara teratur, padat, dan siap mengalami mineralisasi pada tahap berikutnya. Sebaliknya, bila aktivitas osteoblas menurun, baik akibat faktor usia, penyakit metabolik, maupun defisiensi nutrisi, maka kualitas regenerasi tulang menjadi tidak maksimal dan dapat meningkatkan risiko kerapuhan atau osteoporosis.

Selain membentuk osteoid, sebagian osteoblas pada akhir fase formasi akan mengalami transformasi menjadi osteosit yang terperangkap di dalam matriks tulang. Osteosit ini berfungsi sebagai sel sensorik yang mengatur homeostasis tulang dengan merespons beban mekanik dan mengirimkan sinyal untuk mengatur aktivitas osteoblas maupun osteoklas. Dengan demikian, formasi bukan hanya proses konstruksi tulang baru, melainkan juga fondasi bagi sistem pengaturan diri tulang dalam menjaga keseimbangan struktur dan fungsinya.

4. Mineralisasi

Mineralisasi merupakan tahap terakhir dalam siklus bone remodeling, yaitu fase ketika matriks tulang yang sebelumnya lunak (osteoid) mengalami pengerasan melalui deposisi mineral.

Pada fase ini, kalsium dan fosfat diendapkan ke dalam serabut kolagen tipe I yang telah disekresikan oleh osteoblas pada tahap formasi. Proses deposisi mineral tersebut membentuk kristal hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), yang tersusun teratur di sepanjang fibril kolagen, memberikan karakteristik tulang yang keras, kaku, dan tahan terhadap beban mekanis. Tanpa mineralisasi, matriks kolagen hanya berfungsi sebagai jaringan ikat yang fleksibel, tetapi tidak memiliki kekuatan yang cukup untuk menopang tubuh.

Mineralisasi berlangsung secara bertahap. Pada fase awal, ion kalsium dan fosfat membentuk endapan mineral yang masih bersifat amorf. Endapan ini kemudian mengalami kristalisasi, mengisi ruang antar serabut kolagen, hingga akhirnya membentuk struktur yang padat dan matang.

Protein matriks tulang seperti osteokalsin, osteopontin, dan osteonektin berperan penting dalam mengatur nukleasi kristal serta memandu proses penyusunan mineral. Selain itu, vesikel matriks yang dilepaskan oleh osteoblas berfungsi sebagai titik awal pengendapan kalsium-fosfat, sehingga mempercepat proses mineralisasi.

Ketersediaan mineral juga dikontrol oleh sistem endokrin tubuh. Hormon paratiroid (PTH) meningkatkan pelepasan kalsium dari tulang ke darah ketika kadar kalsium menurun, sedangkan kalsitonin membantu menghambat resorpsi tulang jika kadar kalsium berlebihan. Vitamin D berperan dalam meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfat di usus, memastikan pasokan mineral cukup untuk proses pengerasan tulang. Oleh karena itu, mineralisasi bukan hanya proses lokal di dalam tulang, tetapi juga melibatkan koordinasi sistemik antara hormon, nutrisi, dan metabolisme mineral.

Mineralisasi tidak hanya memperkokoh tulang secara struktural, tetapi juga menjadikannya organ dinamis yang berfungsi sebagai cadangan mineral tubuh. Sekitar 99% kalsium dan 85% fosfat tubuh tersimpan di tulang dalam bentuk kristal hidroksiapatit. Ketika tubuh membutuhkan mineral, misalnya untuk kontraksi otot, transmisi impuls saraf, pembekuan darah, atau fungsi enzimatik, tulang dapat melepaskannya kembali ke dalam sirkulasi.

Keberhasilan mineralisasi sangat bergantung pada keseimbangan nutrisi, hormonal, dan aktivitas fisik. Kekurangan vitamin D atau kalsium dapat menyebabkan mineralisasi tidak sempurna, sehingga matriks tulang tetap lunak. Kondisi ini dikenal sebagai osteomalasia pada orang dewasa dan rakhitis pada anak-anak, yang ditandai dengan deformitas tulang serta peningkatan risiko fraktur. Sebaliknya, bila resorpsi tulang lebih dominan daripada formasi dan mineralisasi, seperti pada osteoporosis, tulang akan menjadi rapuh meskipun proses pengerasan berjalan normal.

Selain defisiensi nutrisi, faktor usia juga berpengaruh besar. Pada masa kanak-kanak dan remaja, mineralisasi berlangsung

cepat untuk mendukung pertumbuhan. Pada usia dewasa muda, puncak massa tulang (*Peak bone mass*) tercapai, dan setelahnya laju mineralisasi cenderung menurun. Pada usia lanjut, terutama setelah menopause pada perempuan, penurunan hormon estrogen mempercepat kehilangan massa tulang, sehingga mineralisasi tidak mampu mengimbangi resorpsi. Inilah sebabnya osteoporosis lebih sering terjadi pada kelompok tersebut.

Pemahaman tentang tahap mineralisasi sangat penting dalam konteks kesehatan masyarakat. Upaya menjaga kepadatan tulang harus difokuskan pada fase pertumbuhan, ketika tubuh masih mampu mencapai massa tulang optimal. Asupan kalsium, vitamin D, serta aktivitas fisik seperti latihan beban berperan besar dalam memperkuat proses mineralisasi. Intervensi farmakologis, seperti terapi hormon atau obat antiresorptif, juga ditujukan untuk menjaga keseimbangan antara resorpsi dan formasi, sehingga mineralisasi tetap berlangsung secara efektif (Zaki, 2020).

Melalui urutan proses yang berkesinambungan ini, remodeling tidak hanya menjaga kualitas struktural tulang, tetapi juga memainkan peranan vital dalam kesehatan sistemik tubuh. Proses ini memungkinkan tulang untuk beradaptasi terhadap perubahan beban mekanis, memperbaiki kerusakan akibat aktivitas harian, dan tetap berfungsi sebagai cadangan mineral yang penting bagi metabolisme tubuh.

Resorpsi Tulang

Resorpsi tulang adalah salah satu tahap utama dalam siklus remodeling tulang, di mana sel osteoklas berperan aktif menghancurkan jaringan tulang lama atau rusak. Proses ini penting untuk menjaga keseimbangan mineral tubuh serta memastikan bahwa tulang tetap kuat dengan mengganti jaringan yang sudah rapuh dengan jaringan baru yang lebih sehat (Nugroho, 2015).

Resorpsi tulang dikendalikan oleh interaksi kompleks antara osteoklas, osteoblas, serta faktor-faktor lokal dan sistemik. Faktor lokal, seperti

growth factor dan sitokin pro-inflamasi, bersama dengan faktor sistemik berupa hormon, memainkan peranan penting dalam mengatur aktivitas resorpsi. Hormon paratiroid (PTH), misalnya, secara tidak langsung mempengaruhi resorpsi melalui metabolisme vitamin D, khususnya bentuk aktifnya yaitu 1,25-*Dihydroxycholecalciferol*, dengan bantuan osteoblas (Zaki, 2020).

Pembentukan osteoklas diawali oleh proliferasi sel progenitor osteoklas yang membutuhkan faktor diferensiasi dari osteoblas stromal. Stimulasi dapat berasal dari PTH, glukokortikoid, maupun sitokin pro-inflamasi. Pada tahap ini, molekul RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand*) yang dihasilkan osteoblas berikatan dengan reseptor RANK pada prekursor osteoklas dengan dukungan *Macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF). Interaksi ini mendorong pematangan osteoklas hingga siap menjalankan fungsi resorpsi.

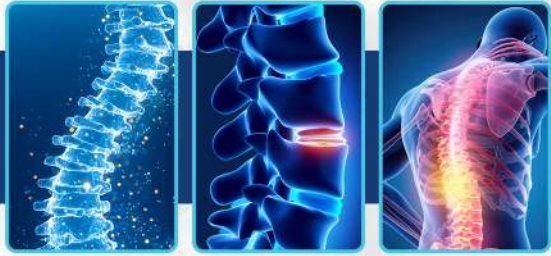
Sebelum proses dimulai, osteoblas menyiapkan permukaan tulang dengan memindahkan lapisan osteoid, sehingga area mineral tulang dapat diakses osteoklas. Osteoklas kemudian melekat erat pada permukaan tulang dan membentuk ruang tertutup (*Sealed zone*). Dalam ruang ini, osteoklas mensekresikan asam hidroklorida untuk melarutkan mineral serta enzim proteolitik, terutama cathepsin K, untuk mendegradasi matriks organik seperti kolagen tipe I. Kondisi pH yang rendah mempercepat demineralisasi, sementara enzim lisosom mempercepat degradasi protein matriks. Hasil akhirnya berupa pelepasan ion kalsium dan fosfat yang diserap oleh vesikel osteoklas, lalu dilepaskan ke cairan ekstraseluler dan masuk ke sirkulasi darah.

Tahap resorpsi berlangsung relatif singkat, sekitar 2—4 minggu, tetapi berdampak besar terhadap kekuatan dan struktur tulang. Aktivitas osteoklas ini diatur oleh keseimbangan antara RANKL dan osteoprotegerin (OPG), yang berperan sebagai penghambat alami dengan cara mengikat RANKL agar tidak berinteraksi dengan reseptor RANK. Ketidakseimbangan antara RANKL dan OPG akan menentukan intensitas resorpsi, seperti dominasi

RANKL memicu peningkatan resorpsi, sedangkan peningkatan OPG menekan aktivitas osteoklas (Zaki, 2020).

Apabila resorpsi berlangsung berlebihan, tulang kehilangan densitas mineral sehingga terjadi osteoporosis, yang ditandai dengan meningkatnya risiko patah tulang. Sebaliknya, bila resorpsi terganggu atau terhambat, dapat muncul kondisi osteopetrosis, di mana tulang menjadi terlalu padat, keras, namun rapuh dan rentan patah.

Oleh karena itu, siklus remodeling tulang merupakan rangkaian proses menyeluruh yang menjaga kesehatan tulang, sementara resorpsi tulang adalah salah satu tahap kritis di dalamnya yang berfungsi untuk menghilangkan jaringan tulang lama sebelum digantikan oleh jaringan baru.



BAB II

Konsep Dasar Osteoporosis

Pengertian Osteoporosis

Osteoporosis adalah suatu penyakit sistemik pada kerangka yang ditandai oleh penurunan massa tulang dan perubahan mikroarsitektur jaringan tulang. Kondisi ini menyebabkan tulang menjadi lebih rapuh dan rentan mengalami patah, bahkan akibat trauma ringan sekalipun. Penyakit ini sering dijuluki sebagai “*Silent disease*” karena berkembang secara perlahan tanpa gejala yang jelas, hingga akhirnya terdeteksi melalui terjadinya fraktur (Martinis dkk., 2020).

Penyakit ini sering dijuluki sebagai “*Silent disease*” karena berkembang secara perlahan tanpa gejala yang jelas, hingga akhirnya terdeteksi melalui terjadinya fraktur (Martinis dkk., 2020). Menurut definisi Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), osteoporosis ditentukan berdasarkan hasil pengukuran Kepadatan Mineral Tulang (Bone Mineral Density/BMD) menggunakan metode Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA). Seseorang dinyatakan mengalami osteoporosis apabila nilai BMD berada $\geq 2,5$ standar deviasi di bawah rata-rata puncak BMD orang dewasa muda. Hasil ini dinyatakan dalam bentuk skor-T, dengan kategori berikut.

1. Normal: skor-T \geq -1

Kategori normal menunjukkan bahwa kepadatan mineral tulang masih berada dalam rentang yang sehat. Nilai skor-T \geq -1 menandakan bahwa densitas tulang tidak jauh berbeda dari standar rata-rata populasi dewasa muda sehat, sehingga tulang memiliki kekuatan yang memadai untuk menopang tubuh dalam aktivitas sehari-hari.

Pada kondisi ini, struktur tulang masih padat, kokoh, dan mampu menjalankan fungsi biomekanisnya secara optimal, termasuk mendukung postur tubuh, pergerakan, serta melindungi organ-organ vital dari benturan. Individu dengan skor-T dalam kategori normal umumnya memiliki risiko fraktur yang rendah. Patah tulang biasanya hanya terjadi jika terdapat trauma besar, misalnya kecelakaan lalu lintas, jatuh dari ketinggian, atau benturan yang sangat keras. Dalam kondisi aktivitas normal atau jatuh ringan, tulang pada kategori ini relatif tahan terhadap kerusakan karena masih memiliki kekuatan struktural yang baik.

Meskipun demikian, status “normal” tidak berarti bebas sepenuhnya dari risiko. Faktor gaya hidup, usia, serta kondisi kesehatan tertentu tetap dapat mempengaruhi kualitas tulang. Misalnya, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol berlebihan, pola makan rendah kalsium atau vitamin D, serta kurangnya aktivitas fisik dapat menurunkan kepadatan tulang seiring waktu. Oleh karena itu, menjaga gaya hidup sehat tetap penting meskipun skor-T berada dalam kategori normal.

Pada kelompok usia muda hingga dewasa awal, skor-T normal biasanya mencerminkan pencapaian peak bone mass yang optimal. Namun seiring bertambahnya usia, terutama setelah memasuki usia lanjut atau pada perempuan setelah menopause, massa tulang cenderung menurun secara alami. Oleh karena itu, skor-T normal pada usia muda perlu dipertahankan melalui asupan nutrisi yang memadai, aktivitas fisik yang melibatkan latihan beban, serta paparan sinar matahari yang cukup untuk sintesis vitamin D.

Secara klinis, kategori normal memberikan dasar bagi pencegahan osteoporosis. Seseorang dengan skor-T normal dianjurkan untuk menjaga kesehatan tulangnya agar tidak mengalami penurunan densitas secara signifikan di kemudian hari. Edukasi mengenai pola makan bergizi, pemeriksaan berkala terutama pada kelompok berisiko, serta pengendalian faktor gaya hidup menjadi bagian penting dalam upaya mempertahankan kepadatan tulang tetap pada tingkat optimal.

2. Osteopenia: skor-T antara -1 hingga -2,5

Osteopenia merupakan kondisi peralihan antara tulang normal dan osteoporosis. Pada fase ini, kepadatan mineral tulang telah menurun di bawah batas standar normal, meskipun belum mencapai tingkat yang digolongkan sebagai osteoporosis. Nilai skor-T antara -1 hingga -2,5 menggambarkan adanya penurunan massa tulang yang cukup signifikan, sehingga tulang mulai kehilangan sebagian kekuatannya dan tidak lagi sekuat pada kategori normal.

Kondisi osteopenia sering disebut sebagai fase “peringatan dini” karena menandakan adanya risiko tinggi untuk berkembang menjadi osteoporosis jika tidak ditangani dengan baik. Walaupun tidak semua individu dengan osteopenia pasti mengalami osteoporosis, peluang terjadinya fraktur meningkat, terutama pada tulang belakang, panggul, dan pergelangan tangan.

Risiko tersebut semakin besar apabila disertai faktor-faktor pendukung lain, seperti bertambahnya usia, penurunan hormon estrogen pada wanita pascamenopause, gaya hidup sedentari, pola makan rendah kalsium, dan vitamin D serta kebiasaan merokok atau konsumsi alkohol berlebihan.

Secara klinis, osteopenia biasanya tidak menimbulkan gejala yang jelas. Penderitanya sering tidak menyadari adanya penurunan kepadatan tulang sampai terjadi fraktur akibat benturan ringan atau aktivitas sehari-hari yang seharusnya tidak berisiko. Oleh sebab itu, deteksi dini melalui pemeriksaan densitometri tulang (DXA scan)

sangat penting untuk mengenali kondisi ini sebelum berkembang lebih lanjut.

Intervensi pada tahap osteopenia berfokus pada pencegahan progresi menuju osteoporosis. Tindakan yang dianjurkan meliputi perubahan gaya hidup sehat, seperti meningkatkan asupan kalsium dan vitamin D, melakukan latihan fisik yang melibatkan beban (*weight-bearing exercise*), menjaga berat badan ideal, serta mengurangi kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol. Pada kelompok berisiko tinggi, dokter juga dapat mempertimbangkan terapi farmakologis tertentu untuk membantu memperlambat laju penurunan massa tulang.

Dengan pengelolaan yang tepat, osteopenia dapat dikendalikan sehingga tulang tetap memiliki fungsi mekanis yang memadai dan risiko osteoporosis di kemudian hari dapat ditekan. Dengan demikian, tahap ini sebaiknya dipandang sebagai momentum penting untuk melakukan tindakan preventif yang komprehensif dalam menjaga kesehatan tulang jangka panjang.

3. Osteoporosis: skor-T $\leq -2,5$

Osteoporosis merupakan tahap paling serius dalam spektrum gangguan kepadatan tulang. Kategori ini ditandai dengan nilai skor-T $\leq -2,5$, yang berarti kepadatan mineral tulang telah jauh menurun dibandingkan nilai puncak massa tulang pada orang dewasa muda sehat.

Penurunan ini menyebabkan tulang kehilangan kekuatan strukturalnya secara signifikan sehingga menjadi rapuh, mudah retak, bahkan dapat patah akibat trauma ringan atau aktivitas sehari-hari yang seharusnya tidak berisiko, seperti membungkuk, batuk keras, atau mengangkat beban ringan. Risiko fraktur pada osteoporosis meningkat secara dramatis. Lokasi yang paling sering mengalami patah tulang adalah tulang belakang (*Vertebra*), pergelangan tangan (*Distal radius*), dan tulang paha (*Femur*). Fraktur pada tulang belakang dapat menimbulkan nyeri kronis, perubahan postur berupa tubuh

membungkuk (*Kyphosis*), serta berkurangnya tinggi badan. Fraktur panggul, khususnya pada usia lanjut, seringkali berakibat fatal karena dapat menimbulkan komplikasi serius, keterbatasan mobilitas, hingga meningkatnya risiko kematian dalam satu tahun setelah kejadian.

Secara fisiologis, osteoporosis terjadi karena ketidakseimbangan antara aktivitas osteoklas yang lebih dominan dalam meresorpsi tulang dan aktivitas osteoblas yang menurun dalam membentuk tulang baru. Faktor penyebabnya dapat bersifat primer maupun sekunder. Osteoporosis primer umumnya terkait dengan proses penuaan dan defisiensi hormon estrogen pada wanita pascamenopause. Sementara itu, osteoporosis sekunder dapat dipicu oleh penyakit tertentu (misalnya hipertiroidisme, rheumatoid arthritis, atau gagal ginjal kronis), penggunaan obat-obatan jangka panjang (seperti kortikosteroid), malnutrisi, maupun gaya hidup tidak sehat.

Kondisi ini sering disebut sebagai “silent disease” karena tidak menunjukkan gejala yang nyata pada tahap awal. Banyak penderita baru menyadari keberadaannya setelah mengalami fraktur pertama. Oleh sebab itu, pemeriksaan densitometri tulang sangat penting sebagai langkah deteksi dini pada kelompok berisiko, terutama wanita pascamenopause dan pria lanjut usia.

Penanganan osteoporosis membutuhkan pendekatan multidisipliner. Dari sisi non-farmakologis, langkah yang dapat dilakukan meliputi peningkatan asupan kalsium dan vitamin D, olahraga yang melibatkan beban (*Weight-bearing exercise*), menjaga pola makan seimbang, serta menghindari rokok dan alkohol. Dari sisi farmakologis, dokter dapat meresepkan obat-obatan antiresorptif (misalnya bisfosfonat, denosumab) atau agen anabolik tulang (seperti teriparatide) untuk menghambat resorpsi berlebihan sekaligus merangsang pembentukan tulang baru.

Oleh karena itu, osteoporosis menjadi kondisi yang berdampak luas, tidak hanya pada kesehatan tulang, tetapi juga pada kualitas hidup. Patah tulang yang berulang dapat menyebabkan kecacatan

permanen, ketergantungan pada orang lain, hingga menimbulkan beban psikologis dan sosial. Oleh karena itu, pencegahan sejak dini, deteksi tepat waktu, dan pengelolaan yang komprehensif menjadi kunci dalam menekan dampak serius dari osteoporosis.

4. Osteoporosis berat: skor-T \leq -2,5 disertai adanya fraktur tulang
Osteoporosis berat adalah tahap paling lanjut dalam spektrum gangguan kepadatan tulang. Kondisi ini ditandai oleh skor-T \leq -2,5 yang menunjukkan penurunan kepadatan mineral tulang secara ekstrem, disertai kejadian fraktur nyata. Dengan demikian, tulang tidak hanya rapuh secara radiologis, tetapi juga telah mengalami kerusakan struktural yang berdampak langsung pada kualitas hidup penderita.

Fraktur pada tahap ini biasanya terjadi pada tulang belakang (*Vertebra*), tulang paha (*Femur*), dan pergelangan tangan. Fraktur vertebra dapat menyebabkan nyeri punggung kronis, perubahan postur tubuh berupa bungkuk (*Kyphosis*), penurunan tinggi badan, serta penekanan saraf yang berujung pada kelumpuhan parsial.

Fraktur femur, terutama di leher femur, sering menimbulkan komplikasi serius yang membutuhkan operasi besar dan dapat menyebabkan kecacatan permanen. Sementara itu, fraktur pergelangan tangan walaupun terlihat lebih ringan tetap membatasi aktivitas sehari-hari dan mengurangi kemandirian penderita.

Dampak klinis osteoporosis berat sangat luas. Penderita sering mengalami keterbatasan mobilitas, ketergantungan pada alat bantu jalan, hingga membutuhkan perawatan jangka panjang. Nyeri kronis yang menyertai kondisi ini juga dapat memicu depresi, menurunkan rasa percaya diri, dan mendorong isolasi sosial. Pada kasus yang lebih parah, komplikasi akibat fraktur panggul, seperti tromboemboli, infeksi, atau kegagalan organ dapat meningkatkan angka kematian, terutama pada kelompok usia lanjut.

Selain mempengaruhi individu, osteoporosis berat juga membawa konsekuensi sosial dan ekonomi. Pasien sering kehilangan

kemandirian sehingga membutuhkan bantuan keluarga atau tenaga medis untuk aktivitas harian. Biaya pengobatan, rehabilitasi, dan perawatan jangka panjang menimbulkan beban besar, baik bagi keluarga maupun sistem layanan kesehatan. Oleh karena itu, osteoporosis berat dipandang sebagai masalah kesehatan masyarakat global yang perlu mendapatkan perhatian serius.

Penanganan pada tahap ini menuntut pendekatan menyeluruh. Terapi farmakologis intensif dengan obat antiresorptif maupun anabolik tulang perlu dikombinasikan dengan rehabilitasi medik, fisioterapi, dan dukungan nutrisi yang memadai. Pencegahan jatuh menjadi prioritas utama karena risiko fraktur lanjutan meningkat tajam setelah fraktur pertama. Dukungan psikologis dan sosial juga berperan penting dalam menjaga kualitas hidup pasien serta mencegah penurunan mental akibat keterbatasan fisik.

Oleh karena itu, osteoporosis berat tidak hanya menggambarkan kondisi tulang yang sangat rapuh, tetapi juga mencakup aspek medis, fungsional, psikologis, sosial, dan ekonomi. Deteksi dini, intervensi agresif, serta dukungan berkelanjutan sangat dibutuhkan untuk meminimalkan dampak yang ditimbulkan (Martinis dkk., 2020).

Secara global, osteoporosis mempengaruhi lebih dari 200 juta orang dan menjadi salah satu masalah kesehatan utama masyarakat modern. Kondisi ini berdampak serius karena meningkatkan angka morbiditas (kesakitan), mortalitas (kematian), serta menurunkan kualitas hidup penderita. Fraktur yang paling sering terjadi akibat osteoporosis adalah pada tulang belakang (*Vertebra*) dan tulang paha (*Femur*), yang sering berujung pada kecacatan permanen (Tandra, 2009).

Faktor risiko terjadinya osteoporosis sangat beragam, mencakup usia lanjut, penurunan hormon estrogen pada wanita pascamenopause, faktor genetik, asupan gizi yang tidak adekuat, kurangnya aktivitas fisik, serta penyakit kronis dan penggunaan obat tertentu. Oleh karena itu, osteoporosis dianggap sebagai penyakit multifaktorial, di mana berbagai faktor biologis, hormonal, dan lingkungan saling berinteraksi.

Dengan meningkatnya angka harapan hidup dan populasi usia lanjut di seluruh dunia, prevalensi osteoporosis terus bertambah. Kondisi ini menegaskan pentingnya deteksi dini, pencegahan, serta pengelolaan yang tepat agar risiko fraktur dapat diminimalkan dan kualitas hidup penderita tetap terjaga.

Epidemiologi Osteoporosis

Osteoporosis telah berkembang menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting di seluruh dunia. Penyakit ini tidak hanya berdampak pada individu, tetapi juga memberikan konsekuensi sosial dan ekonomi yang luas, terutama terkait dengan tingginya angka kecacatan dan kematian akibat fraktur. Seiring dengan meningkatnya angka harapan hidup dan pertumbuhan populasi lansia, prevalensi osteoporosis diproyeksikan terus bertambah di hampir semua wilayah.

Kajian epidemiologi diperlukan untuk memahami besarnya beban penyakit ini, distribusi kasus berdasarkan usia, jenis kelamin, maupun lokasi geografis, serta tren perkembangan di masa depan. Pemahaman epidemiologi juga menjadi dasar penting dalam perencanaan strategi pencegahan, deteksi dini, dan pengelolaan osteoporosis secara lebih komprehensif.

Berdasarkan data WHO (2003), osteoporosis mempengaruhi lebih dari 75 juta orang di Amerika Serikat, Eropa, dan Jepang. Secara global, penyakit ini bertanggung jawab atas lebih dari 8,9 juta fraktur setiap tahun, dengan sekitar 4,5 juta kasus di antaranya terjadi di Amerika dan Eropa. Angka ini menunjukkan bahwa osteoporosis merupakan penyebab utama kecacatan pada usia lanjut, dan menjadi tantangan besar bagi sistem kesehatan di negara-negara maju (Zaki, 2020).

Di Amerika Serikat, diperkirakan terdapat sekitar 8 juta perempuan dan 2 juta laki-laki yang menderita osteoporosis. Selain itu, sekitar 18 juta orang memiliki massa tulang rendah ($T\text{-score} \leq -1,0$), sehingga berisiko tinggi mengalami osteoporosis di kemudian hari. Di Jepang, jumlah penderita osteoporosis mencapai 11,6 juta orang, terdiri atas 8,4 juta

perempuan dan 3,2 juta laki-laki. Pada tahun 2002 saja, tercatat sebanyak 117.900 kasus fraktur osteoporosis. Dengan populasi lansia yang terus bertambah, angka ini diprediksi akan meningkat secara signifikan dalam beberapa dekade ke depan.

Di Cina, prevalensi osteoporosis secara keseluruhan pada tahun 2002 tercatat sebesar 16,1%, dengan proporsi 11,5% pada pria dan 19,9% pada wanita. Dampak epidemiologis terlihat jelas pada tingginya angka fraktur panggul. Pada tahun 2015, dilaporkan sekitar 411.000 kasus fraktur panggul, dan angka ini diperkirakan meningkat hingga 1 juta kasus pada tahun 2050. Lonjakan kasus ini terkait erat dengan transisi demografi, di mana proporsi lansia di Cina meningkat pesat.

Sedangkan data epidemiologis osteoporosis di Indonesia masih relatif terbatas, namun beberapa penelitian menunjukkan gambaran yang cukup mengkhawatirkan. Penelitian oleh Abas Basuni dan Sri Prihartini (2007) melaporkan bahwa pada tahun 2002, proporsi risiko osteoporosis sebesar 19,7% (14,8% pada laki-laki dan 21,7% pada perempuan). Pada tahun 2005, proporsi risiko osteoporosis sedikit menurun menjadi 10,3% (14,3% pada laki-laki dan 8,2% pada perempuan). Akan tetapi, pada tahun yang sama, risiko osteopenia jauh lebih tinggi, yaitu mencapai 41,8%, sehingga menandakan adanya populasi besar yang berisiko berkembang menjadi osteoporosis (Zaki, 2020).

Menurut data International Osteoporosis Foundation (IOF), pada tahun 2010 tercatat sekitar 43.000 kasus fraktur panggul pada pria dan wanita Indonesia berusia di atas 40 tahun. Angka ini diperkirakan akan terus bertambah seiring dengan bertambahnya populasi lanjut usia. Analisis Data DMD di 16 wilayah Indonesia yang dilakukan oleh Pusat Penelitian dan Pengembangan Gizi Bogor pada tahun 2005 juga menunjukkan prevalensi osteoporosis yang tinggi pada lansia, sebesar 53,3% pada usia ≥ 70 tahun, 36,4% pada usia 65–69 tahun, dan 29,1% pada usia 60–64 tahun. Data ini menegaskan bahwa usia lanjut merupakan faktor risiko utama yang perlu mendapat perhatian khusus dalam pencegahan osteoporosis di Indonesia (Zaki, 2020).

Berdasarkan uraian tersebut, data epidemiologi menunjukkan bahwa osteoporosis merupakan penyakit dengan prevalensi tinggi baik di negara maju maupun negara berkembang. Meskipun angka kejadian berbeda antarwilayah, pola yang muncul serupa prevalensi lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria, meningkat seiring pertambahan usia, serta menimbulkan dampak signifikan terhadap kualitas hidup dan sistem kesehatan.

Patogenesis dan Patofisiologi Osteoporosis

Patogenesis dan patofisiologi osteoporosis menjelaskan mekanisme dasar terjadinya penyakit ini, mulai dari faktor penyebab hingga perubahan struktural dan fungsional yang terjadi pada jaringan tulang. Patogenesis berfokus pada perjalanan timbulnya penyakit, yakni bagaimana faktor genetik, hormonal, nutrisi, dan lingkungan berinteraksi sehingga memicu terjadinya osteoporosis.

Sementara itu, patofisiologi menyoroti perubahan yang terjadi pada sistem rangka, terutama proses ketidakseimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang, yang akhirnya menyebabkan tulang menjadi rapuh dan mudah patah. Pemahaman mengenai kedua aspek ini penting karena dapat membantu menjelaskan mengapa osteoporosis berkembang secara progresif serta memberikan dasar dalam upaya pencegahan maupun penanganannya.

Massa tulang pada usia dewasa tua merupakan hasil dari puncak massa tulang yang dicapai pada usia 18–25 tahun, dikurangi dengan jumlah tulang yang hilang seiring pertambahan usia. Puncak massa tulang ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain genetik, nutrisi, status hormonal, aktivitas fisik, serta kondisi kesehatan pada masa pertumbuhan.

Selama periode pertumbuhan, sekitar 90% massa tulang sudah terbentuk, kemudian dilanjutkan dengan fase konsolidasi hingga usia 15–30 tahun. Dalam keadaan normal, proses pembentukan dan resorpsi tulang berjalan seimbang. Pada usia dewasa muda, tulang yang diresorpsi

akan digantikan oleh jaringan tulang baru dalam jumlah yang sama, sehingga massa tulang tetap konstan setelah puncaknya tercapai.

Namun, setelah usia 30—45 tahun, keseimbangan tersebut mulai terganggu. Proses resorpsi tulang lebih dominan dibanding pembentukan, yang berakibat pada penurunan massa tulang secara bertahap. Ketidakseimbangan ini dapat muncul pada usia yang berbeda-beda dan bervariasi pada lokasi tulang yang berbeda pula. Kehilangan jaringan tulang menyebabkan kerusakan arsitektur tulang serta meningkatkan risiko terjadinya fraktur (Zaki, 2020).

Pada wanita, penurunan massa tulang berlangsung lebih cepat ketika memasuki masa perimenopause dan menopause. Kondisi ini dipicu oleh defisiensi estrogen yang signifikan. Estrogen berperan penting dalam menghambat aktivitas osteoklas, sehingga ketika kadarnya menurun, terjadi peningkatan kadar sitokin proinflamasi, seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), dan tumor *Necrosis factor alfa* (TNF- α) (Zaki, 2020).

Sitokin-sitokin tersebut mempercepat perekrutan, diferensiasi, dan aktivasi osteoklas, sehingga proses resorpsi tulang meningkat tajam. Oleh karena itu, perubahan hormonal pada wanita pascamenopause merupakan salah satu faktor utama yang menjelaskan tingginya prevalensi osteoporosis pada kelompok ini.

Perubahan-perubahan tersebut menyebabkan penurunan massa tulang yang cepat, terutama pada tulang trabekular seperti tulang belakang dan tulang panggul. Jika proses ini terus berlanjut tanpa intervensi, osteoporosis berkembang menjadi kondisi kronis yang ditandai oleh hilangnya kekuatan serta kualitas tulang. Akibatnya, tulang menjadi rapuh dan mudah patah, bahkan akibat trauma ringan atau aktivitas sehari-hari.

Faktor Risiko Osteoporosis

Osteoporosis tidak muncul secara tiba-tiba, melainkan merupakan hasil interaksi yang kompleks antara faktor biologis, lingkungan, dan gaya hidup. Faktor-faktor risiko yang mendasari penyakit ini dapat mempengaruhi

kepadatan mineral tulang, kualitas arsitektur tulang, maupun kecepatan proses remodeling tulang. Identifikasi faktor risiko sangat penting untuk menentukan strategi pencegahan maupun penatalaksanaan yang tepat.

Secara umum, faktor risiko osteoporosis dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori besar, diantaranya adalah sebagai berikut.

1. Faktor risiko yang tidak dapat diubah

Faktor risiko ini bersifat alami dan tidak dapat diintervensi, namun tetap penting dikenali karena berhubungan dengan kerentanan seseorang terhadap osteoporosis. Beberapa di antaranya yaitu:

a. Usia

Usia menjadi salah satu faktor paling dominan yang mempengaruhi kepadatan mineral tulang. Seiring bertambahnya umur, tulang secara alami mengalami penurunan kualitas dan kuantitas massa. Proses penuaan menyebabkan terjadinya perubahan fisiologis yang berhubungan langsung dengan metabolisme tulang. Aktivitas osteoblas, yaitu sel yang berfungsi membentuk matriks tulang baru, secara bertahap menurun, sementara osteoklas yang berperan dalam resorpsi tulang tetap bekerja aktif. Ketidakseimbangan ini mengakibatkan tulang lebih banyak diresorpsi daripada dibentuk, sehingga kepadatannya berangsur-angsur menurun.

Penurunan kepadatan tulang biasanya mulai signifikan pada usia di atas 40 tahun, tetapi risiko osteoporosis meningkat tajam setelah usia 50 tahun. Pada tahap ini, peak bone mass yang dicapai di usia dewasa muda mulai berkurang, dan tubuh tidak lagi mampu menggantikan jaringan tulang yang hilang dengan kecepatan yang sama. Akibatnya, tulang menjadi lebih rapuh, berpori, dan mudah patah. Perubahan ini terutama terlihat pada tulang trabekular, seperti tulang belakang dan tulang panggul, yang memiliki metabolisme lebih aktif dibandingkan tulang kortikal.

Selain faktor biologis, proses penuaan juga sering disertai perubahan gaya hidup dan kondisi kesehatan yang memperburuk penurunan kepadatan tulang. Misalnya, berkurangnya aktivitas fisik, menurunnya asupan nutrisi penting seperti kalsium dan vitamin D, serta munculnya penyakit kronis yang dapat mempengaruhi metabolisme tulang. Pada wanita, risiko meningkat drastis setelah menopause akibat penurunan kadar estrogen, hormon yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang.

Konsekuensi klinis dari penurunan kepadatan tulang akibat usia tidak hanya terbatas pada risiko patah tulang, tetapi juga berdampak pada kualitas hidup. Fraktur akibat osteoporosis pada usia lanjut sering berujung pada keterbatasan mobilitas, ketergantungan pada orang lain, dan peningkatan risiko komplikasi medis. Bahkan, fraktur panggul pada lansia dapat menimbulkan angka mortalitas yang cukup tinggi dalam satu tahun setelah kejadian.

Oleh karena itu, faktor usia harus dipahami bukan sekadar proses alamiah, tetapi juga indikator penting dalam strategi pencegahan osteoporosis. Upaya mempertahankan kepadatan tulang sejak usia muda melalui asupan nutrisi seimbang, aktivitas fisik teratur, dan gaya hidup sehat sangat menentukan tingkat risiko di usia lanjut. Pemeriksaan densitometri tulang secara berkala pada kelompok usia di atas 50 tahun juga dianjurkan untuk mendeteksi dini adanya penurunan kepadatan tulang dan mencegah komplikasi yang lebih serius.

b. Wanita

Wanita memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami osteoporosis dibandingkan pria, dan perbedaan ini dipengaruhi oleh sejumlah faktor biologis, hormonal, maupun struktural. Dari segi anatomi, wanita pada umumnya memiliki ukuran kerangka yang lebih kecil, massa tulang lebih rendah, serta kepadatan awal (*Peak bone*

mass) yang tidak setinggi pria. Hal ini membuat cadangan tulang yang dimiliki sejak awal kehidupan relatif lebih sedikit, sehingga ketika terjadi penurunan kepadatan seiring bertambahnya usia, dampaknya lebih cepat terasa.

Faktor yang paling berperan dalam peningkatan risiko pada wanita adalah perubahan hormonal, terutama yang terjadi setelah menopause. Estrogen, hormon yang sangat berpengaruh dalam menjaga keseimbangan metabolisme tulang, mengalami penurunan drastis pascamenopause.

Estrogen berfungsi menekan aktivitas osteoklas agar resorpsi tulang tidak berlebihan sekaligus mendukung aktivitas osteoblas dalam membentuk tulang baru. Ketika kadar estrogen menurun, keseimbangan ini terganggu: resorpsi tulang meningkat tajam sementara pembentukan tulang melambat. Akibatnya, terjadi percepatan kehilangan massa tulang yang signifikan dalam 5—10 tahun pertama setelah menopause.

Selain menopause, faktor hormonal lain seperti kehamilan, menyusui, serta gangguan siklus menstruasi yang berkepanjangan juga dapat mempengaruhi kesehatan tulang wanita. Pada masa kehamilan dan menyusui, kebutuhan kalsium meningkat untuk mendukung pertumbuhan tulang janin dan produksi ASI. Bila asupan kalsium tidak mencukupi, tubuh akan mengambil cadangan mineral dari tulang ibu, sehingga kepadatan tulang dapat menurun. Gangguan menstruasi yang berkaitan dengan kadar estrogen rendah, misalnya akibat pola makan ekstrem atau olahraga berlebihan, juga berkontribusi pada penurunan massa tulang lebih dini.

Walaupun pria juga mengalami perubahan hormonal berupa penurunan kadar testosteron, proses ini berlangsung lebih lambat dan bertahap. Testosteron berperan dalam menjaga kesehatan tulang melalui stimulasi pembentukan osteoblas serta konversinya menjadi estrogen dalam jumlah kecil. Oleh karena

itu, pria cenderung mengalami kehilangan massa tulang secara lebih perlahan dibandingkan wanita. Namun, pada usia lanjut, terutama bila disertai kondisi medis tertentu atau penggunaan obat-obatan tertentu, pria tetap dapat mengalami osteoporosis.

Dampak dari perbedaan ini terlihat jelas dalam epidemiologi. Angka kejadian osteoporosis pada wanita jauh lebih tinggi dibandingkan pria, dengan perbandingan sekitar 3:1. Konsekuensi klinisnya pun berat: fraktur panggul, tulang belakang, dan pergelangan tangan lebih sering terjadi pada wanita, dan komplikasinya dapat menurunkan kualitas hidup secara drastis.

Dengan memahami faktor risiko spesifik pada wanita, langkah pencegahan dapat dilakukan lebih dini. Upaya yang dianjurkan meliputi menjaga asupan kalsium dan vitamin D yang cukup sejak usia muda, melakukan latihan beban secara teratur, mempertahankan berat badan ideal, serta menghindari gaya hidup tidak sehat seperti merokok dan konsumsi alkohol berlebihan. Pemeriksaan kepadatan tulang juga sangat penting dilakukan pada wanita pascamenopause untuk mendeteksi penurunan dini dan mencegah komplikasi yang lebih serius.

c. Riwayat keluarga osteoporosis

Apabila terdapat anggota keluarga, terutama orang tua atau saudara kandung, yang mengalami osteoporosis atau fraktur akibat trauma ringan, maka risiko individu dalam keluarga tersebut meningkat secara signifikan. Hal ini menegaskan adanya kontribusi genetik yang kuat terhadap kepadatan mineral tulang, kualitas struktur mikro tulang, serta kecenderungan terjadinya fraktur.

Faktor genetik mempengaruhi berbagai aspek dalam metabolisme tulang. Gen tertentu berperan dalam mengatur aktivitas osteoblas dan osteoklas, mempengaruhi kadar hormon yang terkait dengan homeostasis kalsium, serta menentukan

efisiensi penyerapan kalsium dan vitamin D di usus. Variasi genetik juga dapat mempengaruhi bentuk, ukuran, serta ketebalan tulang, sehingga seseorang dengan predisposisi genetik tertentu lebih rentan mengalami penurunan massa tulang lebih cepat dibandingkan individu tanpa faktor risiko tersebut.

Bukti epidemiologis mendukung peran besar riwayat keluarga terhadap risiko osteoporosis. Data menunjukkan bahwa seseorang dengan keluarga yang memiliki riwayat osteoporosis atau fraktur mengalami peningkatan risiko sekitar 17% untuk fraktur secara umum, 18% untuk fraktur akibat osteoporosis, dan 49% untuk fraktur panggul. Fraktur panggul sendiri sering dikaitkan dengan tingkat mortalitas yang tinggi pada lansia, sehingga riwayat keluarga menjadi indikator klinis yang sangat penting untuk dipertimbangkan dalam evaluasi risiko.

Pengaruh riwayat keluarga tidak hanya ditentukan oleh faktor genetik semata, tetapi juga dipengaruhi oleh pola hidup yang mungkin diwariskan dalam lingkungan keluarga. Misalnya, kebiasaan pola makan rendah kalsium, kurangnya paparan sinar matahari, atau gaya hidup sedentari dapat menjadi faktor tambahan yang memperbesar risiko bila diturunkan dari satu generasi ke generasi berikutnya. Dengan kata lain, risiko seseorang dapat meningkat akibat kombinasi antara predisposisi genetik dan faktor lingkungan.

Dalam konteks pencegahan dan pengelolaan osteoporosis, riwayat keluarga perlu dipandang sebagai alarm dini. Individu dengan riwayat keluarga positif dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan densitometri tulang lebih awal, bahkan sebelum muncul gejala atau tanda klinis. Langkah-langkah preventif, seperti meningkatkan asupan kalsium dan vitamin D, melakukan aktivitas fisik yang teratur, serta menghindari faktor gaya hidup yang merugikan kesehatan tulang, menjadi sangat penting untuk meminimalkan risiko yang sudah ada sejak lahir.

Dari hal tersebut, riwayat keluarga osteoporosis bukan hanya informasi tambahan, melainkan faktor penentu yang signifikan dalam penilaian risiko. Deteksi dini pada kelompok ini memungkinkan intervensi yang lebih cepat, sehingga risiko fraktur dan komplikasi serius dapat ditekan. Dengan pemahaman ini, peran keluarga juga dapat diarahkan tidak hanya sebagai sumber risiko, tetapi juga sebagai pendukung utama dalam menciptakan gaya hidup sehat yang menjaga kesehatan tulang lintas generasi.

d. Ras atau suku

Ras atau suku merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi variasi risiko osteoporosis di berbagai populasi. Perbedaan kejadian osteoporosis antar kelompok etnis tidak hanya dipengaruhi oleh faktor biologis dan genetik, tetapi juga oleh kondisi lingkungan, pola makan, serta gaya hidup yang khas pada masing-masing kelompok.

Secara umum, osteoporosis lebih sering dijumpai pada populasi Kaukasia dan Asia. Hal ini terjadi karena kelompok tersebut cenderung memiliki massa tulang puncak (*Peak bone mass*) yang lebih rendah dibandingkan ras lain. Massa tulang puncak adalah jumlah maksimal kepadatan tulang yang dicapai pada usia dewasa muda dan berfungsi sebagai cadangan tulang sepanjang hidup. Bila cadangan ini rendah sejak awal, maka penurunan kepadatan tulang yang berlangsung alami seiring bertambahnya usia lebih cepat menimbulkan kerentanan.

Sebaliknya, pada populasi kulit hitam, insidensi osteoporosis dan fraktur, terutama fraktur panggul (*Proximal femur*) dan tulang belakang, relatif lebih rendah dibandingkan ras kulit putih. Salah satu penjelasan yang paling sering dikemukakan adalah kepadatan mineral tulang yang lebih tinggi pada populasi kulit hitam, sehingga tulang mereka secara struktural lebih kuat.

Selain itu, ukuran kerangka yang cenderung lebih besar juga memberikan keuntungan dalam hal kekuatan mekanis tulang.

Namun, perbedaan ini tidak semata-mata ditentukan oleh genetik. Faktor hormonal, respons terhadap metabolisme kalsium dan vitamin D, serta perbedaan aktivitas fisik turut berperan. Sebagai contoh, populasi di wilayah Afrika yang masih mempertahankan aktivitas fisik tinggi sehari-hari memiliki adaptasi mekanis pada tulang, sehingga kepadatannya lebih baik. Diet tradisional Asia yang rendah kalsium serta kebiasaan gaya hidup modern yang sedentari dapat mempercepat penurunan massa tulang.

Faktor sosial-ekonomi juga berkontribusi terhadap variasi risiko ini. Akses terhadap layanan kesehatan, kesadaran akan pentingnya pemeriksaan densitometri tulang, serta kemampuan memperoleh asupan nutrisi memadai berbeda-beda di setiap kelompok etnis. Populasi dengan keterbatasan akses cenderung terlambat didiagnosis sehingga risiko komplikasi akibat osteoporosis menjadi lebih tinggi.

Perbedaan risiko osteoporosis berdasarkan ras dan suku menegaskan bahwa kondisi ini tidak hanya hasil dari proses biologis, tetapi juga hasil interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan, sosial, dan gaya hidup.

e. Menopause dan histerektomi

Menopause merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya osteoporosis pada wanita. Kondisi ini ditandai dengan berhentinya siklus menstruasi akibat penurunan fungsi ovarium, yang berdampak pada turunnya kadar hormon estrogen secara drastis. Estrogen memiliki peran penting dalam menjaga keseimbangan remodeling tulang, yaitu menekan aktivitas osteoklas dan memperpanjang umur osteoblas. Ketika kadar estrogen menurun, resorpsi tulang meningkat, pembentukan

tulang berkurang, dan massa tulang mengalami penurunan yang signifikan.

Risiko osteoporosis semakin besar apabila menopause terjadi lebih dini, yakni sebelum usia 40 tahun. Wanita dengan menopause dini terbukti memiliki risiko fraktur yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang mengalami menopause setelah usia 40 tahun. Kehilangan proteksi estrogen lebih cepat membuat kepadatan tulang menurun lebih signifikan pada kelompok ini. Akibatnya, mereka rentan mengalami fraktur bahkan pada trauma yang ringan, seperti jatuh dari posisi berdiri atau aktivitas harian sederhana.

Selain menopause alami, histerektomi atau tindakan pembedahan pengangkatan rahim juga memiliki kaitan dengan risiko osteoporosis. Dampaknya akan lebih besar jika histerektomi dilakukan bersamaan dengan pengangkatan ovarium (*Ooforektomi*), karena hal ini mempercepat terhentinya produksi estrogen. Beberapa penelitian melaporkan bahwa wanita yang menjalani histerektomi memiliki peningkatan risiko fraktur sebesar 20% dalam jangka panjang, terutama fraktur tulang belakang dan tulang panggul.

Oleh karena itu, baik menopause dini maupun histerektomi menjadi kondisi yang perlu mendapatkan perhatian khusus dalam pencegahan osteoporosis. Wanita dengan riwayat tersebut dianjurkan untuk menjalani skrining densitas tulang lebih awal, memodifikasi gaya hidup yang mendukung kesehatan tulang, serta mempertimbangkan terapi hormonal atau farmakologis sesuai indikasi medis.

- f. Penggunaan glukokortikoid jangka panjang
Penggunaan glukokortikoid jangka panjang adalah salah satu faktor penting yang meningkatkan risiko osteoporosis sekunder. Walaupun sering dianggap sebagai faktor eksternal, kondisi ini sulit dihindari pada pasien dengan penyakit kronis yang

mebutuhkan terapi glukokortikoid jangka panjang, seperti asma, penyakit autoimun (misalnya lupus eritematosus sistemik atau rheumatoid arthritis), penyakit inflamasi usus, maupun kelainan hematologi tertentu. Bagi kelompok ini, kebutuhan akan kontrol penyakit melalui glukokortikoid kerap harus diimbangi dengan risiko penurunan kesehatan tulang.

Efek glukokortikoid terhadap metabolisme tulang sangat kompleks. Pertama, obat ini menekan aktivitas osteoblas, sel yang bertugas membentuk tulang baru. Akibatnya, pembentukan matriks tulang berkurang secara signifikan. Kedua, glukokortikoid meningkatkan aktivitas osteoklas sehingga resorpsi tulang berlangsung lebih cepat. Ketidakseimbangan antara penurunan pembentukan dan peningkatan perombakan tulang ini menyebabkan kepadatan mineral tulang menurun tajam.

Selain itu, glukokortikoid mengganggu metabolisme kalsium melalui dua mekanisme utama, yaitu menurunkan penyerapan kalsium di usus dan meningkatkan ekskresi kalsium melalui ginjal. Kekurangan kalsium dalam sirkulasi darah kemudian memicu pelepasan hormon paratiroid (PTH), yang semakin mempercepat resorpsi tulang. Efek lain yang turut memperburuk kondisi adalah penurunan produksi hormon seks (estrogen dan testosteron), yang pada dasarnya berfungsi melindungi tulang.

Dampak klinis penggunaan glukokortikoid jangka panjang terlihat pada meningkatnya risiko fraktur, bahkan pada dosis sedang bila diberikan dalam waktu lama. Fraktur kompresi tulang belakang dan fraktur panggul menjadi komplikasi yang paling sering terjadi, seringkali tanpa gejala awal yang jelas. Pasien dapat mengalami penurunan tinggi badan, nyeri punggung kronis, atau kelainan bentuk tulang belakang akibat kolaps vertebra.

Mengelola risiko osteoporosis akibat glukokortikoid membutuhkan strategi komprehensif. Upaya preventif meliputi pemberian suplementasi kalsium dan vitamin D, penggunaan

dosisi efektif terendah dalam terapi, serta pemantauan kepadatan tulang secara berkala dengan densitometri (DXA). Pada kasus tertentu, dokter dapat meresepkan obat antiresorptif seperti bifosfonat atau denosumab untuk mencegah kehilangan massa tulang yang lebih parah. Aktivitas fisik teratur, pola makan bergizi, serta penghindaran faktor gaya hidup merugikan (merokok, konsumsi alkohol) juga sangat dianjurkan.

g. Riwayat fraktur sebelumnya

Riwayat fraktur akibat trauma ringan sering dianggap sebagai salah satu indikator paling kuat dalam menilai risiko osteoporosis dan fraktur berulang di kemudian hari. Kondisi ini menunjukkan bahwa tulang sudah mengalami kerapuhan dan kehilangan kualitas struktural, sehingga tidak mampu lagi menahan beban normal maupun benturan kecil yang biasanya tidak menimbulkan cedera pada tulang sehat. Oleh karena itu, pasien dengan riwayat fraktur sebelumnya masuk ke dalam kelompok risiko tinggi untuk mengalami osteoporosis berat maupun patah tulang berulang.

Fraktur yang terjadi akibat trauma ringan, misalnya jatuh dari posisi berdiri, batuk keras, atau mengangkat benda ringan disebut juga sebagai fraktur fragilitas (*Fragility fracture*). Fraktur jenis ini menjadi tanda klinis penting bahwa densitas dan kekuatan tulang sudah menurun signifikan.

Lokasi fraktur fragilitas yang paling sering ditemukan adalah tulang belakang (*Vertebra*), pergelangan tangan, dan tulang panggul. Fraktur vertebra dapat menyebabkan nyeri punggung kronis, penurunan tinggi badan, serta perubahan postur berupa bungkuk (*Kyphosis*). Fraktur panggul memiliki dampak lebih serius karena seringkali membutuhkan operasi besar, rehabilitasi jangka panjang, serta meningkatkan risiko mortalitas, khususnya pada usia lanjut.

Hubungan antara riwayat fraktur dengan risiko fraktur berikutnya juga didukung oleh banyak data klinis. Seseorang yang

pernah mengalami satu fraktur fragilitas memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk mengalami fraktur tambahan dalam beberapa tahun berikutnya, bahkan pada lokasi tulang yang berbeda.

Risiko ini meningkat secara progresif: semakin banyak fraktur yang pernah dialami, semakin besar pula kemungkinan patah tulang berulang di masa depan. Hal ini menjadikan riwayat fraktur sebagai prediktor klinis yang lebih kuat dibandingkan sekadar hasil pengukuran densitas tulang melalui DXA.

Selain mencerminkan kondisi tulang yang rapuh, riwayat fraktur sebelumnya juga sering berkaitan dengan faktor risiko lain, seperti usia lanjut, gangguan keseimbangan, kelemahan otot, serta penggunaan obat-obatan tertentu yang mempengaruhi kepadatan tulang. Dengan demikian, fraktur sebelumnya bukan hanya indikator dari kualitas tulang yang buruk, tetapi juga menandakan adanya interaksi berbagai faktor yang meningkatkan kerentanan seseorang.

Dalam praktik klinis, pasien dengan riwayat fraktur akibat trauma ringan perlu mendapatkan perhatian khusus. Tindakan pencegahan sekunder, seperti suplementasi kalsium dan vitamin D, pemberian obat antiresorptif atau anabolik tulang, latihan fisik untuk memperkuat otot dan keseimbangan, serta modifikasi lingkungan untuk mencegah jatuh, menjadi langkah yang sangat penting. Pemeriksaan densitometri tulang secara berkala juga dianjurkan untuk memantau progresivitas penurunan kepadatan tulang.

Faktor-faktor ini berperan besar dalam menentukan kerentanan seseorang terhadap osteoporosis. Meskipun tidak dapat dimodifikasi, pengenalan sejak dini memungkinkan upaya pencegahan dilakukan lebih terarah melalui skrining rutin, gaya hidup sehat, serta intervensi medis yang sesuai (Pandey, 2020).

2. Faktor risiko yang bisa diubah

Berbeda dengan faktor sebelumnya, faktor risiko ini berkaitan erat dengan gaya hidup dan kebiasaan sehari-hari, sehingga masih bisa dimodifikasi melalui intervensi medis maupun perubahan perilaku. Faktor-faktor tersebut antara lain ialah:

a. Alkohol

Alkohol memiliki efek yang kompleks terhadap kesehatan tulang, dengan pengaruh yang dapat bersifat netral hingga merugikan, tergantung pada jumlah dan pola konsumsi. Dalam jumlah kecil hingga sedang, misalnya sekitar satu hingga dua gelas wine (± 120 ml) per hari, konsumsi alkohol umumnya tidak menimbulkan dampak signifikan terhadap risiko osteoporosis. Beberapa kajian bahkan menyebutkan bahwa konsumsi dalam batas moderat mungkin tidak secara langsung mempercepat kehilangan massa tulang, meskipun tetap tidak dianjurkan sebagai strategi pencegahan.

Namun, konsumsi alkohol berlebihan jelas berkorelasi dengan peningkatan risiko osteoporosis dan fraktur. Individu yang terbiasa mengonsumsi alkohol dalam jumlah tinggi memiliki risiko fraktur 23% lebih besar untuk semua jenis tulang, 38% lebih tinggi untuk fraktur yang terkait osteoporosis, dan hingga 68% lebih tinggi untuk fraktur panggul. Fraktur panggul sendiri dikenal sebagai salah satu komplikasi paling serius karena dapat menyebabkan kecacatan permanen, keterbatasan mobilitas, bahkan peningkatan angka kematian terutama pada kelompok usia lanjut.

Mekanisme dampak negatif alkohol terhadap tulang berlangsung melalui berbagai jalur. Pertama, alkohol mengganggu metabolisme kalsium dengan menurunkan penyerapan kalsium di usus dan meningkatkan ekskresi melalui ginjal. Kedua, alkohol menekan aktivitas osteoblas, yaitu sel yang bertanggung jawab dalam pembentukan tulang baru, sehingga proses regenerasi

tulang terhambat. Ketiga, alkohol juga dapat meningkatkan aktivitas osteoklas yang berperan dalam resorpsi tulang, sehingga keseimbangan antara pembentukan dan perombakan tulang terganggu. Selain itu, alkohol memiliki efek toksik langsung terhadap sel-sel tulang, yang semakin memperburuk kualitas jaringan.

Tidak hanya itu, konsumsi alkohol berlebihan sering disertai faktor gaya hidup yang tidak sehat, seperti pola makan buruk, kurangnya asupan nutrisi penting (terutama kalsium dan vitamin D), serta rendahnya aktivitas fisik. Kondisi ini semakin mempercepat terjadinya penurunan kepadatan tulang. Pada sebagian individu, alkohol juga dapat menurunkan kadar hormon seks (estrogen dan testosteron), yang sebenarnya berperan protektif terhadap tulang.

Dari perspektif klinis, kebiasaan konsumsi alkohol berlebih menjadi indikator risiko yang penting untuk diperhatikan dalam evaluasi kesehatan tulang. Pasien dengan pola konsumsi tinggi sebaiknya mendapatkan edukasi mengenai bahaya alkohol terhadap kepadatan tulang, serta diarahkan untuk mengurangi atau menghentikan konsumsi. Upaya ini perlu dibarengi dengan intervensi gaya hidup sehat, termasuk peningkatan aktivitas fisik, asupan nutrisi yang seimbang, serta pemeriksaan densitometri tulang secara berkala bagi individu berisiko tinggi.

Oleh karena itu, alkohol dapat dipandang sebagai faktor risiko yang bersifat preventable. Dampaknya terhadap tulang sangat bergantung pada jumlah konsumsi, di mana konsumsi moderat mungkin relatif aman, tetapi konsumsi berlebihan terbukti menimbulkan konsekuensi serius berupa osteoporosis dan fraktur. Edukasi, perubahan perilaku, dan intervensi kesehatan masyarakat menjadi kunci dalam mengurangi beban osteoporosis yang dipengaruhi oleh konsumsi alkohol.

b. Kebiasaan Merokok

Merokok adalah salah satu faktor risiko penting yang berkontribusi terhadap penurunan kesehatan tulang. Berbeda dengan faktor usia atau riwayat genetik yang tidak dapat diubah, kebiasaan ini termasuk faktor yang dapat dimodifikasi, sehingga pencegahannya memiliki dampak besar dalam menurunkan risiko osteoporosis dan fraktur.

Zat berbahaya dalam rokok, terutama nikotin serta bahan kimia toksik lain seperti karbon monoksida dan kadmium, mempengaruhi metabolisme tulang melalui berbagai mekanisme. Pertama, nikotin mempercepat aktivitas osteoklas, sehingga proses resorpsi tulang meningkat dan kepadatan mineral tulang menurun.

Kedua, merokok menurunkan kadar estrogen, hormon yang sangat penting dalam menjaga keseimbangan antara pembentukan dan perombakan tulang, khususnya pada wanita. Penurunan kadar estrogen mempercepat kehilangan massa tulang dan meningkatkan risiko osteoporosis. Ketiga, kandungan racun dalam rokok juga menghambat aktivitas osteoblas serta memperlambat penyembuhan tulang setelah terjadi fraktur, sehingga pemulihan menjadi lebih sulit.

Dampak negatif merokok terhadap tulang telah dibuktikan dalam banyak studi epidemiologis. Data menunjukkan bahwa perokok memiliki risiko fraktur 25% lebih tinggi secara umum dibandingkan bukan perokok.

Risiko fraktur panggul bahkan mencapai 60% lebih tinggi, yang menjadikannya salah satu komplikasi paling serius karena sering berhubungan dengan kecacatan permanen, penurunan kualitas hidup, hingga peningkatan mortalitas pada usia lanjut. Dampak ini bersifat kumulatif, semakin lama kebiasaan merokok dilakukan dan semakin banyak jumlah rokok yang dikonsumsi, semakin tinggi pula risiko yang ditimbulkan.

Selain mempengaruhi kesehatan tulang secara langsung, merokok juga berdampak pada faktor-faktor lain yang memperburuk risiko osteoporosis. Perokok umumnya memiliki kadar vitamin D yang lebih rendah akibat berkurangnya sintesis di kulit dan gangguan metabolisme hati. Pola makan yang kurang sehat, aktivitas fisik yang rendah, serta kebiasaan mengonsumsi alkohol pada sebagian perokok juga menjadi faktor tambahan yang mempercepat penurunan kepadatan tulang.

Dari perspektif klinis, kebiasaan merokok harus dipandang sebagai salah satu target utama dalam strategi pencegahan osteoporosis. Berhenti merokok terbukti mampu menurunkan risiko secara bertahap, meskipun tidak langsung mengembalikan kondisi tulang ke tingkat normal. Edukasi kesehatan, konseling, serta program penghentian merokok perlu digalakkan tidak hanya untuk mencegah penyakit kardiovaskular dan kanker, tetapi juga sebagai bagian dari upaya menjaga kesehatan tulang.

Oleh karena itu, merokok bukan hanya kebiasaan yang merusak paru-paru atau jantung, tetapi juga ancaman serius bagi kesehatan sistem muskuloskeletal. Dengan menghindari kebiasaan ini, individu dapat menurunkan risiko osteoporosis, mengurangi peluang fraktur, serta mempertahankan kualitas hidup yang lebih baik di usia lanjut.

- c. Indeks Massa Tubuh (IMT) rendah
Indeks Massa Tubuh (IMT) rendah merupakan salah satu faktor risiko penting yang berkaitan erat dengan penurunan kepadatan mineral tulang. Berat badan yang terlalu rendah biasanya mencerminkan rendahnya cadangan massa tulang, sehingga individu dengan kondisi ini lebih rentan mengalami kerapuhan tulang dan fraktur.

Hubungan ini telah dibuktikan melalui berbagai kajian epidemiologis, termasuk meta-analisis tahun 2005 yang menunjukkan bahwa individu dengan IMT 20 kg/m^2 memiliki

risiko fraktur dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan mereka yang memiliki IMT 25 kg/m^2 .

Salah satu mekanisme utama yang menjelaskan hubungan antara IMT rendah dan risiko osteoporosis adalah berkurangnya beban mekanis pada tulang. Tulang bersifat dinamis dan merespons tekanan mekanik dengan meningkatkan kepadatan serta kekuatannya. Pada individu dengan berat badan rendah, tekanan yang diterima tulang lebih kecil, sehingga stimulus untuk mempertahankan massa tulang berkurang. Akibatnya, proses remodeling tulang tidak terangsang secara optimal dan kepadatan tulang cenderung menurun.

Selain faktor mekanis, IMT rendah seringkali berkaitan dengan cadangan nutrisi yang juga rendah. Individu dengan berat badan rendah berisiko mengalami kekurangan asupan kalsium, vitamin D, dan protein yang semuanya esensial untuk kesehatan tulang. Kekurangan energi kronis juga dapat mengganggu produksi hormon, seperti estrogen dan testosteron, yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan pembentukan dan resorpsi tulang. Pada wanita, IMT rendah kerap dikaitkan dengan gangguan siklus menstruasi atau amenore, kondisi yang mempercepat kehilangan massa tulang akibat menurunnya kadar estrogen.

Dari perspektif klinis, IMT rendah tidak hanya menandakan tubuh yang kurus, tetapi juga menjadi indikator potensial adanya gangguan metabolisme tulang. Individu dengan kondisi ini lebih mudah mengalami fraktur, terutama pada lokasi tulang yang rentan seperti tulang belakang, pergelangan tangan, dan panggul. Risiko komplikasi juga lebih tinggi karena tulang yang rapuh memerlukan waktu penyembuhan yang lebih lama, ditambah rendahnya kapasitas tubuh untuk memperbaiki kerusakan jaringan.

Upaya pencegahan bagi individu dengan IMT rendah perlu difokuskan pada peningkatan massa tubuh secara sehat. Intervensi dapat meliputi perbaikan pola makan dengan menambah asupan kalsium, vitamin D, dan protein, disertai latihan fisik yang melibatkan beban untuk merangsang pertumbuhan tulang. Pada kasus tertentu, pemantauan hormonal juga diperlukan, terutama bagi wanita dengan gangguan menstruasi akibat berat badan rendah.

Maka, IMT rendah bukan hanya persoalan estetika tubuh yang kurus, melainkan faktor risiko serius yang dapat mempercepat terjadinya osteoporosis dan meningkatkan kerentanan terhadap fraktur. Dengan menjaga berat badan dalam kisaran sehat, tulang akan mendapatkan stimulus mekanis dan nutrisi yang cukup untuk mempertahankan kekuatannya sepanjang usia.

d. Riwayat sering jatuh

Riwayat sering jatuh menjadi salah satu faktor risiko yang sangat penting dalam terjadinya fraktur, terutama pada kelompok usia lanjut. Kebiasaan atau kecenderungan jatuh berulang mencerminkan adanya kerentanan tubuh terhadap cedera yang dapat diperparah oleh kondisi tulang yang rapuh akibat osteoporosis. Dengan kata lain, sekalipun kepadatan tulang belum terlalu rendah, risiko fraktur tetap tinggi apabila seseorang sering mengalami jatuh.

Terdapat berbagai penyebab utama yang berkontribusi terhadap seringnya kejadian jatuh. Gangguan penglihatan, seperti katarak atau degenerasi makula, mengurangi kemampuan lansia dalam menilai jarak dan keseimbangan. Demensia dan gangguan kognitif dapat menurunkan kewaspadaan serta koordinasi gerakan.

Imobilisasi jangka panjang menyebabkan kelemahan otot dan gangguan refleks postural, sehingga tubuh lebih sulit mempertahankan keseimbangan. Gangguan neuromuskular,

misalnya penyakit Parkinson, neuropati perifer, atau kelemahan akibat stroke, juga meningkatkan risiko kehilangan stabilitas. Selain itu, efek samping obat-obatan tertentu, seperti sedatif, antihipertensi, atau antidepresan, dapat menyebabkan pusing, hipotensi ortostatik, atau gangguan kesadaran yang memperbesar peluang jatuh.

Data epidemiologi menegaskan besarnya masalah ini. Sekitar sepertiga lansia berusia ≥ 65 tahun dilaporkan pernah mengalami jatuh, sementara pada kelompok usia ≥ 85 tahun angkanya meningkat hingga setengah populasi. Dari jumlah tersebut, sekitar 50% mengalami jatuh berulang, dan kurang lebih 5% berujung pada fraktur. Angka ini menunjukkan bahwa jatuh bukan sekadar insiden sepele, melainkan peristiwa yang berdampak signifikan pada kesehatan tulang dan kualitas hidup lansia.

Konsekuensi klinis dari jatuh dapat sangat serius. Fraktur panggul adalah salah satu komplikasi paling umum, yang sering menyebabkan keterbatasan mobilitas permanen, kecacatan, bahkan peningkatan angka mortalitas dalam satu tahun setelah fraktur. Fraktur pada tulang belakang dapat menimbulkan nyeri kronis, penurunan tinggi badan, dan deformitas postur. Selain itu, jatuh juga menimbulkan dampak psikologis berupa *Fear of falling* atau ketakutan untuk jatuh kembali, yang membuat lansia semakin membatasi aktivitas fisik, sehingga mempercepat penurunan kekuatan otot dan kepadatan tulang.

Pencegahan jatuh menjadi strategi utama dalam menekan risiko fraktur pada lansia. Intervensi yang dapat dilakukan meliputi pemeriksaan kesehatan rutin untuk mendeteksi gangguan penglihatan dan pendengaran, pengelolaan penyakit kronis, serta penyesuaian dosis atau jenis obat yang berpotensi menimbulkan efek samping. Program latihan fisik yang berfokus

pada penguatan otot, latihan keseimbangan, dan peningkatan fleksibilitas terbukti mampu menurunkan risiko jatuh.

Selain itu, modifikasi lingkungan rumah seperti pencahayaan yang cukup, pemasangan pegangan tangan, penggunaan alas anti-slip, dan pengaturan tata ruang yang aman, sangat membantu dalam menciptakan lingkungan yang lebih ramah bagi lansia.

Riwayat jatuh berulang harus dipandang sebagai tanda peringatan penting dalam penilaian risiko osteoporosis dan fraktur. Identifikasi dini, intervensi medis yang tepat, serta dukungan lingkungan yang aman akan sangat berperan dalam menjaga kualitas hidup lansia dan mencegah komplikasi serius di masa depan.

e. Asupan nutrisi rendah

Asupan nutrisi rendah adalah salah satu faktor penting yang mempercepat terjadinya penurunan kepadatan mineral tulang dan meningkatkan risiko osteoporosis. Kualitas dan kuantitas makanan yang dikonsumsi sehari-hari berhubungan langsung dengan kemampuan tubuh dalam menjaga kekuatan tulang. Kekurangan zat gizi tertentu tidak hanya memperburuk kondisi tulang, tetapi juga mempengaruhi otot, saraf, dan metabolisme tubuh secara menyeluruh.

Kalsium menjadi nutrisi utama yang berperan dalam mineralisasi tulang. Kekurangan kalsium menyebabkan proses pembentukan kristal hidroksiapatit terganggu, sehingga matriks tulang tidak dapat mengeras dengan optimal. Dalam jangka panjang, kondisi ini menimbulkan tulang yang rapuh, mudah retak, dan mempercepat perkembangan osteoporosis. Kekurangan kalsium juga memicu peningkatan hormon paratiroid (PTH), yang mengambil kalsium dari tulang untuk menjaga kadar kalsium darah tetap stabil. Akibatnya, resorpsi tulang berlangsung lebih cepat daripada pembentukannya.

Selain kalsium, vitamin D juga berperan penting dalam kesehatan tulang. Vitamin ini membantu penyerapan kalsium di usus dan mengatur metabolisme kalsium-fosfat dalam tubuh. Kekurangan vitamin D menyebabkan penyerapan kalsium menurun, sehingga memperburuk efek dari asupan kalsium rendah. Pada kondisi defisiensi berat, dapat terjadi osteomalasia pada orang dewasa atau rakhitis pada anak-anak, yang ditandai dengan tulang lunak dan deformitas.

Protein juga memiliki pengaruh besar terhadap kesehatan muskuloskeletal. Asupan protein yang terlalu sedikit melemahkan kekuatan otot, sehingga keseimbangan tubuh terganggu dan risiko jatuh meningkat. Padahal, jatuh merupakan salah satu penyebab utama fraktur pada lansia dengan osteoporosis. Di sisi lain, protein berperan dalam sintesis kolagen, komponen utama matriks tulang, yang menjadi kerangka dasar tempat mineral tulang melekat.

Zat gizi lain yang turut berkontribusi antara lain magnesium, fosfor, vitamin K, dan seng. Magnesium membantu pembentukan kristal tulang, fosfor berperan dalam struktur hidroksiapatit, vitamin K mendukung proses karboksilasi osteokalsin sehingga kalsium dapat terikat pada matriks tulang, sedangkan seng berperan dalam aktivitas enzim yang terkait dengan pertumbuhan tulang. Kekurangan salah satu dari zat gizi ini dapat memperburuk kualitas tulang.

Dari sudut pandang klinis, asupan nutrisi rendah sering menjadi masalah pada lansia akibat penurunan nafsu makan, gangguan fungsi pencernaan, keterbatasan ekonomi, maupun kondisi medis kronis. Hal ini menempatkan kelompok usia lanjut pada risiko ganda, karena selain penurunan kepadatan tulang akibat faktor usia, asupan nutrisi yang tidak mencukupi mempercepat kerusakan tulang dan meningkatkan kemungkinan fraktur.

Upaya pencegahan harus difokuskan pada perbaikan pola makan dengan menyediakan nutrisi seimbang. Konsumsi susu, produk olahan susu, ikan, kacang-kacangan, sayuran hijau, serta sumber protein hewani maupun nabati sangat dianjurkan. Suplemen kalsium dan vitamin D dapat diberikan pada individu yang memiliki kebutuhan lebih tinggi atau kesulitan memenuhi asupan harian dari makanan. Edukasi gizi juga penting dilakukan agar masyarakat memahami hubungan erat antara nutrisi dan kesehatan tulang.

Asupan nutrisi rendah bukan hanya masalah sederhana mengenai kurang makan, tetapi faktor risiko serius yang mempengaruhi tulang, otot, serta metabolisme tubuh secara keseluruhan. Pola makan yang bergizi seimbang sejak usia muda hingga lanjut usia menjadi kunci dalam menjaga kesehatan tulang, mencegah osteoporosis, dan menurunkan risiko fraktur.

f. Defisiensi vitamin D

Vitamin D memiliki peran yang sangat penting dalam menjaga kesehatan tulang, terutama melalui fungsinya dalam mengatur penyerapan kalsium di usus dan mengendalikan metabolisme mineral tulang. Tanpa kadar vitamin D yang cukup, tubuh tidak mampu menyerap kalsium secara optimal, meskipun asupan kalsium dari makanan mencukupi. Kondisi ini menyebabkan berkurangnya mineralisasi matriks tulang, sehingga struktur tulang menjadi lemah, rapuh, dan rentan terhadap kerusakan.

Defisiensi vitamin D dapat menimbulkan dampak serius. Pada orang dewasa, kekurangan vitamin D berat menyebabkan osteomalasia, yaitu kondisi di mana tulang gagal mengeras dengan baik sehingga menjadi lunak dan mudah mengalami deformitas.

Pada anak-anak, defisiensi vitamin D menimbulkan rakhitis, yang ditandai dengan pertumbuhan tulang yang tidak normal, tungkai melengkung, dan gangguan postur. Pada individu dengan

osteoporosis, kekurangan vitamin D memperburuk penurunan kepadatan tulang, sehingga risiko fraktur meningkat secara signifikan.

Individu dengan kadar vitamin D rendah cenderung memiliki massa tulang yang lebih sedikit sejak awal, sehingga cadangan tulang mereka relatif terbatas. Dalam jangka panjang, hal ini berujung pada peningkatan risiko patah tulang, terutama di daerah yang rentan seperti tulang belakang, panggul, dan pergelangan tangan. Berbagai studi juga menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D berhubungan dengan penurunan kekuatan otot, yang pada akhirnya meningkatkan risiko jatuh sebagai faktor utama penyebab fraktur pada lansia.

Ada banyak faktor yang berkontribusi terhadap rendahnya kadar vitamin D pada seseorang. Kurangnya paparan sinar matahari adalah penyebab utama, karena vitamin D sebagian besar diproduksi melalui sintesis di kulit akibat radiasi sinar ultraviolet B (UVB).

Faktor lain yang turut mempengaruhi adalah usia lanjut (karena kemampuan kulit untuk memproduksi vitamin D menurun), warna kulit yang lebih gelap (melanin menghambat sintesis vitamin D), obesitas (vitamin D terperangkap dalam jaringan lemak), serta pola makan yang miskin sumber vitamin D. Kondisi medis tertentu, seperti penyakit hati kronis, penyakit ginjal, atau gangguan malabsorpsi di usus, juga dapat menghambat metabolisme vitamin D menjadi bentuk aktif yang digunakan tubuh.

Dari sisi klinis, pemeriksaan kadar vitamin D sering dianjurkan pada individu berisiko tinggi, misalnya lansia, wanita pasca menopause, penderita osteoporosis, serta pasien dengan penyakit kronis tertentu. Intervensi dapat dilakukan dengan meningkatkan paparan sinar matahari secara aman, memperbaiki pola makan dengan mengonsumsi ikan berlemak, telur, dan

produk susu yang difortifikasi, atau melalui suplementasi vitamin D bila diperlukan.

Defisiensi vitamin D tidak hanya berimplikasi pada kesehatan tulang, tetapi juga berhubungan dengan kelemahan otot, gangguan sistem imun, bahkan peningkatan risiko penyakit kronis tertentu. Oleh karena itu, menjaga kadar vitamin D dalam batas optimal menjadi salah satu kunci utama dalam mencegah osteoporosis, memperkuat tulang, dan menurunkan risiko fraktur.

g. Kelainan makan atau pencernaan

Kelainan makan dan gangguan pada sistem pencernaan memiliki peran penting dalam meningkatkan risiko osteoporosis. Kondisi seperti anoreksia nervosa seringkali menyebabkan asupan nutrisi tidak mencukupi, sehingga tubuh kekurangan kalsium, protein, dan vitamin D yang sangat dibutuhkan untuk mempertahankan kepadatan tulang. Kekurangan nutrisi yang berlangsung dalam jangka panjang dapat menghambat proses mineralisasi tulang, menjadikan tulang rapuh dan mudah patah.

Selain itu, beberapa penyakit pencernaan juga berkontribusi terhadap risiko osteoporosis, misalnya penyakit celiac, sindrom malabsorpsi, atau riwayat operasi saluran cerna tertentu. Kondisi-kondisi ini mengganggu proses penyerapan zat gizi penting di usus, sehingga tubuh gagal memanfaatkan kalsium dan vitamin D meskipun jumlahnya sudah tercukupi dari makanan atau suplemen. Akibatnya, proses pembentukan tulang terganggu dan keseimbangan metabolisme tulang menjadi tidak stabil.

h. Jarang olahraga

Kurangnya aktivitas fisik, terutama olahraga berbeban, menjadi salah satu faktor penting yang mempercepat penurunan kepadatan mineral tulang. Tulang merupakan jaringan yang dinamis dan adaptif, yang mampu merespons beban mekanik dengan meningkatkan kepadatan serta kekuatannya.

Prinsip ini dikenal sebagai *wolff's law*, yaitu tulang akan beradaptasi terhadap tekanan atau beban yang diterimanya. Oleh karena itu, individu yang jarang berolahraga kehilangan stimulus mekanik yang dibutuhkan untuk menjaga massa tulang, sehingga proses resorpsi lebih dominan dibanding pembentukan.

Gaya hidup sedentari berkontribusi langsung terhadap berkurangnya kualitas sistem muskuloskeletal. Ketika aktivitas fisik minim, kekuatan otot menurun, refleks postural melemah, dan koordinasi tubuh tidak terlatih dengan baik. Kondisi ini tidak hanya mempercepat hilangnya massa tulang, tetapi juga meningkatkan risiko jatuh yang merupakan salah satu penyebab utama fraktur pada lansia. Dengan kata lain, jarang berolahraga menimbulkan dampak ganda, yaitu memperburuk kerapuhan tulang sekaligus meningkatkan peluang terjadinya trauma akibat jatuh.

Sebaliknya, olahraga teratur terbukti memberikan manfaat besar bagi kesehatan tulang. Aktivitas fisik yang melibatkan beban, seperti berjalan cepat, jogging, naik tangga, menari, atau latihan beban (*Weight-bearing exercise*), mampu merangsang osteoblas untuk meningkatkan pembentukan matriks tulang baru.

Selain itu, latihan ketahanan dan kekuatan otot membantu memperbaiki stabilitas tubuh, mengurangi risiko jatuh, serta mempercepat pemulihan apabila terjadi cedera. Pada anak-anak dan remaja, olahraga berperan penting dalam mencapai *peak bone mass* yang optimal, sedangkan pada usia dewasa dan lanjut usia olahraga membantu memperlambat laju kehilangan massa tulang.

Kurangnya olahraga juga sering berkaitan dengan faktor gaya hidup lain yang memperburuk kondisi tulang, seperti pola makan yang tidak sehat, kebiasaan merokok, atau konsumsi alkohol berlebihan. Kombinasi faktor-faktor ini mempercepat

penurunan kualitas tulang dan otot, sehingga risiko osteoporosis meningkat lebih tinggi.

Dari sisi klinis dan pencegahan, program olahraga teratur sebaiknya menjadi bagian dari strategi manajemen osteoporosis. Latihan yang direkomendasikan meliputi:

- 1) Latihan berbeban (*Weight-bearing exercise*), misalnya jalan cepat, jogging, dan menari.
- 2) Latihan ketahanan otot (*Resistance training*), seperti angkat beban atau penggunaan resistance band.
- 3) Latihan keseimbangan dan fleksibilitas, seperti yoga atau tai chi, yang dapat menurunkan risiko jatuh.

Kombinasi latihan ini terbukti tidak hanya menjaga kepadatan tulang, tetapi juga meningkatkan fungsi otot, memperbaiki koordinasi tubuh, serta menjaga kesehatan kardiovaskular. Jarang olahraga bukan hanya masalah kebiasaan, melainkan faktor risiko serius yang berdampak langsung pada kesehatan tulang dan kualitas hidup. Dengan melakukan aktivitas fisik secara teratur, individu dapat memperkuat tulang, meningkatkan keseimbangan, dan menurunkan risiko fraktur di kemudian hari.

Faktor risiko yang dapat diubah tersebut memberikan peluang besar untuk dilakukan pencegahan osteoporosis secara efektif. Melalui perubahan gaya hidup, perbaikan pola makan, peningkatan aktivitas fisik, serta pengendalian kebiasaan berisiko seperti merokok dan konsumsi alkohol berlebihan, individu dapat menekan laju penurunan massa tulang dan mengurangi risiko fraktur di kemudian hari (Pandey, 2020).

3. Komorbiditas lainnya

Selain faktor genetik dan gaya hidup, beberapa penyakit serta kondisi medis juga meningkatkan risiko terjadinya osteoporosis. Kondisi ini biasanya berhubungan dengan gangguan hormonal, inflamasi kronis, maupun penggunaan obat-obatan tertentu. Beberapa di antaranya meliputi:

a. Gagal ginjal kronik

Gagal ginjal kronik merupakan salah satu kondisi medis yang berhubungan erat dengan peningkatan risiko osteoporosis dan fraktur. Gangguan fungsi ginjal dalam jangka panjang menyebabkan perubahan metabolisme mineral dan tulang yang dikenal sebagai *chronic kidney disease–mineral and bone disorder* (CKD-MBD).

Pada pasien dengan gagal ginjal stadium akhir yang menjalani hemodialisis, risiko fraktur dilaporkan beberapa kali lebih tinggi dibandingkan dengan populasi sehat. Kondisi ini terjadi karena ginjal yang rusak tidak mampu mempertahankan keseimbangan kalsium dan fosfat, menurunkan produksi vitamin D aktif (*Calcitriol*), serta memicu hiperparatiroidisme sekunder. Perubahan tersebut mengakibatkan tulang kehilangan kepadatan dan kekuatan struktural, sehingga lebih mudah rapuh dan patah.

Bahkan pada pasien dengan gangguan ginjal ringan hingga sedang, penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) tetap berkaitan dengan meningkatnya risiko fraktur, khususnya fraktur panggul. Fraktur jenis ini merupakan komplikasi serius karena berhubungan dengan tingginya angka kesakitan dan kematian pada pasien gagal ginjal.

Selain perubahan metabolisme tulang, pasien gagal ginjal kronik sering menghadapi masalah lain seperti malnutrisi, inflamasi kronis, anemia, dan kelemahan otot. Kondisi ini meningkatkan kemungkinan jatuh dan semakin memperbesar risiko fraktur. Penggunaan obat tertentu, termasuk kortikosteroid atau imunosupresan pada pasien pasca-transplantasi ginjal, juga dapat memperburuk kesehatan tulang.

Dari sisi klinis, penatalaksanaan osteoporosis pada pasien gagal ginjal kronik harus dilakukan secara hati-hati. Langkah-langkah penting meliputi pengaturan asupan kalsium dan fosfat, pemberian vitamin D aktif, pengendalian hiperparatiroidisme

sekunder, serta pemilihan terapi antiresorptif yang sesuai dengan fungsi ginjal pasien. Selain itu, pemantauan densitas tulang secara berkala menjadi bagian penting dalam evaluasi, terutama pada pasien yang menjalani hemodialisis jangka panjang.

b. Diabetes mellitus (DM)

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolik kronis yang berhubungan erat dengan peningkatan risiko osteoporosis dan fraktur, terutama fraktur panggul. Baik DM tipe 1 maupun DM tipe 2 terbukti mempengaruhi kualitas serta kekuatan tulang, meskipun mekanismenya berbeda.

Pada DM tipe 1, risiko osteoporosis lebih tinggi karena penyakit ini biasanya muncul pada usia muda, sehingga penderita gagal mencapai puncak massa tulang yang optimal. Kekurangan insulin sebagai hormon anabolik utama turut menghambat aktivitas osteoblas, menurunkan pembentukan tulang baru, dan meningkatkan resorpsi tulang. Kondisi ini menjadikan tulang penderita DM tipe 1 lebih rapuh sejak usia muda. Penelitian menunjukkan bahwa pasien DM tipe 1 memiliki risiko fraktur panggul 6,3–6,9 kali lebih tinggi dibandingkan populasi sehat.

Pada DM tipe 2, meskipun sebagian besar pasien tampak memiliki massa tulang normal atau bahkan lebih tinggi, kualitas tulangnya justru menurun. Hiperglikemia kronis menyebabkan akumulasi *advanced glycation end products* (AGEs) pada kolagen tulang, yang menjadikan tulang lebih kaku, rapuh, dan mudah patah.

Selain itu, komplikasi diabetes seperti neuropati perifer, retinopati, dan nefropati meningkatkan risiko jatuh, sehingga kemungkinan terjadinya fraktur semakin besar. Risiko fraktur panggul pada pasien DM tipe 2 dilaporkan 1,4–1,7 kali lebih tinggi dibandingkan populasi sehat.

Faktor lain yang memperbesar kerentanan tulang pada pasien diabetes adalah penggunaan obat tertentu. Terapi insulin

atau sulfonilurea, misalnya, dapat memicu hipoglikemia yang meningkatkan risiko jatuh, sedangkan tiazolidindion diketahui memiliki efek negatif terhadap metabolisme tulang.

Untuk menurunkan risiko fraktur, pasien diabetes memerlukan pendekatan komprehensif. Pengendalian kadar gula darah yang optimal, peningkatan aktivitas fisik, serta pemenuhan kebutuhan vitamin D dan kalsium sangat penting untuk menjaga kesehatan tulang. Evaluasi juga risiko jatuh melalui pemeriksaan fungsi saraf, penglihatan, dan kekuatan otot juga diperlukan agar komplikasi tulang dapat dicegah sedini mungkin.

c. Demensi

Demensia merupakan gangguan neurodegeneratif yang ditandai dengan penurunan fungsi kognitif, memori, dan kemampuan dalam menjalankan aktivitas sehari-hari. Kondisi ini tidak hanya berdampak pada aspek psikososial, tetapi juga berhubungan erat dengan peningkatan risiko osteoporosis dan fraktur.

Penelitian di Inggris menunjukkan bahwa insidensi fraktur panggul pada pasien demensia tiga kali lebih tinggi dibandingkan dengan populasi seusianya yang sehat. Angka ini menjadikan fraktur sebagai salah satu komplikasi klinis yang paling serius pada penderita demensia, karena dapat menyebabkan kecacatan permanen, penurunan kualitas hidup, bahkan peningkatan angka mortalitas.

Beberapa mekanisme menjelaskan tingginya risiko fraktur pada pasien demensia, yaitu:

1) Peningkatan risiko jatuh

Gangguan kognitif menyebabkan penurunan orientasi, koordinasi, dan keseimbangan tubuh. Pasien sering mengalami kesulitan mengenali lingkungan sekitar, sehingga lebih mudah mengalami jatuh.

2) Gangguan mobilitas

Penurunan fungsi motorik dan kelemahan otot pada pasien demensia mengurangi kemampuan mempertahankan postur tubuh yang stabil.

3) Defisiensi nutrisi

Penderita demensia sering mengalami gangguan makan akibat lupa makan, kesulitan menelan (*Disfagia*), atau penurunan nafsu makan. Kondisi ini menyebabkan kekurangan kalsium, protein, dan vitamin D yang berperan penting dalam menjaga kesehatan tulang.

4) Penggunaan obat-obatan

Beberapa obat psikotropika yang digunakan untuk mengendalikan gejala perilaku atau gangguan tidur, seperti sedatif dan antipsikotik, dapat meningkatkan risiko jatuh dan menurunkan kepadatan tulang.

Selain faktor-faktor tersebut, proses neurodegeneratif pada demensia juga mempengaruhi sistem saraf yang berperan dalam regulasi metabolisme tulang. Akibatnya, pasien tidak hanya lebih mudah jatuh, tetapi juga memiliki tulang yang lebih rapuh.

Pencegahan fraktur pada pasien demensia memerlukan pendekatan multidisiplin. Perlu dilakukan pengelolaan lingkungan untuk meminimalkan risiko jatuh, rehabilitasi fisik untuk menjaga kekuatan otot dan keseimbangan, serta dukungan nutrisi untuk memastikan kecukupan kalsium dan vitamin D. Pemantauan kesehatan tulang melalui pemeriksaan densitometri juga penting, terutama pada pasien usia lanjut dengan demensia berat.

d. Penyakit kronik pada anak

Penyakit kronik yang muncul pada masa kanak-kanak tidak hanya berdampak pada tumbuh kembang secara umum, tetapi juga dapat mempengaruhi kesehatan tulang dalam jangka panjang. Tulang anak-anak masih berada dalam fase pertumbuhan aktif,

sehingga gangguan pada periode ini berpotensi menghambat pencapaian puncak massa tulang. Bila puncak massa tulang tidak optimal, risiko osteoporosis di usia dewasa akan meningkat.

Beberapa penyakit kronis yang berhubungan erat dengan gangguan kepadatan tulang antara lain *inflammatory bowel disease* (IBD), *juvenile idiopathic arthritis* (JIA), dan keganasan pada anak. Pada kasus IBD, peradangan kronis di saluran cerna sering menyebabkan gangguan penyerapan nutrisi, termasuk kalsium, fosfor, dan vitamin D, yang sangat penting untuk mineralisasi tulang.

Anak dengan JIA mengalami proses inflamasi sistemik yang terus-menerus, yang dapat menghambat aktivitas osteoblas sekaligus meningkatkan resorpsi tulang. Sementara itu, pasien anak dengan keganasan sering menghadapi kombinasi faktor risiko, mulai dari malnutrisi akibat penyakit, keterbatasan aktivitas fisik, hingga efek samping kemoterapi dan radioterapi yang mempercepat kerusakan tulang.

Selain penyakit yang mendasari, penggunaan obat-obatan jangka panjang, terutama kortikosteroid, menjadi salah satu penyebab utama meningkatnya risiko osteoporosis pada anak dengan penyakit kronis. Kortikosteroid menghambat fungsi osteoblas, meningkatkan aktivitas osteoklas, serta menurunkan penyerapan kalsium di usus. Dampaknya, tulang kehilangan kepadatan secara progresif dan lebih rentan terhadap fraktur.

Dalam jangka panjang, anak-anak yang menderita penyakit kronis berpotensi mengalami osteoporosis lebih awal dibandingkan populasi umum. Kondisi ini dapat mempengaruhi kualitas hidup mereka di masa dewasa, karena tulang yang rapuh membatasi mobilitas, meningkatkan risiko kecacatan, dan menambah beban medis yang harus ditangani.

Untuk meminimalkan risiko tersebut, diperlukan pemantauan yang ketat terhadap status gizi, pertumbuhan, dan

kepadatan tulang pada anak dengan penyakit kronis. Intervensi yang dapat dilakukan meliputi pemberian nutrisi yang adekuat, suplementasi vitamin D dan kalsium, pengaturan penggunaan kortikosteroid agar tidak berlebihan, serta dukungan aktivitas fisik sesuai kemampuan anak. Pendekatan komprehensif ini diharapkan mampu mencegah timbulnya osteoporosis dini dan menjaga kualitas hidup pasien di masa mendatang.

e. Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK)

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) termasuk gangguan pernapasan kronis yang ditandai dengan hambatan aliran udara akibat inflamasi saluran napas jangka panjang. Selain menimbulkan gejala utama seperti sesak napas, batuk kronis, dan penurunan kapasitas aktivitas fisik, PPOK juga berdampak luas pada kesehatan sistemik, termasuk pada tulang.

Sebuah studi kohort berbasis populasi nasional di Taiwan melaporkan bahwa sekitar 24% pasien PPOK memiliki risiko lebih tinggi mengalami fraktur osteoporosis dibandingkan kelompok pembanding. Peningkatan risiko ini tidak hanya terkait dengan gangguan pernapasan, tetapi juga melibatkan berbagai mekanisme biologis dan klinis yang mempengaruhi metabolisme tulang.

Beberapa faktor yang menjelaskan hubungan antara PPOK dan osteoporosis adalah sebagai berikut.

1) Inflamasi kronis

Inflamasi kronis merupakan mekanisme utama yang menjelaskan hubungan erat antara PPOK dan osteoporosis. Pada kondisi PPOK, proses peradangan tidak hanya terbatas pada saluran pernapasan, tetapi juga meluas secara sistemik dan mempengaruhi berbagai organ, termasuk tulang.

Peradangan yang berlangsung lama memicu pelepasan mediator inflamasi seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 β), dan interleukin-6

(IL-6). Sitokin-sitokin proinflamasi ini bekerja dengan cara meningkatkan aktivitas osteoklas, sel yang bertugas melakukan resorpsi tulang.

Peningkatan aktivitas osteoklas menyebabkan tulang lebih cepat dirombak dibandingkan proses pembentukan tulang baru oleh osteoblas. Akibatnya, terjadi ketidakseimbangan dalam proses bone remodeling yang berujung pada berkurangnya kepadatan mineral tulang.

Dalam jangka panjang, kondisi ini mempercepat terjadinya osteoporosis dan meningkatkan kerentanan terhadap fraktur, terutama pada tulang yang memiliki struktur trabekular seperti tulang belakang dan tulang panggul.

Selain merangsang osteoklas, inflamasi kronis juga mempengaruhi osteoblas. Beberapa sitokin dapat menghambat diferensiasi dan fungsi osteoblas, sehingga proses pembentukan matriks tulang baru terganggu. Dengan kata lain, peradangan kronis tidak hanya mempercepat perombakan tulang, tetapi juga memperlambat proses pembangunannya. Kombinasi kedua mekanisme ini memperburuk kualitas dan kekuatan tulang secara progresif.

Efek inflamasi sistemik semakin diperparah oleh kondisi yang sering menyertai PPOK, seperti stres oksidatif akibat paparan asap rokok jangka panjang. Radikal bebas yang terbentuk dalam jumlah tinggi tidak hanya merusak jaringan paru, tetapi juga menimbulkan kerusakan pada protein matriks dan mineral tulang. Kerusakan ini mempercepat proses degradasi dan memperburuk kelemahan tulang.

Dalam konteks klinis, keberadaan inflamasi kronis pada pasien PPOK menjelaskan mengapa banyak pasien mengalami osteoporosis meskipun faktor nutrisi dan gaya hidup telah dikelola dengan baik. Oleh karena itu, strategi

penanganan tidak cukup hanya berfokus pada pencegahan kehilangan massa tulang, tetapi juga harus mencakup upaya mengendalikan inflamasi sistemik. Terapi antiinflamasi yang efektif, pengendalian paparan asap rokok, serta pengelolaan stres oksidatif menjadi langkah penting untuk menekan dampak peradangan kronis terhadap metabolisme tulang.

Inflamasi kronis dengan demikian berperan ganda: merusak paru sebagai organ utama yang terdampak PPOK, sekaligus mengganggu homeostasis tulang melalui mekanisme biokimia yang kompleks. Hal ini menegaskan pentingnya pendekatan multidisipliner dalam penanganan PPOK agar komplikasi berupa osteoporosis dapat dicegah atau diminimalkan.

2) Hipoksemia

Hipoksemia kronis, yaitu kondisi rendahnya kadar oksigen dalam darah, sering dijumpai pada pasien dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK). Kekurangan oksigen ini bukan hanya berdampak pada sistem pernapasan dan kardiovaskular, tetapi juga berimplikasi langsung terhadap metabolisme tulang.

Pada keadaan hipoksemia, fungsi osteoblas menurun secara signifikan. Sel-sel ini kehilangan kemampuan untuk memproduksi kolagen tipe I dan protein matriks lain yang menjadi kerangka dasar mineralisasi tulang. Akibatnya, proses pembentukan tulang baru berjalan lambat, sehingga kapasitas regeneratif tulang melemah. Ketidakseimbangan ini membuat resorpsi tulang oleh osteoklas lebih dominan dibanding pembentukan, sehingga kualitas jaringan tulang berangsur menurun.

Selain menekan aktivitas osteoblas, hipoksemia juga memperburuk stres oksidatif. Rendahnya oksigen dalam jaringan memicu produksi radikal bebas dan mengganggu

keseimbangan sistem antioksidan tubuh. Stres oksidatif merusak protein matriks tulang dan menghambat proses mineralisasi hidroksiapatit, sehingga meskipun jumlah massa tulang mungkin tidak sepenuhnya berkurang, kualitasnya menjadi lebih rendah. Tulang yang terbentuk dalam kondisi hipoksemia cenderung rapuh, kurang padat, dan lebih mudah patah.

Dampak hipoksemia terhadap tulang semakin besar bila disertai dengan faktor lain, seperti inflamasi sistemik yang khas pada PPOK, malnutrisi, dan imobilisasi akibat keterbatasan aktivitas fisik. Kombinasi faktor-faktor ini menciptakan lingkaran masalah, di mana hipoksemia memperburuk metabolisme tulang, sedangkan kualitas tulang yang menurun meningkatkan kerentanan terhadap fraktur.

Dalam konteks klinis, pasien PPOK dengan hipoksemia kronis memerlukan perhatian khusus terhadap kesehatan tulangnya. Terapi oksigen jangka panjang dapat membantu memperbaiki saturasi oksigen dan menurunkan dampak buruk hipoksemia. Di samping itu, strategi pendukung lain seperti suplementasi kalsium dan vitamin D, serta intervensi farmakologis untuk mengurangi resorpsi tulang, menjadi penting dalam mencegah komplikasi osteoporosis.

Hipoksemia dengan demikian tidak hanya menjadi masalah respirasi, tetapi juga faktor penting yang memperburuk kesehatan muskuloskeletal. Memahami kaitan ini membantu klinisi dalam menyusun pendekatan holistik pada pasien PPOK, sehingga risiko osteoporosis dan fraktur dapat ditekan semaksimal mungkin.

3) Imobilisasi

Pasien dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) kerap menghadapi keterbatasan gerak akibat sesak napas

yang berkepanjangan. Hambatan dalam melakukan aktivitas sehari-hari membuat mereka cenderung kurang bergerak atau bahkan mengalami periode imobilisasi relatif. Kondisi ini berdampak langsung pada kesehatan tulang, karena berkurangnya aktivitas fisik berarti hilangnya rangsangan mekanis yang sangat dibutuhkan tulang untuk mempertahankan massa dan kepadatannya.

Dalam keadaan normal, tulang senantiasa beradaptasi terhadap beban yang diberikan pada tubuh. Tekanan mekanis dari aktivitas fisik, seperti berjalan, berlari, atau mengangkat beban, merangsang osteoblas untuk membentuk jaringan tulang baru. Proses adaptif ini menjadi salah satu kunci dalam menjaga tulang tetap kuat.

Namun, pada pasien PPOK yang mobilitasnya menurun, stimulasi tersebut melemah, sehingga pembentukan tulang terhambat sementara proses resorpsi tetap berlangsung. Hasilnya, tulang kehilangan kekuatan dan lebih cepat mengalami kerapuhan.

Dampak imobilisasi tidak berhenti pada tulang saja. Keterbatasan gerak juga mempercepat kelemahan otot (*muscle wasting*), menurunkan refleks keseimbangan, dan mengurangi koordinasi tubuh. Akibatnya, pasien bukan hanya lebih rentan mengalami penurunan kepadatan tulang, tetapi juga memiliki risiko jatuh yang lebih tinggi. Risiko ganda inilah yang menjadikan fraktur lebih mudah terjadi, khususnya pada tulang belakang, panggul, dan pergelangan tangan.

Selain itu, berkurangnya aktivitas fisik berpengaruh pada sirkulasi darah dan distribusi nutrisi ke jaringan tulang. Aliran darah yang tidak optimal dapat membatasi suplai oksigen, kalsium, dan fosfat, sehingga proses mineralisasi tulang terhambat. Ketika hal ini terjadi bersamaan dengan

faktor lain pada PPOK, seperti hipoksemia dan malnutrisi, kondisi tulang semakin memburuk.

Pendekatan klinis untuk mengatasi imobilisasi pada pasien PPOK biasanya melibatkan program rehabilitasi yang dirancang secara khusus. Latihan pernapasan, fisioterapi, serta latihan berbasis beban ringan dapat membantu memulihkan sebagian fungsi mekanis yang hilang. Program ini bertujuan bukan hanya untuk meningkatkan kapasitas paru, tetapi juga untuk memberi stimulus pada tulang dan otot agar tetap berfungsi.

Imobilisasi pada akhirnya dapat dipandang sebagai jembatan yang menghubungkan keterbatasan akibat gangguan paru dengan meningkatnya kerentanan tulang. Tanpa intervensi yang tepat, pasien akan memasuki siklus melemah, seperti keterbatasan aktivitas memperburuk kondisi tulang, tulang yang rapuh meningkatkan risiko fraktur, dan fraktur semakin membatasi mobilitas. Oleh karena itu, strategi pencegahan imobilisasi melalui rehabilitasi dan aktivitas fisik terukur memiliki peran vital dalam manajemen PPOK secara menyeluruh.

4) Malnutrisi

Malnutrisi sering menjadi masalah serius pada pasien dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK). Kondisi ini muncul karena kombinasi penurunan nafsu makan, peningkatan kebutuhan energi, serta gangguan metabolisme. Sesak napas ketika makan, kelelahan, dan efek samping obat dapat membuat pasien kesulitan memenuhi kebutuhan gizi harian.

Kekurangan zat gizi esensial berdampak langsung pada kesehatan tulang. Asupan kalsium yang rendah mengganggu proses mineralisasi, sehingga tubuh mengambil cadangan

kalsium dari tulang untuk mempertahankan kadar kalsium dalam darah.

Defisiensi protein menurunkan pembentukan matriks kolagen tulang sekaligus melemahkan otot, yang pada akhirnya meningkatkan risiko jatuh. Kekurangan vitamin D memperburuk kondisi karena penyerapan kalsium di usus menjadi tidak optimal, sementara produksi vitamin D juga menurun akibat berkurangnya paparan sinar matahari pada pasien PPOK.

Selain itu, malnutrisi kerap disertai defisiensi mikronutrien lain seperti magnesium, fosfor, dan vitamin K yang turut berperan dalam mineralisasi tulang. Kekurangan zat-zat ini membuat tulang semakin rapuh dan rentan mengalami fraktur.

Dampak malnutrisi tidak hanya terbatas pada tulang, tetapi juga menurunkan daya tahan tubuh, memperlambat penyembuhan luka, dan mengurangi kualitas hidup secara keseluruhan. Kondisi ini menciptakan lingkaran masalah, seperti semakin buruk status gizi, semakin lemah otot dan tulang, semakin terbatas aktivitas fisik, dan risiko osteoporosis pun meningkat.

Untuk mengatasinya, intervensi gizi harus menjadi bagian penting dari penatalaksanaan PPOK. Langkah yang disarankan antara lain meningkatkan asupan makanan padat energi dan tinggi nutrisi, suplementasi kalsium serta vitamin D, serta diet tinggi protein. Pada kasus berat, nutrisi enteral atau parenteral dapat diberikan untuk mencegah komplikasi lebih lanjut.

Malnutrisi pada pasien PPOK dengan demikian perlu dipandang bukan hanya sebagai masalah sekunder, tetapi sebagai faktor kunci yang mempercepat penurunan kesehatan tulang sekaligus memperburuk perjalanan penyakit.

5) Penggunaan glukokortikoid

Pada pasien PPOK, glukokortikoid menjadi salah satu pilihan terapi utama untuk mengendalikan peradangan saluran napas dan mengurangi eksaserbasi penyakit. Obat ini bisa diberikan dalam bentuk inhalasi maupun oral, dan penggunaannya terbukti memberikan manfaat signifikan dalam mengendalikan gejala. Namun, di balik efektivitas tersebut, penggunaan jangka panjang justru membawa konsekuensi serius bagi kesehatan tulang.

Glukokortikoid bekerja dengan cara menekan sistem imun dan inflamasi, tetapi efeknya juga menjalar ke metabolisme tulang. Sel pembentuk tulang, yaitu osteoblas, mengalami penurunan aktivitas sehingga proses pembentukan jaringan tulang baru melemah. Pada saat yang sama, osteoklas, sel perombak tulang menjadi lebih aktif. Ketidakseimbangan ini mendorong percepatan hilangnya massa tulang.

Selain mengganggu aktivitas sel tulang, glukokortikoid juga menurunkan kemampuan usus dalam menyerap kalsium dan meningkatkan pengeluaran kalsium lewat ginjal. Akibatnya, tubuh harus mengambil cadangan kalsium dari tulang agar kadar kalsium dalam darah tetap stabil. Proses kompensasi ini berlangsung terus-menerus dan mempercepat keropos tulang.

Dampak klinis dari kondisi ini cukup nyata. Pasien yang mengonsumsi glukokortikoid dalam waktu lama memiliki risiko lebih tinggi mengalami osteoporosis dan fraktur, terutama pada tulang belakang dan tulang panggul. Bahkan penggunaan dengan dosis sedang, jika dilakukan dalam durasi panjang, sudah cukup untuk menimbulkan penurunan kepadatan tulang yang signifikan. Fraktur akibat efek samping ini dapat menimbulkan nyeri kronis,

keterbatasan gerak, hingga kecacatan yang mempengaruhi kualitas hidup.

Efek buruk glukokortikoid terhadap tulang juga bersifat kumulatif. Semakin lama obat dikonsumsi dan semakin tinggi dosisnya, semakin besar pula kerusakan tulang yang ditimbulkan. Faktor lain seperti usia lanjut, status gizi yang kurang baik, dan aktivitas fisik yang terbatas membuat risiko ini semakin meningkat.

Dalam praktik medis, penggunaan glukokortikoid menuntut keseimbangan antara manfaat dan risikonya. Terapi ini tetap penting untuk mengendalikan PPOK, tetapi harus diiringi dengan pemantauan kesehatan tulang. Pemeriksaan densitas tulang secara berkala, suplementasi kalsium dan vitamin D, serta pemberian obat pencegah osteoporosis seperti bisfosfonat dapat membantu menurunkan risiko komplikasi.

Dengan kata lain, glukokortikoid berperan sebagai pedang bermata dua: sangat efektif dalam mengontrol peradangan PPOK, tetapi berpotensi besar merusak kesehatan tulang. Oleh karena itu, strategi pengobatan harus dirancang dengan hati-hati agar pasien memperoleh manfaat maksimal dari terapi tanpa mengabaikan perlindungan terhadap sistem rangka.

Konsekuensi dari kombinasi faktor-faktor tersebut adalah meningkatnya kerentanan pasien PPOK terhadap fraktur, terutama fraktur panggul dan tulang belakang, yang dapat memperburuk kualitas hidup dan meningkatkan angka mortalitas.

Upaya pencegahan osteoporosis pada pasien PPOK perlu dilakukan secara komprehensif. Hal ini meliputi pengendalian inflamasi dengan terapi yang tepat, evaluasi kebutuhan serta risiko penggunaan glukokortikoid, pemenuhan nutrisi yang seimbang

dengan tambahan kalsium dan vitamin D, serta program rehabilitasi pernapasan yang mengintegrasikan latihan fisik untuk menjaga kekuatan otot dan kepadatan tulang. Pemantauan kepadatan tulang secara rutin juga dianjurkan pada pasien PPOK, terutama mereka yang menjalani terapi glukokortikoid jangka panjang.

f. Hipogonadisme

Hipogonadisme terjadi ketika tubuh tidak memproduksi hormon seks dalam jumlah yang cukup. Pada pria, kondisi ini ditandai dengan defisiensi testosteron, sedangkan pada wanita biasanya berkaitan dengan defisiensi estrogen. Kedua hormon tersebut memiliki peran penting dalam menjaga metabolisme tulang, sehingga kekurangannya berdampak langsung pada peningkatan risiko osteoporosis.

Pada pria, testosteron berfungsi mendukung pertumbuhan sekaligus pemeliharaan tulang. Hormon ini merangsang aktivitas osteoblas untuk membentuk tulang baru dan sebagian dikonversi menjadi estrogen yang membantu menghambat resorpsi tulang oleh osteoklas. Defisiensi testosteron mengganggu keseimbangan tersebut, menyebabkan tulang kehilangan kepadatan dan menjadi lebih rapuh.

Sebuah studi “*The Massachusetts Male Aging*” di Amerika Serikat melaporkan bahwa sekitar 12,3% pria berusia 40–69 tahun dengan defisiensi testosteron berisiko mengalami osteoporosis. Data ini menunjukkan bahwa hipogonadisme merupakan salah satu penyebab signifikan osteoporosis pada pria paruh baya hingga lanjut usia, meskipun seringkali tidak terdiagnosis secara optimal.

Pada wanita, defisiensi estrogen, terutama setelah menopause, berkontribusi besar terhadap percepatan keropos tulang. Estrogen berperan menekan aktivitas osteoklas, sehingga penurunannya memicu resorpsi tulang yang lebih cepat. Meskipun kadarnya

lebih rendah, estrogen pada pria yang berasal dari konversi testosteron juga tetap memberikan efek protektif terhadap tulang.

Beberapa kondisi dapat memicu hipogonadisme, antara lain penyakit kronis seperti gagal ginjal dan penyakit hati, penggunaan obat-obatan jangka panjang seperti opioid atau glukokortikoid, serta kelainan genetik tertentu. Hipogonadisme juga sering ditemukan pada pria dengan obesitas, sindrom metabolik, atau diabetes tipe 2, yang sekaligus memperburuk kesehatan tulang.

g. *Inflammatory bowel disease (IBD)*

Inflammatory bowel disease (IBD) merupakan istilah yang mencakup dua penyakit utama, yakni penyakit Crohn dan kolitis ulseratif. Keduanya ditandai oleh peradangan kronis pada saluran pencernaan yang berlangsung lama, dengan periode kambuh (flare) dan remisi. Walaupun manifestasi klinis terutama terjadi pada sistem gastrointestinal, dampaknya bersifat sistemik dan dapat mempengaruhi berbagai organ tubuh, termasuk tulang.

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan yang konsisten antara IBD dan peningkatan risiko osteoporosis serta fraktur. Sebuah studi berskala besar dari Kanada melaporkan bahwa insidensi fraktur pada pasien IBD 40% lebih tinggi dibandingkan dengan populasi sehat. Fraktur yang paling sering ditemukan terjadi pada tulang belakang dan tulang panggul, yang keduanya berdampak serius terhadap mobilitas pasien dan kualitas hidup.

Risiko tersebut dapat dijelaskan melalui sejumlah mekanisme patofisiologis yang saling berkaitan, diantaranya yaitu:

1) Proses inflamasi kronis

Inflamasi kronis merupakan mekanisme utama yang menjelaskan tingginya risiko osteoporosis pada pasien dengan *Inflammatory Bowel Disease (IBD)*. Kondisi ini terjadi karena sistem imun yang terus aktif tidak hanya

menyerang jaringan usus, tetapi juga menimbulkan dampak sistemik pada organ lain, termasuk tulang.

Pada pasien IBD, sel-sel imun yang teraktivasi melepaskan berbagai sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), dan interleukin-6 (IL-6). Molekul-molekul ini berperan penting dalam mempercepat diferensiasi dan aktivitas osteoklas, yaitu sel yang bertugas merombak dan menyerap jaringan tulang lama. Ketika aktivitas osteoklas meningkat, laju resorpsi tulang menjadi lebih cepat.

Sementara itu, pada saat yang sama, sitokin proinflamasi menekan fungsi osteoblas, yaitu sel yang membentuk matriks tulang baru. Hambatan terhadap osteoblas menyebabkan pembentukan tulang baru berjalan lambat.

Akibatnya, terjadi ketidakseimbangan antara proses pembentukan dan perombakan tulang. Normalnya, remodeling tulang berlangsung seimbang, di mana tulang lama yang diresorpsi digantikan oleh tulang baru yang kuat. Namun, pada kondisi inflamasi kronis, resorpsi berlangsung lebih dominan, sementara pembentukan tulang terhambat, sehingga kepadatan mineral tulang menurun secara progresif.

Selain mempengaruhi aktivitas sel tulang, inflamasi kronis juga meningkatkan produksi radikal bebas yang memperburuk stres oksidatif. Stres oksidatif ini merusak protein matriks tulang serta mengganggu mineralisasi. Kombinasi antara peningkatan resorpsi, penurunan pembentukan, dan kerusakan matriks tulang menjadikan kualitas tulang pada pasien IBD semakin rapuh.

Dampak klinis dari kondisi ini sangat nyata. Pasien dengan peradangan aktif dalam jangka panjang memiliki risiko lebih tinggi mengalami osteoporosis dibanding pasien dengan peradangan yang terkendali. Hal ini menjelaskan

mengapa pengendalian inflamasi tidak hanya penting untuk memperbaiki gejala usus, tetapi juga untuk mencegah komplikasi muskuloskeletal.

Oleh karena itu, inflamasi kronis pada IBD dapat dipandang sebagai pemicu utama yang memulai dan mempertahankan proses hilangnya massa tulang. Intervensi medis yang efektif dalam menekan aktivitas sistem imun, seperti terapi biologis yang menargetkan TNF- α telah terbukti tidak hanya bermanfaat bagi kontrol gejala IBD, tetapi juga membantu mengurangi dampak negatif inflamasi terhadap kesehatan tulang.

2) Gangguan penyerapan nutrisi

Gangguan penyerapan nutrisi menjadi faktor penting yang menghubungkan Inflammatory Bowel Disease (IBD) dengan meningkatnya risiko osteoporosis. Kerusakan mukosa usus, terutama pada ileum, menghambat kemampuan tubuh untuk menyerap zat gizi esensial yang berperan langsung dalam pembentukan dan mineralisasi tulang.

Kalsium, fosfor, dan vitamin D merupakan komponen utama yang menjaga kekuatan rangka. Kalsium berfungsi sebagai mineral pokok dalam pembentukan kristal hidroksiapatit yang memberikan kekakuan pada tulang.

Fosfor mendukung stabilitas struktur tulang, sedangkan vitamin D mengatur penyerapan kalsium di usus serta menjaga keseimbangan kalsium-fosfor dalam darah. Kekurangan salah satu atau lebih dari zat-zat ini mengakibatkan mineralisasi tidak optimal sehingga tulang rapuh dan mudah mengalami keropos.

Pada pasien IBD, inflamasi kronis merusak mukosa usus dan menurunkan kapasitas penyerapan nutrisi. Ileum, yang berperan besar dalam menyerap vitamin D dan garam empedu, seringkali mengalami kerusakan, sehingga

penyerapan vitamin D menurun drastis. Kekurangan vitamin D kemudian mengurangi kemampuan tubuh memanfaatkan kalsium meskipun asupan makanan sudah cukup.

Selain itu, diare kronis yang sering dialami pasien mempercepat transit usus, sehingga waktu penyerapan nutrisi menjadi singkat. Kehilangan cairan juga mempercepat ekskresi elektrolit seperti kalsium dan magnesium, memperparah defisiensi mineral. Banyak pasien IBD juga menghindari susu atau produk olahannya karena intoleransi laktosa, sehingga asupan kalsium semakin berkurang.

Akibat jangka panjang dari kondisi ini sangat serius. Defisiensi kalsium dan vitamin D menurunkan kepadatan tulang dan mempercepat timbulnya osteoporosis. Tulang tidak hanya kehilangan massa, tetapi juga mengalami penurunan kualitas jaringan sehingga lebih mudah patah. Dalam kondisi defisiensi berat, dapat muncul osteomalasia pada orang dewasa, yaitu gangguan pengerasan tulang yang ditandai dengan nyeri dan deformitas.

Untuk mengatasinya, pasien IBD perlu mendapat pemantauan nutrisi secara teratur. Suplementasi kalsium dan vitamin D seringkali diperlukan, disertai dengan modifikasi pola makan agar tetap memenuhi kebutuhan gizi tanpa memperparah gejala usus. Pada kasus berat, intervensi tambahan berupa nutrisi parenteral atau formula khusus dapat diberikan untuk menjamin kecukupan zat gizi.

Gangguan penyerapan nutrisi pada IBD tidak hanya berdampak pada kesehatan pencernaan, tetapi juga memegang peranan besar dalam memperburuk kondisi tulang. Mengoptimalkan status nutrisi menjadi langkah penting untuk menurunkan risiko osteoporosis sekaligus meningkatkan kualitas hidup pasien.

3) Terapi kortikosteroid jangka panjang

Kortikosteroid banyak digunakan dalam penatalaksanaan Inflammatory Bowel Disease (IBD) karena efektivitasnya dalam mengendalikan peradangan, menekan gejala akut, dan mencegah kekambuhan. Obat ini mampu menurunkan respons imun yang berlebihan sehingga peradangan pada mukosa usus dapat diredakan.

Meskipun demikian, penggunaan jangka panjang memberikan dampak yang tidak dapat diabaikan terhadap metabolisme tulang dan berkontribusi besar pada peningkatan risiko osteoporosis.

Secara fisiologis, kortikosteroid mengganggu keseimbangan remodeling tulang melalui beberapa mekanisme. Pertama, obat ini menekan aktivitas osteoblas, sel yang berperan dalam pembentukan matriks tulang baru. Penurunan aktivitas osteoblas menyebabkan proses pembentukan tulang berjalan lebih lambat.

Kedua, kortikosteroid meningkatkan aktivitas osteoklas yang mempercepat resorpsi tulang, sehingga tulang lama lebih cepat dirombak tanpa diimbangi oleh pembentukan tulang baru. Ketidakseimbangan ini membuat massa tulang berkurang secara progresif.

Selain mempengaruhi sel tulang, kortikosteroid juga mengganggu metabolisme mineral. Penyerapan kalsium di usus menurun, sementara ekskresi kalsium melalui ginjal meningkat. Kekurangan kalsium di dalam darah kemudian merangsang pelepasan hormon paratiroid (PTH), yang mempercepat pelepasan kalsium dari tulang.

Akibatnya, struktur tulang semakin rapuh. Efek lain yang sering terjadi adalah penurunan produksi hormon seks, baik estrogen maupun testosteron, yang sebenarnya berfungsi melindungi kepadatan tulang. Dampak klinis dari

penggunaan kortikosteroid jangka panjang terlihat pada meningkatnya insidensi osteoporosis dan fraktur. Fraktur kompresi tulang belakang dan fraktur panggul adalah komplikasi yang paling sering ditemukan.

Kedua kondisi ini menimbulkan nyeri kronis, keterbatasan mobilitas, hingga penurunan kualitas hidup yang signifikan. Bahkan pada dosis sedang sekalipun, jika digunakan dalam jangka panjang, kortikosteroid tetap mampu menurunkan kepadatan tulang secara bermakna.

Efek samping kortikosteroid juga bersifat kumulatif. Semakin lama durasi terapi dan semakin tinggi dosisnya, semakin besar kerusakan yang ditimbulkan pada tulang. Faktor tambahan, seperti usia lanjut, status gizi yang buruk, serta kurangnya aktivitas fisik, dapat memperparah kerentanan terhadap osteoporosis pada pasien yang bergantung pada obat ini.

Dalam praktik klinis, dilema sering muncul karena kortikosteroid tetap dibutuhkan untuk mengendalikan gejala IBD, terutama pada kasus dengan peradangan berat. Oleh karena itu, pemantauan kesehatan tulang harus menjadi bagian integral dari rencana terapi. Pemeriksaan densitas tulang secara berkala, suplementasi kalsium dan vitamin D, serta penggunaan obat pencegah osteoporosis seperti bisfosfonat atau denosumab dapat dipertimbangkan untuk menekan risiko komplikasi.

Kortikosteroid dengan demikian berperan ganda, yaitu efektif dalam mengendalikan peradangan IBD, tetapi sekaligus menjadi faktor yang mempercepat hilangnya massa tulang. Pendekatan pengobatan harus menyeimbangkan manfaat kontrol penyakit dengan strategi perlindungan tulang, sehingga pasien memperoleh hasil optimal tanpa mengorbankan kesehatan sistem rangka.

4) Malnutrisi dan penurunan berat badan

Pasien dengan Inflammatory Bowel Disease (IBD) sering menghadapi masalah gizi yang kompleks. Gejala seperti nyeri perut, diare berkepanjangan, mual, dan intoleransi terhadap makanan tertentu membuat mereka kesulitan mengonsumsi nutrisi dalam jumlah cukup. Pembatasan diet yang dilakukan untuk mengurangi keluhan justru memperburuk keadaan karena mengurangi asupan energi, protein, dan zat gizi mikro yang penting untuk mempertahankan kesehatan tulang dan otot.

Kurangnya asupan protein dan kalori berdampak langsung pada sistem muskuloskeletal. Protein berperan penting dalam pembentukan jaringan kolagen, yaitu fondasi tempat mineral tulang menempel. Bila asupan protein tidak mencukupi, kualitas matriks tulang akan menurun, sehingga mineralisasi tidak optimal.

Selain itu, kekurangan protein memperlemah otot, yang seharusnya membantu menopang tulang dan menjaga keseimbangan tubuh. Lemahnya otot membuat pasien lebih rentan jatuh, dan hal ini meningkatkan risiko fraktur pada tulang yang sudah rapuh.

Penurunan berat badan yang signifikan juga memiliki dampak tersendiri. Tubuh dengan massa rendah memberikan tekanan mekanis lebih sedikit pada tulang. Padahal, beban mekanis merupakan salah satu rangsangan utama bagi tulang untuk tetap mempertahankan kekuatannya. Ketika stimulus ini berkurang, kepadatan tulang ikut menurun, mempercepat proses kerapuhan.

Di samping itu, malnutrisi pada pasien IBD sering disertai kekurangan kalsium, vitamin D, magnesium, fosfor, maupun vitamin K. Kekurangan kalsium dan vitamin D menghambat proses mineralisasi, sementara defisiensi

magnesium dan fosfor mengganggu kestabilan struktur tulang. Vitamin K yang rendah juga menurunkan efektivitas osteokalsin dalam mengikat kalsium pada matriks tulang. Semua kondisi ini secara bersama-sama memperlemah kekuatan tulang.

Akibat dari malnutrisi dan penurunan berat badan tidak berhenti pada tulang saja. Pasien juga mengalami penurunan imunitas, keterlambatan penyembuhan luka, serta kelelahan yang memperburuk kualitas hidup. Lebih jauh lagi, malnutrisi seringkali menciptakan lingkaran masalah, seperti kondisi tubuh yang lemah menurunkan kemampuan pasien menghadapi penyakit, sementara penyakit yang memburuk semakin memperparah malnutrisi.

Penanganan malnutrisi pada IBD perlu dilakukan secara multidisipliner. Pola makan harus disesuaikan dengan kondisi usus pasien agar kebutuhan energi, protein, dan mikronutrien tetap tercukupi tanpa memicu gejala. Suplementasi kalsium, vitamin D, dan protein seringkali diperlukan, dan dalam kondisi yang berat dapat dipertimbangkan nutrisi enteral atau parenteral.

Dengan begitu, malnutrisi dan penurunan berat badan pada IBD tidak boleh dipandang hanya sebagai dampak sampingan, melainkan faktor utama yang mempercepat kerusakan tulang. Intervensi gizi yang tepat sangat menentukan dalam menjaga kekuatan tulang, menurunkan risiko fraktur, dan mempertahankan kualitas hidup pasien.

5) Penurunan aktivitas fisik

Pada penderita Inflammatory Bowel Disease (IBD), gejala yang berlangsung lama seperti kelelahan, nyeri perut, dan kelemahan tubuh seringkali membuat pasien enggan atau tidak mampu melakukan aktivitas fisik. Keterbatasan ini menimbulkan dampak serius terhadap kesehatan tulang

karena tulang membutuhkan rangsangan mekanik yang konstan agar tetap padat dan kuat.

Dalam kondisi normal, aktivitas fisik merangsang tulang untuk beradaptasi terhadap beban melalui peningkatan aktivitas osteoblas. Proses ini memastikan keseimbangan antara pembentukan tulang baru dan resorpsi tulang lama. Namun, ketika pasien jarang bergerak, rangsangan tersebut hilang, sehingga resorpsi tulang berlangsung lebih dominan dibanding pembentukan. Akibatnya, massa tulang berkurang dan risiko osteoporosis meningkat.

Tidak hanya itu, berkurangnya aktivitas fisik juga mempercepat penurunan massa otot. Otot yang lemah tidak mampu menopang tubuh secara optimal, sehingga koordinasi dan stabilitas berkurang. Kondisi ini membuat pasien lebih rentan jatuh, dan dengan tulang yang rapuh, risiko fraktur pun semakin tinggi. Fraktur pada tulang panggul, tulang belakang, atau pergelangan tangan merupakan komplikasi yang paling sering terjadi.

Gaya hidup kurang bergerak juga mempengaruhi fungsi tubuh lainnya. Sirkulasi darah menjadi tidak optimal, distribusi nutrisi ke jaringan tulang terhambat, dan proses regenerasi jaringan berjalan lebih lambat. Kombinasi faktor ini semakin memperparah kerusakan tulang yang sudah terjadi akibat peradangan, gangguan penyerapan nutrisi, dan penggunaan kortikosteroid pada pasien IBD.

Untuk meminimalkan risiko tersebut, diperlukan pendekatan yang menekankan pentingnya aktivitas fisik teratur. Latihan yang ringan hingga sedang, seperti berjalan, bersepeda santai, atau latihan peregangan, bisa memberikan manfaat signifikan tanpa membebani kondisi pasien. Program fisioterapi yang disesuaikan juga bermanfaat untuk

meningkatkan kekuatan otot, menjaga keseimbangan, dan mencegah jatuh.

Penurunan aktivitas fisik pada pasien IBD bukan hanya akibat gejala yang mengganggu, tetapi juga faktor yang mempercepat kerusakan tulang. Dengan dorongan rehabilitasi yang tepat, nutrisi yang memadai, serta dukungan medis yang berkesinambungan, pasien tetap dapat mempertahankan kepadatan tulang dan menurunkan risiko komplikasi serius di masa depan.

Kombinasi faktor-faktor tersebut menyebabkan pasien IBD mengalami penurunan kepadatan mineral tulang lebih cepat dibandingkan populasi umum. Tidak jarang osteoporosis berkembang pada usia muda, bahkan sebelum pasien mencapai puncak massa tulang maksimal, sehingga beban penyakit semakin berat.

h. *Coeliac disease (CD)*

Celiac disease (CD) termasuk penyakit autoimun yang ditandai oleh respons imun abnormal terhadap konsumsi gluten, yaitu protein yang banyak terdapat dalam gandum, jelai, dan rye. Respons imun ini menyebabkan kerusakan kronis pada mukosa usus halus, khususnya villi, yang berfungsi penting dalam proses penyerapan nutrisi. Kerusakan tersebut menimbulkan berbagai manifestasi klinis, mulai dari gejala gastrointestinal seperti diare kronis, kembung, dan penurunan berat badan, hingga komplikasi sistemik, termasuk gangguan kesehatan tulang.

Menurut data *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* di Amerika Serikat, CD berhubungan dengan penurunan kepadatan tulang, baik pada anak maupun remaja berusia di atas 18 tahun. Selain itu, pada pria berusia di atas 40 tahun, CD terbukti meningkatkan risiko fraktur akibat osteoporosis. Hal ini menunjukkan bahwa CD tidak hanya

berdampak pada saluran pencernaan, tetapi juga menimbulkan efek jangka panjang terhadap kesehatan muskuloskeletal.

Ada beberapa mekanisme utama yang menjelaskan hubungan antara CD dan osteoporosis, yaitu:

1) Malabsorpsi kalsium dan vitamin D

Kerusakan mukosa usus yang terjadi pada penderita Celiac Disease (CD) secara langsung mempengaruhi proses penyerapan zat gizi penting, khususnya kalsium dan vitamin D. Villi usus yang seharusnya berfungsi memperluas permukaan penyerapan mengalami kerusakan atau atrofi sehingga kemampuan tubuh untuk menyerap kedua nutrisi tersebut menurun drastis. Padahal, kalsium dan vitamin D memegang peran fundamental dalam menjaga kekuatan serta kepadatan tulang.

Kalsium berfungsi sebagai komponen utama dalam pembentukan matriks tulang. Kekurangan kalsium dalam jangka panjang menyebabkan mineralisasi tulang tidak optimal, sehingga tulang menjadi rapuh dan mudah patah.

Sementara itu, vitamin D berperan sebagai regulator penting yang membantu penyerapan kalsium dari saluran pencernaan ke dalam darah serta mendukung proses deposit kalsium ke dalam jaringan tulang. Tanpa vitamin D yang cukup, meskipun asupan kalsium tersedia, tubuh tetap kesulitan memanfaatkannya secara efektif.

Dampak malabsorpsi ini tidak hanya terbatas pada tulang, tetapi juga mempengaruhi fungsi tubuh lainnya. Defisiensi kalsium dapat menimbulkan gejala seperti kram otot, kesemutan, atau gangguan irama jantung, sedangkan kekurangan vitamin D berpotensi menurunkan sistem kekebalan tubuh serta meningkatkan risiko infeksi.

Pada anak-anak, kekurangan kedua nutrisi ini dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan, deformitas tulang,

serta keterlambatan perkembangan motorik. Sedangkan pada orang dewasa, defisiensi kronis berkontribusi terhadap osteoporosis, osteopenia, dan risiko fraktur yang lebih tinggi.

Kondisi ini semakin kompleks karena penderita CD umumnya mengalami gangguan asupan makanan akibat gejala gastrointestinal, seperti diare, mual, atau kembung, yang membuat mereka cenderung mengurangi variasi makanan. Akibatnya, kekurangan kalsium dan vitamin D semakin sulit dicegah hanya dengan pola makan biasa.

Oleh karena itu, pasien CD sangat dianjurkan menjalani diet bebas gluten yang ketat agar proses perbaikan mukosa usus dapat berlangsung dan fungsi penyerapan nutrisi kembali membaik. Selain itu, suplementasi kalsium dan vitamin D seringkali diperlukan untuk mempercepat pemulihan status mineral tulang dan mencegah terjadinya komplikasi jangka panjang.

2) Defisiensi nutrisi kronis

Defisiensi nutrisi kronis pada penderita *Celiac disease* (CD) terjadi akibat kombinasi antara malabsorpsi dan keterbatasan asupan makanan yang disebabkan oleh gangguan saluran pencernaan. Gejala seperti diare berkepanjangan, perut kembung, nyeri abdomen, dan mual membuat pasien sering kehilangan nafsu makan serta cenderung menghindari banyak jenis makanan.

Kondisi ini menyebabkan asupan energi dan protein harian jauh dari kebutuhan tubuh, yang dalam jangka panjang mempengaruhi kesehatan secara menyeluruh, termasuk pada sistem muskuloskeletal.

Energi dan protein merupakan dua komponen esensial dalam proses pertumbuhan dan regenerasi jaringan. Pada anak-anak, kekurangan energi menyebabkan pertumbuhan

tulang terhambat, sehingga tinggi badan tidak optimal dan massa tulang tidak terbentuk dengan baik.

Protein, sebagai bahan penyusun utama kolagen dan matriks tulang, juga berperan penting dalam memberikan kekuatan serta fleksibilitas pada struktur tulang. Ketika asupan protein rendah, pembentukan jaringan tulang baru terganggu dan kepadatan tulang menjadi lebih rendah dibandingkan anak seusianya yang sehat.

Pada orang dewasa, defisiensi energi dan protein memperburuk kondisi tulang yang sudah mengalami proses degeneratif alami akibat penuaan. Kekurangan nutrisi mempercepat keropos tulang (osteopenia) dan meningkatkan risiko osteoporosis, sehingga kemungkinan terjadinya fraktur tulang, khususnya pada tulang belakang, panggul, dan pergelangan tangan, menjadi lebih tinggi. Selain itu, kondisi ini juga berkontribusi terhadap kelemahan otot (sarkopenia), yang semakin memperbesar risiko jatuh dan cedera.

Dampak defisiensi nutrisi kronis tidak hanya terbatas pada tulang, tetapi juga mempengaruhi fungsi tubuh lainnya. Kekurangan energi dapat menyebabkan kelelahan kronis dan berkurangnya kemampuan beraktivitas, sedangkan kekurangan protein menurunkan daya tahan tubuh terhadap infeksi. Pada jangka panjang, hal ini memperburuk kualitas hidup pasien dan meningkatkan beban penyakit.

Upaya mengatasi defisiensi nutrisi kronis pada penderita CD menuntut perbaikan pola makan dengan diet bebas gluten yang ketat serta dukungan asupan gizi seimbang. Dalam banyak kasus, suplementasi protein, kalsium, vitamin D, dan nutrisi lain yang berhubungan dengan metabolisme tulang sangat dianjurkan.

Pendekatan multidisipliner yang melibatkan dokter, ahli gizi, dan tenaga kesehatan lain diperlukan agar pasien tidak hanya terbebas dari gejala gastrointestinal, tetapi juga mampu memulihkan status nutrisinya secara optimal serta mencegah komplikasi jangka panjang pada tulang.

3) Peradangan sistemik

Peradangan sistemik pada penderita *Celiac disease* (CD) terjadi sebagai akibat dari aktivasi sistem imun yang berlebihan terhadap paparan gluten. Respons imun ini tidak hanya menimbulkan kerusakan lokal pada mukosa usus, tetapi juga meluas ke seluruh tubuh melalui pelepasan sitokin proinflamasi, seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), dan interleukin-6 (IL-6).

Sitokin-sitokin tersebut berperan dalam meningkatkan aktivitas osteoklas, yaitu sel yang bertugas meresorpsi tulang. Akibatnya, keseimbangan antara pembentukan tulang oleh osteoblas dan peresapan tulang oleh osteoklas terganggu, sehingga laju kerusakan tulang menjadi lebih cepat dibandingkan proses pembentukannya.

Pelepasan sitokin proinflamasi yang berlangsung kronis mengubah lingkungan mikro tulang menjadi kondisi yang mendukung terjadinya resorpsi. IL-6, misalnya, diketahui merangsang diferensiasi osteoklas dari prekursor monosit, sedangkan TNF- α memperkuat aktivitas osteoklas yang sudah matang.

Kombinasi keduanya menciptakan efek sinergis yang mempercepat penurunan kepadatan mineral tulang. Kondisi ini diperparah oleh defisiensi nutrisi yang dialami penderita CD, karena kekurangan kalsium dan vitamin D membuat tulang semakin rentan terhadap proses demineralisasi.

Selain berdampak pada metabolisme tulang, peradangan sistemik juga mempengaruhi regulasi hormon yang

berhubungan dengan kesehatan skeletal, seperti hormon paratiroid (PTH). Aktivitas PTH dapat meningkat akibat rendahnya kadar kalsium dalam darah, yang pada gilirannya merangsang lebih banyak resorpsi tulang. Dengan demikian, peradangan sistemik menciptakan lingkaran patologis: kerusakan usus menimbulkan peradangan, peradangan memicu resorpsi tulang, dan resorpsi tulang memperparah gangguan homeostasis mineral.

Dampak jangka panjang dari peradangan sistemik pada penderita CD sangat signifikan, terutama pada kelompok usia dewasa dan lanjut usia. Mereka tidak hanya menghadapi risiko osteoporosis lebih tinggi, tetapi juga peningkatan kejadian fraktur tulang belakang, panggul, dan pergelangan tangan. Pada anak-anak, peradangan kronis dapat menghambat pertumbuhan tulang sehingga tinggi badan tidak sesuai dengan potensi genetik.

Untuk mengendalikan peradangan sistemik, strategi utama adalah kepatuhan terhadap diet bebas gluten. Diet ini terbukti mampu menurunkan kadar sitokin proinflamasi dalam tubuh, sehingga mengurangi aktivitas osteoklas dan memperbaiki keseimbangan metabolisme tulang.

Dalam kasus tertentu, terapi tambahan berupa suplementasi kalsium, vitamin D, atau bahkan obat antiresorptif dapat direkomendasikan guna memperlambat kerusakan tulang. Oleh karena itu, peradangan sistemik pada CD menjadi salah satu mekanisme penting yang menjelaskan mengapa penyakit ini tidak hanya mempengaruhi sistem pencernaan, tetapi juga memberikan konsekuensi serius terhadap kesehatan tulang dan kualitas hidup penderitanya.

- 4) Gangguan hormone
Gangguan hormonal menjadi faktor penting yang memperburuk dampak *Celiac disease* (CD) terhadap

kesehatan tulang. Pada kondisi CD yang tidak terkontrol, malabsorpsi nutrisi penting dan peradangan sistemik berkontribusi pada ketidakseimbangan endokrin. Gangguan yang sering muncul adalah keterlambatan pubertas pada anak dan remaja.

Kekurangan energi, protein, serta mikronutrien seperti seng, kalsium, dan vitamin D akibat gangguan penyerapan membuat tubuh tidak mampu mendukung perkembangan seksual sekunder sesuai usia. Keterlambatan pubertas berdampak langsung pada kepadatan tulang karena fase ini merupakan masa kritis pertumbuhan tulang dan pencapaian puncak massa tulang (*Peak bone mass*).

Pada perempuan, CD yang tidak terkelola dengan baik dapat menimbulkan amenore, baik primer maupun sekunder. Amenore berhubungan erat dengan rendahnya kadar hormon estrogen, padahal estrogen berperan penting dalam menjaga keseimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang.

Kekurangan estrogen menyebabkan aktivitas osteoklas meningkat, sehingga laju resorpsi tulang lebih besar dibandingkan pembentukannya. Kondisi ini menjelaskan mengapa perempuan dengan CD yang tidak terkontrol berisiko lebih tinggi mengalami osteoporosis dan fraktur dibandingkan mereka yang menjalani diet bebas gluten secara konsisten.

Pada laki-laki, gangguan hormonal dapat berupa hipogonadisme, yakni menurunnya kadar testosteron akibat malnutrisi kronis dan peradangan. Testosteron berperan dalam merangsang pertumbuhan tulang serta meningkatkan aktivitas osteoblas. Penurunan hormon ini berdampak pada berkurangnya kekuatan tulang, penurunan massa otot,

dan peningkatan risiko jatuh yang akhirnya memperbesar kemungkinan patah tulang.

Selain itu, gangguan fungsi endokrin lain seperti perubahan hormon tiroid dan hormon paratiroid (PTH) juga dilaporkan pada sebagian pasien CD. Hipertiroidisme subklinis dapat mempercepat metabolisme tulang, sedangkan peningkatan PTH sekunder akibat hipokalsemia merangsang resorpsi tulang lebih lanjut. Kedua kondisi ini memperburuk kerusakan tulang dan mengurangi efektivitas proses mineralisasi.

Hubungan antara gangguan hormonal dan CD membentuk lingkaran yang saling memperburuk. Malabsorpsi nutrisi dan peradangan menimbulkan gangguan hormonal, sedangkan gangguan hormonal itu sendiri mempercepat kerusakan tulang dan menghambat pemulihan. Penatalaksanaan yang tepat, terutama melalui diet bebas gluten yang konsisten, terbukti mampu memperbaiki status hormonal pasien.

Pada anak dan remaja, diet ini dapat mengembalikan kecepatan pertumbuhan dan pubertas ke jalur yang lebih normal, sedangkan pada orang dewasa dapat memperbaiki fungsi menstruasi maupun kadar hormon reproduksi.

Gangguan hormon pada penderita CD tidak hanya berdampak pada sistem reproduksi, tetapi juga menjadi mekanisme penting yang menghubungkan penyakit ini dengan peningkatan risiko osteoporosis. Intervensi dini, pemantauan status hormonal secara rutin, serta pemberian suplementasi atau terapi hormonal bila diperlukan menjadi langkah penting untuk menjaga kesehatan tulang dan kualitas hidup pasien CD.

Kombinasi faktor-faktor tersebut meningkatkan kerentanan pasien CD terhadap osteoporosis dan fraktur.

Anak dan remaja dengan CD sering gagal mencapai puncak massa tulang yang optimal, sementara pasien dewasa menghadapi risiko fraktur panggul dan tulang belakang yang lebih tinggi. Kondisi ini berpotensi menurunkan kualitas hidup secara signifikan.

i. *Rheumatoid arthritis* (RA)

Rheumatoid Arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun kronis yang ditandai dengan peradangan pada sendi dan jaringan sekitarnya. Peradangan yang berlangsung lama tidak hanya merusak struktur sendi, tetapi juga mengganggu metabolisme tulang sehingga meningkatkan risiko terjadinya osteoporosis dan fraktur. Kondisi ini membuat RA menjadi salah satu faktor penting yang perlu diperhatikan dalam kaitannya dengan kesehatan tulang.

Sebuah penelitian berskala besar yang dilakukan di Inggris melaporkan bahwa pasien dengan RA memiliki risiko dua kali lipat lebih tinggi untuk mengalami fraktur panggul dibandingkan individu sehat. Risiko fraktur tulang belakang juga meningkat hingga 2,4 kali lipat pada kelompok pasien RA. Data tersebut menunjukkan adanya keterkaitan yang kuat antara peradangan kronis pada RA dengan penurunan kualitas tulang dan meningkatnya kerentanan terhadap fraktur.

Risiko yang lebih tinggi ini tidak hanya dipengaruhi oleh proses inflamasi, tetapi juga diperkuat oleh faktor lain seperti penggunaan obat glukokortikoid dalam jangka panjang. Obat ini sering digunakan untuk mengendalikan peradangan, namun memiliki efek samping berupa percepatan kehilangan massa tulang. Selain itu, keterbatasan mobilitas akibat nyeri sendi dan kelemahan otot turut meningkatkan kemungkinan pasien mengalami jatuh, yang pada akhirnya memperbesar peluang terjadinya fraktur.

Berbagai penyakit kronis dan kondisi medis, mulai dari gagal ginjal, diabetes, demensia, PPOK, hingga penyakit autoimun dan pencernaan, terbukti meningkatkan risiko osteoporosis serta fraktur. Hal ini menunjukkan bahwa osteoporosis bukan hanya penyakit degeneratif yang berdiri sendiri, tetapi sering menjadi komplikasi sekunder dari penyakit sistemik lainnya. Oleh karena itu, pasien dengan komorbiditas tersebut memerlukan pemantauan densitas tulang secara berkala, manajemen nutrisi yang tepat, serta intervensi farmakologis yang disesuaikan untuk menekan risiko kerusakan tulang lebih lanjut (Zaki, 2020).

Secara keseluruhan, osteoporosis merupakan hasil dari interaksi kompleks antara faktor patogenesis, perubahan patofisiologi, faktor risiko yang tidak dapat diubah, kebiasaan hidup yang dapat dimodifikasi, serta keberadaan komorbiditas medis lainnya. Proses kehilangan massa tulang yang progresif dan perubahan arsitektur tulang menyebabkan meningkatnya kerentanan terhadap fraktur, terutama pada tulang trabekular seperti tulang belakang dan panggul. Hal ini tidak hanya berdampak pada aspek biologis, tetapi juga berimplikasi besar terhadap kualitas hidup pasien, menimbulkan beban psikososial, serta meningkatkan angka kesakitan dan kematian.

Presentasi Klinis dan Penyelidikan Umum Osteoporosis

Secara klinis, osteoporosis sering dijuluki sebagai “penyakit diam” karena proses pengeroposan tulang terjadi secara perlahan dan tanpa gejala yang jelas. Banyak pasien tidak menyadari bahwa mereka menderita osteoporosis sampai akhirnya mengalami patah tulang, bahkan hanya akibat trauma ringan seperti terjatuh dari posisi berdiri atau mengangkat beban ringan (Prabowo dkk., 2024).

Gejala dan tanda osteoporosis biasanya baru tampak saat penyakit sudah memasuki tahap lanjut. Manifestasi klinis yang umum dijumpai antara lain ialah:

1. Patah tulang
Lokasi yang paling sering terkena meliputi tulang belakang, leher femur (pinggul), dan pergelangan tangan. Patah tulang ini bisa terjadi akibat jatuh ringan atau bahkan tanpa trauma yang jelas.
2. Nyeri punggung
Nyeri punggung yang berat dapat muncul akibat fraktur kompresi atau kolapsnya tulang belakang. Nyeri ini bisa bersifat akut maupun kronis dan sering kali membatasi aktivitas fisik pasien.
3. Postur bungkuk (*Kifosis*)
Fraktur berulang pada tulang belakang dapat menyebabkan kelengkungan abnormal di bagian atas punggung, yang disebut kifosis. Dalam kasus lanjut, kondisi ini dikenal dengan sebutan “punuk dowager”, khas pada wanita lansia dengan osteoporosis berat.
4. Penurunan tinggi badan
Akibat menyusutnya tulang belakang, pasien dapat kehilangan beberapa sentimeter tinggi badan secara perlahan seiring waktu.
5. Penurunan kekuatan tulang dan gejala neurologis ringan
Beberapa pasien melaporkan nyeri pada tulang atau sendi, serta keluhan seperti mudah kesemutan. Meski tidak spesifik, gejala ini dapat berhubungan dengan penurunan kekuatan dan kepadatan tulang.

Diagnosis osteoporosis tidak hanya didasarkan pada gejala klinis, melainkan membutuhkan pendekatan menyeluruh melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.

1. Anamnesis dan pemeriksaan fisik
 - a. Riwayat medis
Dokter akan menggali informasi tentang riwayat patah tulang sebelumnya, riwayat keluarga dengan osteoporosis, penggunaan obat-obatan seperti kortikosteroid jangka panjang, serta adanya penyakit endokrin seperti tirotoksikosis atau hipogonadisme.

- b. Faktor gaya hidup
Asupan kalsium dan vitamin D, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, serta tingkat aktivitas fisik menjadi bagian penting dalam mengevaluasi risiko osteoporosis.
 - c. Pemeriksaan fisik
Pemeriksaan dilakukan untuk menilai postur tubuh, mengukur tinggi badan secara berkala guna mendeteksi penurunan, serta menilai kekuatan otot dan cara berjalan pasien. Tujuannya adalah untuk menilai risiko jatuh dan kualitas fungsional pasien sehari-hari.
2. Pemeriksaan penunjang
- a. Pemindaian DEXA (*Dual-energy X-ray Absorptiometry*)
DEXA adalah metode standar emas untuk mengukur kepadatan mineral tulang (BMD). Pemeriksaan ini cepat, tidak menyakitkan, dan non-invasif. Hasil DEXA dinyatakan dalam bentuk T-skor, yaitu:
 - 1) T-skor $\geq -1,0$: Normal
 - 2) T-skor $-1,0$ hingga $-2,5$: Osteopenia (penurunan massa tulang ringan)
 - 3) T-skor $< -2,5$: Osteoporosis
 - b. Pemeriksaan laboratorium (darah dan urin)
Digunakan untuk menilai kemungkinan penyebab sekunder osteoporosis atau menyingkirkan kondisi medis lain. Pemeriksaan yang umum meliputi:
 - 1) Kadar kalsium dan fosfat serum
 - 2) Vitamin D (25(OH)D)
 - 3) *Alkali fosfatase* (penanda aktivitas tulang)
 - 4) *Hormon paratiroid* (PTH)
 - 5) Pemeriksaan tambahan sesuai indikasi klinis lainnya

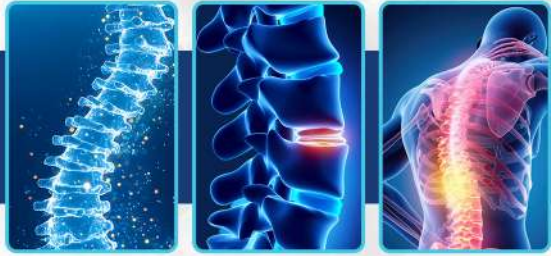
c. Foto rontgen

Meski tidak dapat mengukur kepadatan tulang secara langsung, rontgen berguna untuk mendeteksi fraktur yang sudah terjadi, terutama fraktur kompresi vertebra yang kadang asimtomatik.

d. Penilaian risiko dengan FRAX tool

Untuk memperkirakan risiko patah tulang dalam 10 tahun ke depan, dokter dapat menggunakan alat bantu seperti FRAX. Aplikasi ini mempertimbangkan berbagai faktor seperti usia, jenis kelamin, berat badan, riwayat fraktur, serta hasil DEXA untuk menghitung risiko fraktur mayor dan fraktur panggul secara spesifik.

Dengan beragam gejala klinis dan temuan fisik tersebut, evaluasi yang komprehensif menjadi hal penting. Dokter tidak hanya menilai keluhan utama, tetapi juga harus memperhatikan keterbatasan fungsional pasien, kondisi psikologis akibat nyeri kronis, serta penyakit penyerta yang mungkin ada. Pendekatan menyeluruh inilah yang memungkinkan penyusunan strategi penanganan yang selektif, tepat, dan sesuai dengan kebutuhan individu.



BAB III

Osteoporosis pada Orang Lanjut Usia

Faktor Risiko pada Usia Lanjut

Seiring bertambahnya usia, tulang mengalami perubahan biologis yang kompleks sehingga lebih rentan terhadap kehilangan massa dan peningkatan risiko fraktur. Proses ini berawal dari ketidakseimbangan remodeling tulang, yaitu dominasi aktivitas osteoklas dibandingkan osteoblas.

Penuaan sel punca mesenkimal (MSC) mendorong pergeseran diferensiasi ke arah adiposit alih-alih osteoblas, sementara perubahan sinyal intraseluler, seperti penurunan kadar sirtuin dan peningkatan aktivitas mTOR, semakin mempercepat resorpsi tulang. Akibatnya, tulang trabekular yang lebih aktif secara metabolik menjadi lebih cepat mengalami keropos dibandingkan tulang kortikal, dan hal ini menjelaskan mengapa fraktur kerapuhan paling sering terjadi di vertebra dan leher femur (Barnsley dkk., 2021).

Faktor hormonal juga berperan penting dalam peningkatan risiko osteoporosis pada usia lanjut. Pada wanita, penurunan kadar estrogen setelah menopause mengakibatkan percepatan resorpsi tulang karena hilangnya efek protektif terhadap osteoklas. Pada pria, hipogonadisme yang muncul di usia tua menurunkan densitas mineral tulang dan meningkatkan risiko fraktur. Selain itu, perubahan kadar hormon pertumbuhan, IGF-1, dan hormon tiroid turut mempengaruhi metabolisme tulang dan mempercepat hilangnya massa tulang.

Gangguan metabolisme kalsium dan vitamin D semakin memperburuk kondisi ini. Lansia sering mengalami kekurangan asupan kalsium akibat pola makan yang tidak adekuat, berkurangnya paparan sinar matahari, maupun penurunan fungsi absorpsi usus. Defisiensi ini merangsang pelepasan hormon paratiroid (PTH) secara kronis, yang mendorong resorpsi tulang untuk mempertahankan kadar kalsium serum. Aktivasi vitamin D memang meningkatkan absorpsi kalsium, namun bila ketersediaan nutrisi tetap rendah, kalsitriol justru mempercepat ekspresi RANKL dan memperbesar kerusakan rangka.

Selain faktor biologis, gaya hidup juga berkontribusi signifikan terhadap kerentanan tulang pada usia lanjut. Kurangnya aktivitas fisik mengurangi rangsangan mekanis yang diperlukan untuk menjaga kepadatan tulang. Kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol dalam jumlah sedang hingga tinggi terbukti mempercepat kehilangan massa tulang, sementara penurunan berat badan pada usia lanjut menurunkan beban mekanis alami pada tulang. Faktor medis lain, seperti penggunaan glukokortikoid jangka panjang atau adanya penyakit kronis (misalnya hipertiroid, penyakit ginjal, atau inflamasi kronis), semakin meningkatkan risiko osteoporosis (Barnsley dkk., 2021).

Secara klinis, massa tulang puncak umumnya dicapai pada usia 25–30 tahun dan kemudian menurun perlahan sekitar 0,5% per tahun. Pada wanita, penurunan massa tulang yang tajam biasanya terjadi antara usia 65–69 tahun, sedangkan pada pria sekitar usia 74–79 tahun. Wanita berusia di atas 50 tahun memiliki prevalensi osteoporosis empat kali lebih

tinggi dan osteopenia dua kali lebih tinggi dibandingkan pria, dengan risiko seumur hidup mengalami fraktur akibat osteoporosis mencapai sekitar 40% (Barnsley dkk., 2021).

Dengan demikian, faktor risiko pada usia lanjut bersifat multifaktorial, melibatkan interaksi antara penuaan seluler, perubahan hormonal, defisiensi nutrisi, serta faktor gaya hidup. Kombinasi kondisi tersebut menyebabkan penurunan massa tulang yang progresif dan meningkatkan kerentanan terhadap fraktur kerapuhan. Oleh karena itu, identifikasi serta pengelolaan faktor risiko ini menjadi langkah penting dalam strategi pencegahan osteoporosis pada populasi lanjut usia.

Penyebab Sekunder Osteoporosis Bagi Orang Lanjut Usia

Selain faktor primer yang berhubungan dengan usia lanjut dan menopause, terdapat berbagai kondisi medis maupun penggunaan obat-obatan yang dapat memicu osteoporosis sekunder. Kondisi ini penting diperhatikan pada populasi lansia karena sering muncul bersamaan dengan penyakit kronis serta penggunaan terapi jangka panjang.

Salah satu penyebab sekunder yang paling sering adalah osteoporosis akibat glukokortikoid. Pemakaian obat ini dalam jangka panjang memperpanjang kelangsungan hidup osteoklas dan meningkatkan apoptosis osteoblas, sehingga remodeling tulang menjadi tidak seimbang dan resorpsi berlangsung lebih cepat. Pada pasien lansia yang sering menjalani terapi glukokortikoid untuk penyakit inflamasi kronis, risiko osteoporosis meningkat signifikan (Barnsley dkk., 2021).

Penggunaan obat-obatan lain juga berkontribusi terhadap penurunan kualitas tulang. Inhibitor pompa proton (PPI) dapat menurunkan absorpsi kalsium di usus, obat antiepilepsi mempercepat metabolisme vitamin D sehingga mengganggu mineralisasi tulang, sedangkan terapi hormonal sistemik yang tidak tepat berpotensi menekan keseimbangan hormonal tulang. Antidepresan golongan selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) juga dikaitkan dengan peningkatan risiko fraktur pada lansia.

Gangguan endokrin merupakan faktor tambahan yang relevan. Hipertiroidisme maupun hipotiroidisme dapat mengubah laju remodeling tulang; kondisi hipertiroid meningkatkan resorpsi, sedangkan hipotiroid memperlambat pembentukan. Hiperparatiroidisme primer maupun sekunder memicu pelepasan kalsium berlebih dari tulang ke sirkulasi, yang berakibat pada penurunan densitas mineral tulang.

Berbagai penyakit kronis turut memperburuk kesehatan tulang. Pada penyakit ginjal kronis, metabolisme vitamin D dan keseimbangan kalsium-fosfat terganggu sehingga berdampak langsung pada mineralisasi tulang. Penyakit hati kronis menurunkan kemampuan tubuh memetabolisme vitamin D dan protein pengikat hormon, yang pada akhirnya menekan pembentukan tulang baru. Pada penderita diabetes, kualitas matriks tulang menurun akibat glikosilasi kolagen serta risiko jatuh meningkat karena neuropati perifer (Barnsley dkk., 2021).

Gangguan hematologis juga dapat menjadi penyebab sekunder osteoporosis. Gammopati monoklonal dan mieloma multipel merusak struktur tulang melalui pelepasan sitokin yang menstimulasi osteoklas. Penyakit inflamasi kronis, seperti artritis reumatoid dan spondilitis ankilosa, tidak hanya menimbulkan kerusakan sendi, tetapi juga berhubungan dengan penurunan massa tulang melalui mediasi sitokin proinflamasi. Penyakit autoimun lain, seperti sklerosis ganda dan penyakit celiac, meningkatkan risiko osteoporosis baik melalui imobilitas berkepanjangan maupun gangguan absorpsi nutrisi penting.

Selain faktor medis, terdapat pula faktor risiko klinis dan gaya hidup yang tidak kalah penting. Imobilitas jangka panjang, misalnya akibat rawat inap atau keterbatasan gerak, menurunkan stimulus mekanis yang dibutuhkan tulang untuk mempertahankan kepadatannya. Riwayat fraktur kerapuhan, penurunan tinggi badan lebih dari 3–5 cm, dan indeks massa tubuh (BMI) $<19 \text{ kg/m}^2$ menjadi indikator kuat adanya osteoporosis. Konsumsi alkohol berlebih (>3 unit per hari) serta kebiasaan merokok terbukti mempercepat penurunan massa tulang (Barnsley dkk., 2021).

Secara keseluruhan, penyebab sekunder osteoporosis pada lansia bersifat multifaktor dan sering tumpang tindih dengan penyakit penyerta maupun terapi yang dijalani. Identifikasi faktor yang paling umum, seperti penggunaan glukokortikoid, PPI, gangguan tiroid, penyakit ginjal kronis, dan diabetes, sangat penting untuk memandu strategi pencegahan serta pengobatan yang lebih tepat. Penapisan dini serta pendekatan yang disesuaikan dengan kondisi individu memungkinkan penurunan angka kejadian fraktur kerapuhan pada populasi lanjut usia.

Deteksi Dini Osteoporosis Pasca Menopause

Osteoporosis pasca menopause merupakan salah satu masalah kesehatan utama yang dialami wanita lanjut usia. Penurunan kadar estrogen setelah menopause mempercepat resorpsi tulang, sehingga keseimbangan antara pembentukan dan penghancuran tulang terganggu. Kondisi ini menyebabkan penurunan massa tulang yang signifikan, terutama pada tulang trabekular yang lebih aktif secara metabolik. Dampaknya, wanita pasca menopause berisiko lebih tinggi mengalami fraktur kerapuhan, khususnya pada vertebra, leher femur, dan pergelangan tangan.

Upaya deteksi dini sangat penting untuk mencegah komplikasi serius akibat osteoporosis. Identifikasi dapat dilakukan melalui anamnesis faktor risiko, misalnya riwayat patah tulang kerapuhan, riwayat keluarga dengan osteoporosis, penurunan tinggi badan lebih dari 3 cm, indeks massa tubuh rendah ($<19 \text{ kg/m}^2$), kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, imobilitas, serta penggunaan obat-obatan tertentu seperti glukokortikoid. Pemeriksaan klinis sederhana, seperti pengukuran tinggi badan serial dan evaluasi kelengkungan tulang belakang, juga membantu mengenali tanda awal osteoporosis.

Metode utama deteksi dini adalah pemeriksaan densitometri tulang menggunakan teknik dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Pemeriksaan ini mengukur densitas mineral tulang (BMD) pada lokasi yang paling rentan patah, yaitu tulang belakang lumbal dan leher femur. Hasil pengukuran diekspresikan dalam bentuk nilai T-score: T-score

$\leq -2,5$ SD menunjukkan osteoporosis, sedangkan -1 hingga $-2,5$ SD dikategorikan sebagai osteopenia. DXA direkomendasikan sebagai standar emas karena memiliki akurasi tinggi, tingkat radiasi rendah, dan dapat digunakan untuk memantau progres penyakit maupun respons terapi (Mulyono, 2022).

Selain DXA, terdapat metode lain yang dapat mendukung deteksi dini, ialah ultrasonografi tulang tumit (QUS) sebagai alat skrining non-invasif. Walaupun sensitivitasnya lebih rendah dibanding DXA, metode ini bermanfaat untuk populasi besar karena murah, mudah dilakukan, dan tanpa radiasi. Pemeriksaan radiologi konvensional umumnya tidak sensitif untuk osteoporosis tahap awal, tetapi dapat mendeteksi fraktur vertebra yang sudah terjadi.

Biomarker tulang juga semakin banyak diteliti untuk deteksi dini, baik penanda resorpsi tulang (seperti C-terminal telopeptide/CTX) maupun penanda pembentukan tulang, seperti osteokalsin. Biomarker ini berfungsi melengkapi pemeriksaan BMD dengan memberikan informasi dinamis mengenai laju remodeling tulang, sehingga berguna untuk menilai risiko fraktur dan respons terhadap terapi.

Deteksi dini osteoporosis pasca menopause memiliki nilai strategis, karena diagnosis yang tepat memungkinkan intervensi lebih awal melalui modifikasi gaya hidup, suplementasi kalsium dan vitamin D, serta terapi farmakologis. Dengan demikian, risiko fraktur dapat ditekan, kualitas hidup pasien terjaga, dan beban ekonomi akibat komplikasi osteoporosis dapat dikurangi.

Diagnosis dan Penanganannya Osteoporosis pada Lanjut Usia

Osteoporosis pada orang lanjut usia merupakan salah satu masalah kesehatan yang berdampak besar terhadap kualitas hidup, karena meningkatkan risiko fraktur kerapuhan dan kecacatan. Proses diagnosis umumnya dilakukan melalui pemeriksaan *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA) yang mengukur kepadatan mineral tulang atau

bone mineral density (BMD) pada lokasi kritis seperti leher femur dan tulang belakang lumbal.

Hasil pemeriksaan ini dinyatakan dalam bentuk T-score, yaitu deviasi standar nilai BMD pasien dibandingkan rata-rata populasi muda sehat. T-score $\leq -2,5$ SD menunjukkan adanya osteoporosis, sedangkan bila disertai riwayat fraktur kerapuhan maka kondisi tersebut dikategorikan sebagai osteoporosis berat. Sementara itu, pasien dengan T-score antara $-1,0$ hingga $-2,5$ SD termasuk dalam kategori osteopenia, kelompok yang justru menyumbang sebagian besar kasus fraktur.

Interpretasi hasil DXA pada lansia perlu dilakukan dengan hati-hati karena adanya kondisi medis lain dapat mempengaruhi hasil pengukuran. Penyakit degeneratif tulang belakang, kolaps vertebra, atau kelainan diskus dapat memberikan estimasi BMD yang lebih tinggi dari nilai sebenarnya, sedangkan osteomalasia akibat malnutrisi dapat menghasilkan nilai yang lebih rendah.

Untuk memperkirakan risiko fraktur secara lebih komprehensif, digunakan alat bantu klinis seperti FRAX, yang menggabungkan nilai BMD dengan faktor risiko lain, misalnya usia, jenis kelamin, riwayat fraktur, kebiasaan merokok, serta penggunaan glukokortikoid. Alat ini menghitung probabilitas fraktur dalam 10 tahun dan sering dipadukan dengan instrumen lain seperti *Trabecular Bone Score* (TBS) atau QFracture yang juga terbukti memiliki nilai prediktif baik.

Penanganan osteoporosis pada lansia memerlukan pendekatan yang komprehensif, dimulai dari perubahan gaya hidup hingga terapi medis. Aktivitas fisik yang teratur, khususnya latihan beban dan keseimbangan, sangat dianjurkan untuk memperkuat otot dan menurunkan risiko jatuh. Pola makan seimbang dengan asupan kalsium dan vitamin D yang cukup menjadi dasar utama dalam menjaga mineralisasi tulang. Suplementasi kalsium sebanyak 1.000–1.200 mg per hari serta vitamin D 800–1.000 IU per hari dapat membantu memenuhi kebutuhan yang tidak tercukupi dari diet. Di samping itu, kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol berlebihan harus dihindari karena terbukti mempercepat penurunan massa tulang.

Terapi farmakologis juga memiliki peran penting, terutama bagi pasien dengan risiko fraktur tinggi. Obat antiresorptif seperti bisfosfonat dan denosumab bekerja dengan menekan aktivitas osteoklas sehingga memperlambat kehilangan tulang. Sementara itu, obat osteoanabolik seperti teriparatide dan abaloparatide merangsang pembentukan tulang baru, meskipun penggunaannya dibatasi karena potensi efek samping. Romosozumab, antibodi monoklonal terhadap sklerostin, menawarkan mekanisme ganda dengan meningkatkan pembentukan sekaligus mengurangi resorpsi tulang. Namun, penggunaannya perlu pertimbangan hati-hati mengingat adanya risiko kardiovaskular pada sebagian pasien.

Pada pasien lanjut usia yang datang dengan fraktur, penanganan sebaiknya dilakukan secara multidisiplin. Kolaborasi antara dokter ortopedi, geriatri, farmasis, ahli gizi, fisioterapis, hingga tenaga kesehatan mental sangat diperlukan untuk memastikan perawatan menyeluruh. Model layanan seperti *Fracture Liaison Service* (FLS) terbukti efektif dalam mengidentifikasi pasien berisiko, memberikan edukasi, serta mencegah fraktur berikutnya.

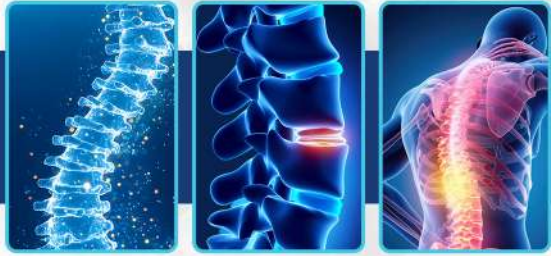
Dalam konteks klinis terkini, dikenal konsep fraktur imminet yang merujuk pada risiko tinggi terjadinya fraktur baru dalam kurun waktu dua tahun setelah fraktur awal. Kondisi ini terutama dialami oleh lansia dengan osteoporosis, mobilitas rendah, komorbiditas, polifarmasi, atau penurunan fungsi kognitif. Deteksi dini kelompok ini penting agar intervensi farmakologis maupun nonfarmakologis dapat segera diberikan untuk menekan risiko fraktur lanjutan.

Selain osteoporosis, sarkopenia juga berperan besar dalam meningkatkan risiko jatuh dan patah tulang pada orang lanjut usia. Diagnosis sarkopenia dilakukan melalui kuesioner sederhana seperti SARC-F, pengukuran kekuatan genggam dengan dinamometer, atau uji fungsional seperti kemampuan bangun dari kursi berulang kali.

Pemeriksaan DXA juga dapat digunakan untuk menilai massa otot tanpa lemak, sedangkan kecepatan berjalan membantu menentukan derajat keparahan sarkopenia. Deteksi sejak awal memungkinkan

intervensi nutrisi berprotein tinggi, suplementasi vitamin D, serta latihan resistensi untuk memperbaiki kekuatan otot sekaligus menurunkan risiko jatuh dan fraktur.

Secara keseluruhan, diagnosis osteoporosis pada lansia mengandalkan pemeriksaan BMD melalui DXA yang dilengkapi dengan penilaian risiko fraktur menggunakan FRAX atau instrumen lain. Penanganannya membutuhkan strategi komprehensif mencakup edukasi, nutrisi, latihan fisik, terapi farmakologis, hingga pendekatan multidisiplin. Dengan deteksi dini dan intervensi yang tepat, risiko fraktur dapat ditekan dan kualitas hidup orang lanjut usia tetap terjaga.



BAB IV

Pendekatan Klinis dalam Pengobatan Osteoporosis

Modifikasi Gaya Hidup

Meskipun terdapat berbagai pilihan terapi untuk osteopenia dan osteoporosis, penanganan klinis yang efektif memerlukan pendekatan bertahap dengan mempertimbangkan waktu intervensi yang tepat. Rekomendasi terapi saat ini meliputi olahraga teratur, suplementasi kalsium dan vitamin D sebagai komponen penting dalam pembentukan tulang, serta penggunaan bifosfonat pada tahap selanjutnya. Namun, masih dimungkinkan adanya alternatif pengobatan lain yang lebih efektif dengan efek samping yang lebih minimal.

Terdapat pula periode kritis antara lima hingga sepuluh tahun setelah menopause yang dikenal sebagai jendela peluang. Pada masa ini, penanda pergantian tulang seperti telopeptida ikatan silang C-terminal (CTX) dan deoksipiridinolin (DPD) mencapai kadar tertinggi. Kondisi tersebut menjadikan fase ini penting untuk melakukan intervensi yang tepat guna memperlambat kerusakan tulang sekaligus mengoptimalkan hasil pengobatan (Seely dkk., 2021).

Sejalan dengan hal tersebut, sejumlah besar wanita pascamenopause cenderung mengalami osteopenia, meskipun belum mencapai kriteria klinis untuk osteoporosis. Masa ini dapat dianggap sebagai momen yang tepat untuk memulai terapi konservatif, dengan tujuan mencegah perburukan menjadi osteoporosis sekaligus meningkatkan efektivitas jangka panjang.

Dalam praktik klinis, modifikasi gaya hidup menjadi strategi utama yang secara konsisten diindikasikan untuk mencegah pengeroposan tulang, terutama pada pasien yang berisiko tinggi. Asupan kalsium dan vitamin D yang cukup, olahraga teratur, berhenti merokok, konseling pencegahan jatuh, serta menghindari konsumsi alkohol berlebihan merupakan komponen penting dari manajemen komprehensif, terutama bagi mereka yang memiliki riwayat osteoporosis dalam keluarga (Seely dkk., 2021).

Individu pada tahap awal osteoporosis maupun yang mengalami osteopenia dianjurkan untuk menghindari penggunaan obat-obatan yang dapat mempercepat pengeroposan tulang, seperti glukokortikoid. Sebagai gantinya, perubahan pola makan dan peningkatan aktivitas fisik menjadi pendekatan konservatif yang dianggap paling bermanfaat. Strategi ini tidak hanya bertujuan mencegah kerusakan tulang lebih lanjut, tetapi juga membantu memperkuat kesehatan tulang secara menyeluruh melalui gaya hidup yang lebih sehat.

Bukti ilmiah dari studi pada hewan pengerat menunjukkan bahwa diet tinggi serat mampu meningkatkan produksi asam lemak rantai pendek (short-chain fatty acids/SCFA) oleh mikrobioma usus. Di antara SCFA, butirat sebagai metabolit utama hasil fermentasi mikroba terbukti berperan dalam melindungi tulang pascamenopause dari pengeroposan, menekan inflamasi, memperkuat fungsi penghalang usus, serta memperlambat perkembangan osteoporosis. Hasil ini sejalan dengan observasi pada manusia yang menunjukkan adanya hubungan positif antara peningkatan konsumsi serat makanan dan kepadatan mineral tulang.

Selain peran serat, senyawa bioaktif tertentu juga menunjukkan potensi yang besar. Pada kasus kehilangan tulang akibat penggunaan glukokortikoid, model hewan memperlihatkan manfaat suplementasi kaempferol, flavonoid alami yang banyak terdapat dalam buah dan sayuran. Kaempferol terbukti mampu meningkatkan ekspresi penanda osteogenik, merangsang pembentukan kalus pada area cedera, serta mengurangi kehilangan tulang. Efek tersebut menjadikannya kandidat penting untuk melawan dampak negatif glukokortikoid terhadap kesehatan tulang.

Temuan-temuan tersebut menegaskan pentingnya strategi berbasis nutrisi dan fitokimia dalam pengelolaan osteoporosis. Kombinasi gaya hidup sehat, dukungan nutrisi, serta pemanfaatan senyawa alami berpotensi meningkatkan efektivitas tatalaksana sekaligus memberikan alternatif yang lebih aman dibandingkan intervensi farmakologis yang bersifat invasif (Seely dkk., 2021).

Selain aspek nutrisi, olahraga juga memegang peranan penting. Aktivitas fisik memberikan manfaat signifikan, seperti peningkatan massa otot untuk mendukung pencegahan jatuh serta peningkatan kepadatan mineral tulang (BMD). Namun, olahraga tidak boleh dipandang sebagai satu-satunya terapi untuk BMD rendah, melainkan komponen kunci dalam rencana pengobatan yang komprehensif. Penting diingat bahwa tidak semua program olahraga disusun dengan pendekatan berbasis bukti, dan tidak semua pasien mampu melaksanakan regimen yang ideal (Seely dkk., 2021).

Tulang memang bersifat plastis, tetapi manfaat optimal dari olahraga hanya dapat dicapai melalui latihan berkelanjutan dalam jangka waktu panjang, melampaui siklus remodeling tulang normal yang berlangsung sekitar tiga hingga delapan bulan. Untuk memperoleh hasil maksimal, dibutuhkan konsistensi dalam menjalankan program latihan yang sesuai dengan kondisi pasien.

Secara keseluruhan, bukti yang ada menunjukkan bahwa modifikasi gaya hidup harus menjadi rekomendasi klinis lini pertama dalam upaya mencegah perkembangan osteopenia menjadi osteoporosis. Pendekatan

ini tidak hanya mendukung kesehatan tulang, tetapi juga meningkatkan kualitas hidup secara menyeluruh.

Suplementasi Nutrasetika

Suplementasi nutrasetika telah menjadi salah satu strategi yang banyak dipertimbangkan dalam manajemen osteopenia dan osteoporosis. Pendekatan ini relatif mudah diakses, biayanya terjangkau, dan dapat diberikan sebagai tindakan lini pertama sebelum intervensi farmakologis yang lebih agresif. Tujuan utamanya adalah mendukung kesehatan tulang melalui peningkatan asupan zat gizi penting, optimalisasi metabolisme mineral, serta modifikasi mikrobiota usus yang berperan dalam homeostasis tulang (Seely dkk., 2021).

Kalsium dan vitamin D menempati posisi utama dalam strategi suplementasi ini. Kalsium elemental tambahan, dalam kisaran 500–1000 mg per hari, dianjurkan untuk pasien dengan asupan kalsium makanan yang tidak mencukupi, sehingga total asupan hariannya mencapai sekitar 1200 mg. Vitamin D, khususnya bentuk D3 (*Kolekalsiferol*), diperlukan untuk memaksimalkan penyerapan kalsium di usus halus, sehingga status vitamin D yang memadai perlu dipastikan melalui pemantauan dan, bila perlu, suplementasi. Konsumsi kalsium berlebihan harus dihindari karena berpotensi menimbulkan efek samping seperti batu ginjal, gangguan kardiovaskular, serta masalah pencernaan.

Selain kalsium dan vitamin D, perhatian ilmiah semakin berkembang pada prebiotik dan probiotik. Kedua kelompok ini terbukti memiliki peran penting dalam menjaga keseimbangan mikrobiota usus, yang secara tidak langsung mempengaruhi metabolisme mineral dan kesehatan tulang. Studi pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa suplementasi probiotik tertentu dapat membantu mencegah pengeroposan tulang, memperbaiki struktur trabekular, dan mengurangi risiko osteoporosis, terutama yang diinduksi oleh terapi glukokortikoid (Seely dkk., 2021).

Oleh karena itu, suplementasi nutrasetika bukan hanya berfungsi sebagai tambahan, tetapi juga sebagai dasar dari strategi pencegahan

dan terapi osteoporosis. Pendekatan ini mengintegrasikan aspek nutrisi, metabolisme, dan kesehatan usus, sehingga menghasilkan manfaat ganda yang mendukung kepadatan mineral tulang sekaligus menekan risiko komplikasi terkait tulang.

Untuk memperjelas kontribusi nutrasetika secara lebih rinci, pembahasan berikut difokuskan pada dua komponen utama, diantaranya yaitu:

1. Suplementasi Probiotik

Probiotik dikenal sebagai mikroorganisme baik yang dapat membantu menjaga keseimbangan flora usus dan mendukung berbagai fungsi tubuh. Dalam kaitannya dengan kesehatan tulang, probiotik semakin mendapat perhatian karena perannya yang luas, mulai dari membantu penyerapan mineral hingga mengatur proses alami pembentukan dan penguraian tulang.

Dalam praktik sehari-hari, probiotik dapat memberikan manfaat tambahan bagi mereka yang memiliki risiko pengeroposan tulang. Beberapa jenis probiotik, seperti *Bacillus subtilis* dan *Lactobacillus*, maupun kombinasi beberapa strain sekaligus, diketahui mampu memperkuat daya tahan tubuh sekaligus berkontribusi pada kesehatan tulang. Selain menjaga keseimbangan mikrobiota usus, konsumsi probiotik juga dikaitkan dengan peningkatan tanda-tanda kesehatan tulang dan perlindungan terhadap hilangnya massa tulang, khususnya pada bagian tulang belakang.

Meskipun hasil yang diperoleh bisa berbeda antara satu individu dengan individu lain, probiotik tetap dianggap sebagai salah satu langkah pelengkap yang bermanfaat untuk menjaga kepadatan tulang. Konsistensi konsumsi, jenis strain yang tepat, serta pola hidup sehat yang mendukung akan sangat mempengaruhi hasilnya. Dengan begitu, probiotik dapat menjadi bagian dari gaya hidup sehari-hari yang ramah tulang, tanpa perlu dipandang sebagai terapi yang berdiri sendiri.

Selain itu, probiotik dapat bekerja lebih optimal bila dikombinasikan dengan prebiotik, yaitu serat yang menjadi sumber makanan bagi bakteri baik dalam usus. Sinergi keduanya membantu memperkuat fungsi pencernaan, meningkatkan produksi asam lemak rantai pendek (*Short-chain fatty acids*), serta memperbaiki fungsi pelindung dinding usus. Semua proses ini secara tidak langsung mendukung kesehatan tulang dengan lebih menyeluruh.

Dengan cara tersebut, probiotik bukan hanya bermanfaat bagi kesehatan pencernaan, tetapi juga dapat berkontribusi pada pencegahan pengeroposan tulang dan pemeliharaan tulang yang kuat seiring bertambahnya usia.

2. Mekanisme Dampak Mikrobiota

Mikrobiota usus berperan penting dalam menjaga kesehatan tulang melalui berbagai mekanisme yang saling terkait. Kehadiran mikroorganisme ini tidak hanya membantu pencernaan, tetapi juga mempengaruhi metabolisme mineral, sistem imun, serta proses pembentukan dan penguraian tulang. Mekanisme-mekanisme berikut memberikan gambaran bagaimana mikrobiota usus berkontribusi terhadap homeostasis tulang, antara lain ialah:

a. Meningkatkan kelarutan garam anorganik untuk memperbaiki penyerapannya di dinding usus

Kontribusi penting mikrobiota usus terhadap kesehatan tulang terlihat pada kemampuannya meningkatkan kelarutan garam anorganik sehingga penyerapannya di dinding usus menjadi lebih efektif. Garam anorganik, terutama fosfat, berperan vital dalam pembentukan hidroksiapatit bersama kalsium. Hidroksiapatit merupakan komponen utama matriks tulang yang memberikan kekuatan dan kepadatan. Jika ketersediaan fosfat tidak memadai, proses deposisi mineral oleh osteoblas tidak berlangsung optimal, yang pada akhirnya dapat melemahkan struktur tulang.

Proses ini tidak hanya bergantung pada asupan mineral dari makanan, tetapi juga pada kemampuan tubuh untuk melepaskan

mineral dari bentuk ikatan kompleks yang sulit diserap. Salah satu senyawa yang menjadi perhatian adalah asam fitat, bentuk penyimpanan fosfor yang banyak terdapat dalam biji-bijian, kacang-kacangan, dan sereal. Asam fitat cenderung mengikat mineral seperti kalsium, magnesium, dan fosfat, sehingga membuatnya tidak mudah tersedia bagi tubuh. Jika tidak diurai, mineral tersebut akan terbuang bersama sisa metabolisme tanpa sempat dimanfaatkan.

Di sinilah peran mikrobiota usus menjadi sangat penting. Beberapa jenis mikroorganisme menghasilkan enzim khusus bernama fitase yang mampu memecah ikatan kompleks asam fitat dengan mineral. Hasil dari proses ini adalah terbentuknya fosfat anorganik dan turunan myoinositol fosfat. Fosfat anorganik lebih mudah diserap oleh sel-sel usus, sementara turunan myoinositol fosfat juga berperan dalam berbagai fungsi metabolik lain yang mendukung kesehatan tubuh secara menyeluruh.

Dengan meningkatnya ketersediaan fosfat, tubuh dapat memastikan pasokan mineral yang cukup untuk menunjang pembentukan tulang baru sekaligus mempertahankan keseimbangan mineral dalam tulang yang sudah ada. Mekanisme ini tidak hanya membantu menjaga homeostasis tulang, tetapi juga memberi kontribusi pada proses fisiologis lain yang bergantung pada fosfat, seperti produksi energi dalam bentuk ATP, regulasi sinyal intraseluler, serta peran penting dalam sistem enzimatik.

Oleh karena itu, peningkatan kelarutan garam anorganik yang difasilitasi oleh mikrobiota usus dapat dipandang sebagai salah satu mekanisme dasar yang menghubungkan pola makan dengan kesehatan tulang. Tanpa adanya dukungan mikrobiota, mineral dalam makanan berpotensi besar tidak dimanfaatkan secara optimal, sehingga risiko gangguan metabolisme tulang maupun osteoporosis menjadi lebih tinggi.

- b. Meningkatkan permukaan penyerapan mineral di usus
- Mikrobiota usus tidak hanya berperan dalam pemecahan senyawa kompleks, tetapi juga mempengaruhi struktur dan fungsi sel-sel epitel usus. Salah satu mekanisme yang penting adalah kemampuannya merangsang proliferasi enterosit dan kolonosit, yaitu sel-sel utama yang melapisi dinding usus. Peningkatan jumlah dan aktivitas sel-sel ini memperluas permukaan penyerapan usus, sehingga mineral yang terkandung dalam makanan dapat lebih mudah diserap dan dimanfaatkan tubuh.

Peningkatan kapasitas penyerapan mineral ini memiliki implikasi langsung terhadap kesehatan tulang. Mineral esensial seperti kalsium, magnesium, dan fosfat hanya dapat berkontribusi pada pembentukan tulang jika tersedia dalam jumlah yang cukup di dalam sirkulasi darah. Dengan adanya dukungan dari mikrobiota, dinding usus menjadi lebih efisien dalam menyerap mineral-mineral tersebut, yang kemudian digunakan dalam proses pembentukan hidroksiapatit dan pemeliharaan homeostasis tulang.

Selain itu, metabolisme kolonosit yang meningkat juga menciptakan kondisi ideal bagi pertumbuhan bakteri anaerob obligat. Kelompok bakteri ini berperan dalam fermentasi serat makanan yang tidak dapat dicerna oleh enzim manusia. Hasil fermentasi berupa *short-chain fatty acids* (SCFA) seperti asetat, propionat, dan butirrat. SCFA tidak hanya berfungsi sebagai sumber energi bagi sel usus, tetapi juga berperan penting dalam mendukung kesehatan tulang.

Peran SCFA terhadap homeostasis tulang bersifat multifungsi. Pertama, SCFA dapat meningkatkan penyerapan mineral dengan mempengaruhi keasaman lingkungan usus, yang membuat ion kalsium dan fosfat lebih mudah diserap. Kedua, SCFA berperan sebagai sinyal biologis yang mampu memodulasi aktivitas sel-sel tulang, misalnya dengan menekan osteoklastogenesis dan

mendorong pembentukan tulang baru. Ketiga, SCFA memiliki efek antiinflamasi yang menjaga keseimbangan sistem imun, sehingga tidak terjadi aktivasi berlebihan yang dapat mempercepat kerusakan tulang.

Dari hal tersebut, peran mikrobiota usus dalam meningkatkan permukaan penyerapan mineral bukan hanya berkaitan dengan aspek mekanis, yaitu perluasan area penyerapan, tetapi juga melibatkan mekanisme biokimia yang kompleks melalui produksi metabolit seperti SCFA. Semua proses ini secara terpadu memberikan kontribusi signifikan dalam menjaga kekuatan tulang sekaligus mendukung berbagai fungsi fisiologis lain yang penting bagi tubuh.

- c. Memulihkan dan mempertahankan fungsi penghalang epitel usus

Fungsi penghalang epitel usus memiliki peran penting dalam menjaga keseimbangan sistem kekebalan saluran cerna. Lapisan epitel yang sehat berfungsi sebagai barier alami untuk mencegah masuknya patogen maupun molekul berbahaya ke dalam sirkulasi darah. Struktur penting yang mendukung fungsi ini adalah *Tight junction*, yaitu ikatan antar sel epitel yang mengatur tingkat permeabilitas usus.

Ketika *Tight junction* mengalami kerusakan, kondisi yang dikenal sebagai leaky gut dapat muncul. Usus menjadi lebih permeabel, sehingga zat-zat berbahaya dapat menembus lapisan epitel. Keadaan ini memicu peningkatan kadar sitokin inflamasi yang selanjutnya menyebabkan inflamasi sistemik.

Inflamasi sistemik yang terjadi terus-menerus berpotensi mengaktivasi osteoklas secara berlebihan. Peningkatan aktivitas osteoklas mempercepat proses degradasi tulang, sehingga kepadatan tulang menurun lebih cepat dibandingkan kondisi normal. Menjaga serta memulihkan fungsi penghalang epitel usus tidak hanya penting bagi kesehatan saluran cerna, tetapi juga

memiliki peran besar dalam melindungi tulang dari kerusakan akibat peradangan kronis.

- d. Mendukung osteoimunitas melalui metabolit mikrobiota
Osteoimunitas merupakan keterkaitan antara sistem imun dan metabolisme tulang yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan pembentukan serta penguraian jaringan tulang. Mikrobiota usus mendukung mekanisme ini melalui produksi metabolit, khususnya short-chain fatty acids (SCFA) seperti asetat, propionat, dan butirat.

SCFA memiliki efek antiinflamasi yang signifikan dengan cara menghambat aktivasi nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), salah satu jalur utama yang memicu respon imun berlebihan. Dengan terhambatnya aktivasi NF- κ B, produksi sitokin proinflamasi dapat ditekan, sehingga risiko inflamasi autoimun berkurang. Kondisi ini penting karena peradangan kronis diketahui mempercepat proses pengeroposan tulang melalui peningkatan aktivitas osteoklas.

Selain itu, SCFA, terutama propionat dan butirat, mampu mempengaruhi metabolisme osteoklas secara langsung. Kedua metabolit ini menekan ekspresi faktor penting seperti TRAF6 dan NFATc1, yang berperan dalam diferensiasi dan aktivasi osteoklas. Penekanan terhadap jalur tersebut berdampak pada berkurangnya jumlah osteoklas baru serta menurunnya laju resorpsi tulang.

Efek tersebut terjadi tanpa mengganggu fungsi osteoblas, sehingga proses pembentukan tulang tetap berlangsung normal. Hasil akhirnya berupa peningkatan kepadatan tulang yang lebih stabil melalui pengurangan aktivitas penghancuran tulang sekaligus terjaganya mekanisme pembentukan jaringan tulang baru.

e. Mengurangi stres oksidatif

Stres oksidatif merupakan kondisi ketika jumlah radikal bebas dalam tubuh melebihi kapasitas sistem antioksidan untuk menetralkannya. Ketidakseimbangan ini dapat menimbulkan kerusakan sel yang berdampak luas, termasuk pada jaringan tulang. Pada tingkat seluler, stres oksidatif memicu apoptosis osteosit secara berlebihan.

Hilangnya osteosit dalam jumlah besar mengganggu keseimbangan metabolisme tulang, yang kemudian mendorong peningkatan pembentukan osteoklas. Akibatnya, laju remodeling tulang meningkat, perputaran jaringan berlangsung lebih cepat, dan massa tulang berkurang secara signifikan.

Peran mikrobiota usus menjadi penting dalam mengurangi dampak ini. Beberapa jenis probiotik mampu menghasilkan molekul antioksidan, seperti glutathione, folat, dan ekopolisakarida, yang berfungsi menetralkan radikal bebas serta melindungi sel dari kerusakan. Selain itu, *short-chain fatty acids* (SCFA) yang diproduksi mikrobiota usus juga berkontribusi melalui mekanisme stimulasi produksi antioksidan endogen. Peningkatan kapasitas antioksidan internal ini memperkuat pertahanan tubuh terhadap stres oksidatif.

Kolaborasi antara probiotik dan SCFA tidak hanya menurunkan kerusakan oksidatif, tetapi juga membantu menjaga keseimbangan proses pembentukan dan resorpsi tulang. Dampaknya, risiko kehilangan massa tulang dapat ditekan, sementara kepadatan dan kekuatan tulang tetap terjaga secara lebih optimal.

f. Mengatur respons imun terhadap mikrobiota

Mikrobiota usus berperan penting dalam menjaga keseimbangan sistem imun, terutama dalam konteks regulasi kesehatan tulang. Dalam kondisi normal, keberadaan mikrobiota membantu mempertahankan respons imun yang stabil sehingga interaksi

antara sistem kekebalan tubuh dan mikroorganisme tetap terkendali. Situasi ini mendukung terciptanya lingkungan yang seimbang bagi metabolisme tulang.

Sebaliknya, pada kondisi abnormal, stimulasi berlebihan terhadap mikrobiota dapat memicu reaksi imun yang tidak terkendali. Aktivitas ini mendorong peningkatan produksi sitokin osteoklastogenik melalui peran sel-T. Akumulasi sitokin tersebut mengaktifkan osteoklas secara berlebihan, sehingga mempercepat proses resorpsi tulang dan berujung pada penurunan kepadatan tulang.

Perbedaan mendasar ini menunjukkan bahwa keseimbangan mikrobiota usus merupakan faktor kunci dalam mengatur respons imun. Ketika homeostasis terjaga, proses destruktif dapat dihindari, sementara tulang tetap terlindungi dari risiko pengeroposan akibat inflamasi yang berlebihan.

- g. Mendorong perubahan genetik pada sel epitel usus
Mikrobiota usus tidak hanya berperan dalam metabolisme nutrisi dan pengaturan imun, tetapi juga dapat mempengaruhi ekspresi gen pada sel epitel usus. Mekanisme ini masih belum sepenuhnya dipahami, namun sejumlah temuan menunjukkan bahwa mikroorganisme tertentu mampu memicu modifikasi genetik yang berimplikasi positif terhadap kesehatan jaringan usus.

Contoh yang menonjol ditunjukkan oleh *Bifidobacterium lactis*, yang terbukti meningkatkan ekspresi gen *cyclooxygenase-1* (Cox-1) sekaligus menurunkan ekspresi *cyclooxygenase-2* (Cox-2) pada model kultur sel Caco-2. Pola regulasi ini bermanfaat karena peningkatan Cox-1 berhubungan dengan fungsi protektif jaringan, sedangkan penurunan Cox-2 terkait dengan berkurangnya proses inflamasi.

Efek perubahan ekspresi gen tersebut diperkirakan mampu mengurangi kerusakan jaringan sekaligus menekan peradangan

berlebihan. Dengan cara ini, mikrobiota usus memberikan kontribusi penting dalam menjaga stabilitas lingkungan usus serta melindungi tubuh dari gangguan inflamasi kronis.

h. Meningkatkan aktivitas antimutagenik

Peran mikrobiota usus juga terlihat pada kemampuannya dalam meningkatkan aktivitas antimutagenik, yang banyak dibahas dalam kaitannya dengan pencegahan kanker. Beberapa jenis bakteri asam laktat memiliki kemampuan mengikat senyawa mutagen kuat, seperti pirolisat dan amina heterosiklik, di dalam saluran pencernaan. Proses pengikatan ini menurunkan potensi mutagenik senyawa tersebut sehingga dampaknya terhadap tubuh dapat diminimalkan.

Berkurangnya kerusakan DNA akibat paparan mutagen memberikan sejumlah manfaat penting. Inflamasi yang biasanya timbul akibat kerusakan sel dapat ditekan, dinding usus tetap terlindungi dari gangguan, serta proses penyerapan mineral berjalan lebih efektif. Secara tidak langsung, mekanisme ini juga berkontribusi pada kesehatan tulang dengan mengurangi risiko osteoporosis yang berhubungan dengan peradangan kronis dan gangguan metabolisme mineral.

i. Meningkatkan ekspresi protein pengikat kalsium di dinding usus

Ekspresi gen calbindin-D9k pada dinding usus memiliki peran penting dalam memperbesar kapasitas penyerapan kalsium. Peningkatan ekspresi protein ini memungkinkan tubuh menyerap lebih banyak kalsium, yang berkontribusi pada penekanan proses degradasi tulang sekaligus mendorong pembentukan jaringan tulang baru. Mekanisme ini terjadi melalui penghambatan aktivitas hormon paratiroid, yang biasanya merangsang resorpsi tulang untuk menjaga kadar kalsium dalam darah.

Selain meningkatkan penyerapan kalsium, penghambatan hormon paratiroid juga berkaitan dengan peningkatan produksi *insulin-like growth factor 1* (IGF-1). Faktor pertumbuhan ini

berperan penting dalam mengatur aktivitas sel tulang, baik osteoklas maupun osteoblas. Perpaduan antara peningkatan kapasitas penyerapan mineral, kontrol hormon, dan stimulasi faktor pertumbuhan mendukung keseimbangan proses metabolisme tulang sehingga kepadatan dan kekuatan tulang dapat terjaga secara optimal.

- j. Mengatur faktor pertumbuhan dan hormon
Mikrobiota usus dapat dipandang berfungsi menyerupai organ endokrin karena kemampuannya menghasilkan berbagai molekul bioaktif yang berpengaruh terhadap metabolisme tubuh. Salah satu mekanisme penting adalah stimulasi produksi *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) melalui jalur yang dimediasi oleh short-chain fatty acids (SCFA). IGF-1 berperan dalam mendukung diferensiasi osteoblas, osteoklas, dan kondrosit, yang masing-masing terlibat dalam pembentukan, resorpsi, dan perbaikan jaringan tulang.

Mikrobiota usus juga dapat mempengaruhi metabolisme tulang melalui interaksi yang dimediasi oleh kortisol, yang berhubungan dengan peningkatan degradasi tulang. Bukti mengenai mekanisme ini masih bersifat tidak langsung dan belum sepenuhnya dipahami, sehingga diperlukan kajian lebih lanjut untuk memperjelas peranannya.

Di samping IGF-1 dan kortisol, mikrobiota usus juga mengatur produksi serotonin di saluran pencernaan. Molekul ini berinteraksi dengan sel tulang dan diperkirakan berperan dalam mengendalikan massa tulang. Hal tersebut menunjukkan bahwa mikrobiota usus memiliki pengaruh luas terhadap regulasi faktor pertumbuhan dan hormon, yang pada akhirnya mendukung pemeliharaan kesehatan dan stabilitas jaringan tulang (Seely dkk., 2021).

Dari uraian tersebut, jelas bahwa suplementasi nutrasetika memiliki peran penting dalam mendukung kesehatan tulang, baik melalui

peningkatan asupan kalsium dan vitamin D maupun lewat optimalisasi fungsi mikrobiota usus. Probiotik dan mekanisme dampak mikrobiota tidak hanya berkontribusi pada penyerapan mineral, tetapi juga menjaga keseimbangan sistem imun, mengurangi stres oksidatif, serta mengatur faktor pertumbuhan dan hormon yang relevan dengan metabolisme tulang. Seluruh proses ini bekerja secara terpadu untuk mempertahankan homeostasis tulang, memperlambat pengeroposan, dan meningkatkan kepadatan tulang.

Intervensi Farmasi

Intervensi farmasi memiliki peranan penting dalam manajemen osteoporosis, terutama pada pasien dengan risiko tinggi mengalami fraktur atau yang telah mengalami fraktur akibat kerapuhan tulang. Pada kelompok ini, strategi konservatif seperti modifikasi gaya hidup, olahraga, dan suplementasi nutrasetika seringkali tidak cukup, sehingga diperlukan dukungan terapi farmakologis untuk menekan progresivitas penyakit dan mencegah komplikasi lebih lanjut.

Agar lebih tepat sasaran, strategi intervensi farmasi umumnya disusun berdasarkan tingkat risiko fraktur pasien. Penilaian risiko ini dilakukan melalui kombinasi antara hasil pengukuran kepadatan mineral tulang (*Bone mineral density* atau BMD) dengan berbagai faktor risiko klinis, seperti riwayat keluarga, usia, jenis kelamin, gaya hidup, hingga kondisi medis tertentu. Dengan cara ini, terapi farmakologis dapat dipersonalisasi sesuai kebutuhan, sehingga efektivitasnya lebih optimal.

Namun, keberhasilan intervensi tidak hanya bergantung pada pemilihan jenis obat, tetapi juga pada kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan. Oleh karena itu, konseling pasien merupakan bagian penting dari praktik klinis. Edukasi mengenai manfaat terapi, potensi efek samping, serta pentingnya kepatuhan jangka panjang perlu diberikan agar pasien memahami peran pengobatan farmasi dalam menjaga kesehatan tulang.

Sebelum terapi dimulai, pasien harus dipastikan memiliki kadar kalsium darah dan 25-hidroksivitamin D dalam batas normal. Jika asupan

makanan tidak mencukupi, suplementasi nutrasetika dianjurkan terlebih dahulu. Hal ini bertujuan untuk mendukung efektivitas terapi sekaligus mencegah gangguan metabolik yang mungkin timbul bila obat diberikan dalam kondisi defisiensi nutrisi (Seely dkk., 2021).

Secara garis besar, obat-obatan farmasi untuk osteoporosis dapat dikelompokkan ke dalam tiga kategori utama, yaitu agen antiresorptif, agen anabolik, dan terapi modulasi hormon. Masing-masing kategori memiliki mekanisme kerja yang berbeda, namun ketiganya diarahkan pada tujuan yang sama, yakni mempertahankan kepadatan tulang dan mengurangi risiko fraktur.

Agen antiresorptif bekerja dengan menekan aktivitas osteoklas, yaitu sel yang berperan dalam proses resorpsi tulang. Dengan menurunkan aktivitas sel ini, laju penghancuran tulang dapat diperlambat sehingga kepadatan tulang tetap terjaga lebih lama. Obat-obatan dalam kelompok ini, seperti bifosfonat dan denosumab, banyak digunakan sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan risiko tinggi osteoporosis. Efektivitas agen antiresorptif terlihat dari kemampuannya dalam menurunkan kejadian fraktur, meskipun keberhasilannya sangat dipengaruhi oleh kepatuhan pasien dalam penggunaan jangka panjang.

Sementara itu, agen anabolik berperan meningkatkan pembentukan tulang baru melalui stimulasi osteoblas. Mekanisme ini menjadikan obat-obatan anabolik sebagai pilihan penting bagi pasien dengan kerusakan tulang yang cukup parah atau mereka yang tidak memberikan respons memadai terhadap terapi antiresorptif. Analogi peptida terkait hormon paratiroid termasuk dalam kelompok ini, yang mampu merangsang proses pembentukan tulang lebih aktif sehingga dapat memperbaiki struktur tulang trabekular dan meningkatkan kekuatan tulang secara keseluruhan.

Adapun terapi modulasi hormon difokuskan pada penyeimbangan regulasi hormonal yang mempengaruhi metabolisme tulang. Hormon, seperti estrogen dan paratiroid, memiliki peran sentral dalam menjaga homeostasis tulang. Penurunan kadar estrogen setelah menopause, misalnya, menjadi salah satu faktor utama terjadinya osteoporosis

pada wanita. Melalui terapi modulasi hormon, keseimbangan tersebut diupayakan kembali agar aktivitas resorpsi dan pembentukan tulang tetap seimbang. Obat-obatan dalam kategori ini biasanya digunakan dengan pertimbangan yang lebih hati-hati karena berhubungan dengan potensi efek samping terhadap organ lain.

Dengan adanya ketiga kategori terapi farmakologis ini, dokter memiliki beragam pilihan untuk menyesuaikan perawatan berdasarkan kondisi pasien, tingkat keparahan osteoporosis, serta risiko efek samping yang mungkin muncul. Kombinasi strategi yang tepat, baik melalui terapi farmasi maupun dukungan gaya hidup sehat, diharapkan mampu menurunkan angka kejadian fraktur dan meningkatkan kualitas hidup pasien osteoporosis (Seely dkk., 2021).

Di antara terapi yang tersedia, bifosfonat termasuk kelompok antiresorptif yang paling lama digunakan dan telah menjadi standar utama sejak 1960-an. Obat ini bekerja dengan mengikat matriks tulang serta menghambat aktivitas osteoklas, sehingga memperlambat kehilangan massa tulang. Dalam perkembangannya, pilihan lain seperti denosumab hadir sebagai agen antiresorptive modern dengan mekanisme penghambatan RANKL, mediator penting dalam diferensiasi osteoklas.

Selain itu, terapi anabolic juga mengalami perkembangan signifikan, antara lain melalui penggunaan analog peptida terkait hormon paratiroid (*parathyroid hormone-related peptide analogs*) dan antibodi anti-sklerostin. Kedua jenis terapi ini memiliki tujuan untuk meningkatkan pembentukan tulang baru, sehingga berpotensi memperbaiki kualitas tulang pada pasien dengan osteoporosis berat.

Meskipun uraian mendalam mengenai manfaat, keterbatasan, dan efek samping dari setiap agen farmasi berada di luar lingkup pembahasan ini, berbagai tinjauan klinis telah menunjukkan bahwa terapi farmakologis berperan krusial dalam mencegah terjadinya fraktur lanjutan. Pasien yang baru saja mengalami patah tulang kerapuhan, khususnya patah tulang pinggul, sangat disarankan mempertimbangkan terapi farmasi segera,

mengingat risiko fraktur kedua pada kelompok ini meningkat secara signifikan.

Dengan demikian, intervensi farmasi bukan sekadar pilihan tambahan, melainkan komponen penting dalam manajemen komprehensif osteoporosis. Ketepatan pemilihan obat, dukungan konseling pasien, serta sinergi dengan intervensi gaya hidup dan nutrasetika menjadi kunci keberhasilan dalam menjaga kesehatan tulang jangka panjang.

Fraktur pada Pasien Osteoporosis

Pasien osteoporosis memiliki kondisi tulang yang rapuh akibat menurunnya kualitas jaringan tulang, berkurangnya kepadatan mineral, serta kemampuan regenerasi yang melemah. Faktor-faktor ini secara kolektif meningkatkan kerentanan terhadap fraktur, baik akibat trauma ringan maupun aktivitas sehari-hari. Fraktur pada pasien dengan osteoporosis seringkali lebih sulit ditangani karena tulang tidak hanya rapuh, tetapi juga lambat dalam mengalami penyembuhan.

Dalam praktik klinis, tantangan terbesar terlihat pada prosedur reduksi terbuka dan fiksasi internal (ORIF) serta artroplasti sendi total. Pada kasus ini, perubahan sifat mineral tulang menyebabkan fiksasi implan menjadi tidak stabil, sehingga risiko kegagalan meningkat. Dibandingkan dengan individu sehat, penderita osteoporosis membentuk kalus yang lebih tipis dan penyatuan tulang yang kurang kokoh. Keadaan ini memperbesar kemungkinan terjadinya pelonggaran aseptik implan, suatu kondisi di mana implan kehilangan stabilitas tanpa adanya infeksi.

Upaya untuk mengatasi permasalahan ini telah dilakukan melalui pemberian bifosfonat bersamaan dengan perbaikan bedah. Bifosfonat bekerja dengan menghambat aktivitas osteoklas sehingga memperlambat resorpsi tulang dan mendorong pembentukan kalus yang lebih kuat. Hasilnya, penyembuhan tulang pada pasien osteoporosis dapat ditingkatkan, meskipun masih belum sepenuhnya menyamai kondisi pasien tanpa osteoporosis (Seely dkk., 2021).

Selain itu, operasi revisi dan fraktur periprostetik kerap ditemukan pada prosedur artroplasti lutut total maupun artroplasti bahu total. Hal ini disebabkan oleh daya cengkeram tulang yang lemah terhadap implan, sehingga kegagalan fiksasi lebih mudah terjadi. Pada pasien yang menjalani fusi tulang belakang, osteoporosis menambah kompleksitas perawatan karena berkontribusi pada masa rawat inap yang lebih lama, biaya medis yang lebih tinggi, serta tingginya angka operasi revisi dalam dua tahun pertama pascaoperasi.

Situasi ini menuntut para ahli bedah untuk lebih berhati-hati dalam merencanakan prosedur bedah pada pasien osteoporosis. Status kepadatan tulang harus selalu diperhitungkan sebelum intervensi dilakukan. Modifikasi rencana perawatan bisa mencakup penguatan nutrisi melalui suplementasi kalsium dan vitamin D, penerapan gaya hidup sehat, serta penggunaan terapi farmakologis seperti bifosfonat atau agen anabolik. Dengan kombinasi tersebut, hasil pascaoperasi diharapkan dapat lebih optimal.

Meski demikian, masih terdapat perdebatan mengenai apakah strategi pengobatan perlu dimodifikasi secara spesifik berdasarkan mekanisme ketidakseimbangan remodeling tulang. *American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)* pada tahun 2020 telah mengeluarkan rekomendasi berbasis bukti untuk mencegah terjadinya fraktur kedua, terutama pada pasien yang sebelumnya sudah mengalami fraktur akibat osteoporosis (Seely dkk., 2021).

Rekomendasi ini sangat membantu dalam memberikan arah terapi, meskipun aspek peran mikrobiota usus terhadap remodeling tulang belum banyak dipertimbangkan. Padahal, pemahaman lebih mendalam mengenai interaksi mikrobiota dengan sistem skeletal berpotensi memperluas pendekatan terapeutik di masa depan.

Oleh karena itu, fraktur pada pasien osteoporosis bukan hanya masalah medis semata, tetapi juga mencerminkan perlunya strategi multidisipliner. Integrasi antara pendekatan klinis, farmakologis, nutrasetikal, serta

dukungan gaya hidup sehat menjadi kunci dalam mengurangi risiko komplikasi dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

BAB V

Imunologi sebagai Terapi Osteoporosis Kontemporer

Regulasi Imun pada Pengangkatan Tulang

Perkembangan ilmu pengetahuan menunjukkan bahwa osteoporosis tidak dapat lagi dipahami hanya sebagai kelainan metabolisme tulang, tetapi juga sebagai penyakit yang sangat dipengaruhi oleh sistem imun. Interaksi kompleks antara jalur pensinyalan, sitokin, serta sel-sel imun berperan penting dalam menentukan keseimbangan antara pembentukan tulang dan proses pengangkatannya.

Selain jalur RANK/RANKL yang berperan penting dalam diferensiasi osteoklas, sistem pensinyalan Wingless/Integrated (Wnt) juga menjadi komponen sentral dalam pengaturan massa tulang. Tidak seperti jalur RANK/RANKL yang cenderung bersifat osteoklastogenik, jalur Wnt justru menjalankan fungsi osteoanabolik dengan mengaktifkan osteoblas dan mencegah apoptosisnya. Sebagai respons terhadap pembebanan mekanis, jalur ini mendorong diferensiasi, proliferasi, kelangsungan hidup, serta aktivitas mineralisasi osteoblas, dan hanya secara tidak langsung

menghambat proses pengangkatan tulang melalui osteoklas maupun diferensiasi adiposity (Martinis dkk., 2020).

Mekanisme kerja Wnt melibatkan protein perangsang dan penghambat yang berikatan dengan kompleks reseptor transmembran berupa asosiasi protein Frizzled (FRZ) dan reseptor LRP5/6. Ikatan ini memungkinkan translokasi β -katenin ke dalam inti osteoblas untuk mengaktifkan transkripsi gen target.

Namun, aktivitas jalur ini juga dikendalikan oleh berbagai inhibitor. Dimana Osteosit mengekspresikan regulator negatif seperti Dickkopf-1 (DKK1) yang berikatan dengan LRP5/6 sehingga mencegah aktivasi sinyal Wnt/ β -katenin. Inhibitor lain mencakup keluarga Secreted-Frizzled Related Proteins (SFRPs) serta sklerostin, yaitu glikoprotein yang dikodekan oleh gen SOST pada kromosom 17 (Martinis dkk., 2020).

Sklerostin menghambat pembentukan tulang dengan memblokir jalur Wnt sekaligus meningkatkan pengangkatan tulang melalui induksi produksi RANKL oleh osteosit. Ekspresi DKK1 dan sklerostin dapat meningkat akibat glukokortikoid maupun TNF- α sehingga memperburuk hilangnya tulang. Oleh karena itu, terapi anti-TNF terbukti memberikan efek positif pada tulang karena selain menekan peradangan juga memperkuat sinyal Wnt yang bersifat osteoanabolik.

Jaringan sitokin turut berperan besar dalam pengaturan pengangkatan tulang. M-CSF memperkuat diferensiasi osteoklas melalui jalur RANK, sementara sitokin seperti IL-6, IL-17, IL-31, TNF- α , dan IFN- γ cenderung bersifat osteoklastogenik dan menghambat fungsi osteoblas. Sebaliknya, IL-4, IL-10, IL-12, dan IL-33 menekan osteoklas dan mendukung pembentukan tulang. Secara umum, profil Th1 lebih bersifat osteoklastogenik dibandingkan Th2, meskipun terdapat variasi dalam kondisi klinis.

Pada artritis reumatoid, erosi tulang di sekitar sendi yang disebabkan oleh pengangkatan tulang berlebihan dapat ditekan dengan terapi antibodi monoklonal anti-TNF- α . Pada mieloma multipel, kerusakan tulang osteolitik diperparah oleh DKK1 dan IL-6 yang disekresikan sel plasma

neoplastik, sehingga terapi bertarget terhadap faktor-faktor tersebut menjadi strategi potensial. Sitokin IL-31, walaupun termasuk profil Th2, justru merangsang produksi mediator inflamasi dan enzim matriks yang mendorong aktivitas osteoklas.

Sebaliknya, IL-33 memberikan efek protektif dengan menghambat osteoklas, dan kadar serum IL-33 yang rendah pada wanita pascamenopause berkorelasi dengan osteoporosis, sehingga IL-33 rekombinan berpotensi dikembangkan sebagai terapi. Fakta ini menunjukkan bahwa pengangkatan tulang tidak dapat lagi dipandang hanya sebagai penyakit dominasi Th1, karena pada kondisi tertentu, respons Th2 juga dapat berkontribusi terhadap kerusakan tulang (Martinis dkk., 2020).

Keterlibatan sistem imun dalam pengangkatan tulang juga memiliki peran penting dalam proses metastasis tulang. Sel kanker mengganggu keseimbangan normal antara pembentukan dan pengangkatan tulang, menciptakan lingkaran setan antara hilangnya massa tulang dan pertumbuhan tumor. Aktivitas osteoklas yang meningkat merupakan temuan khas pada metastasis tulang osteolitik, sementara resorpsi tulang yang berlebihan menyediakan faktor pertumbuhan yang memperkuat perkembangan tumor.

Hal ini menjadikan jalur yang sama relevan sebagai target terapi osteoporosis maupun kanker. Obat antiresorptif seperti bifosfonat dan denosumab, yang digunakan luas pada osteoporosis pascamenopause, juga bermanfaat dalam menangani metastasis tulang. Pada kanker payudara, sel tumor menstimulasi osteoklas sehingga mempercepat pengangkatan tulang, sedangkan pada kanker prostat, sel tumor merangsang pembentukan tulang baru melalui sekresi Bone Morphogenetic Protein (BMP) yang mendorong mineralisasi, meski tetap menciptakan lesi metastasis.

Pada mieloma multipel, sel neoplastik melepaskan DKK1 yang menghambat pematangan osteoblas dan memperburuk kerusakan tulang. Faktor transkripsi RUNX2 pada osteoblas dewasa bahkan memiliki peran ganda, baik dalam diferensiasi tulang maupun dalam mendorong metastasis tulang pada kanker payudara dan prostat.

Berdasarkan dari keseluruhan uraian tersebut, menegaskan bahwa regulasi imun berperan sentral dalam proses pengangkatan tulang, baik pada kondisi fisiologis maupun patologis. Jalur Wnt, sitokin pro dan antiinflamasi, serta interaksi antara osteoblas, osteoklas, dan sel kanker membentuk jaringan regulasi yang kompleks. Pemahaman mendalam mengenai regulasi imun ini sangat penting, bukan hanya untuk pencegahan dan terapi osteoporosis, tetapi juga untuk pengembangan strategi baru dalam menangani kanker dengan kecenderungan metastasis ke tulang.

Target Biologis dalam Terapi Osteoporosis

Selama beberapa dekade, terapi osteoporosis mengandalkan agen konvensional seperti bisfosfonat, kalsitonin, serta suplementasi kalsium dan vitamin D yang bekerja dengan menekan resorpsi tulang secara umum. Perkembangan biologi molekuler dan imunologi tulang kemudian mengubah pendekatan ini, dengan menghadirkan terapi berbasis target biologis yang lebih spesifik terhadap mekanisme seluler dan jalur pensinyalan pengatur keseimbangan tulang. Dua target biologis utama yang saat ini banyak dikembangkan diantaranya adalah sebagai berikut.

1. RANKL

Target biologis pertama yang berhasil dimanfaatkan dalam terapi osteoporosis adalah RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand), yang menjadi mediator penting dalam resorpsi tulang. Antibodi monoklonal humanisasi denosumab (hMoAb AMG162) dikembangkan secara spesifik untuk mengikat RANKL dengan afinitas tinggi.

Mekanisme ini menghambat interaksi RANKL dengan reseptornya, RANK, sehingga mencegah diferensiasi, fungsi, dan kelangsungan hidup osteoklas. Oleh karena itu, denosumab berperan sebagai agen antiresorptif yang kuat, menekan osteoklastogenesis dan mengurangi pengangkatan tulang yang berlebihan pada osteoporosis.

Sejak disetujui sekitar satu dekade lalu, denosumab telah digunakan luas dalam praktik klinis. Pada osteoporosis pascamenopause dengan

risiko fraktur tinggi, obat ini diberikan melalui suntikan subkutan 60 mg setiap enam bulan. Dalam konteks metastasis tulang akibat kanker, dosis lebih tinggi (120 mg per bulan) digunakan. Terapi ini terbukti menurunkan aktivitas osteoklas sekaligus meningkatkan densitas mineral tulang (BMD), sehingga memperbaiki kekuatan tulang secara keseluruhan.

Berbeda dengan bisfosfonat yang bekerja dengan menghambat enzim farnesyl diphosphate synthase pada osteoklas, denosumab bertindak langsung pada jalur RANK/RANKL. Uji klinis besar seperti FREEDOM dan FREEDOM Extension membuktikan kemanjuran denosumab.

Dalam periode 3–6 tahun, pasien yang mendapat terapi menunjukkan penurunan risiko fraktur vertebra baru lebih dari 65% dibandingkan plasebo. Selain itu, risiko fraktur non-vertebra, termasuk fraktur femur, berkurang sekitar 20%. Denosumab juga secara konsisten meningkatkan BMD di tulang belakang lumbar dan pinggul total sepanjang terapi.

Namun, meskipun efektif, terapi ini memiliki keterbatasan. Penghentian denosumab dapat memicu “*rebound effect*”, yaitu peningkatan kembali aktivitas osteoklas yang menyebabkan turunnya BMD bahkan di bawah nilai awal, disertai risiko fraktur baru. Karena itu, strategi lanjutan sedang dikembangkan untuk memperkuat dan mempertahankan efek denosumab. Salah satunya melalui kombinasi dengan teriparatide, agen osteoanabolik yang merangsang pembentukan tulang.

Studi DATA (*Denosumab and Teriparatide Administration*) mengevaluasi terapi kombinasi dan sekuensial pada osteoporosis berat. Hasilnya, pemberian keduanya secara bersamaan menghasilkan peningkatan BMD yang lebih signifikan dibandingkan monoterapi. Pemberian denosumab setelah teriparatide juga mampu mengkonsolidasikan efek anabolik dengan menekan resorpsi tulang, sehingga massa tulang yang terbentuk lebih terjaga.

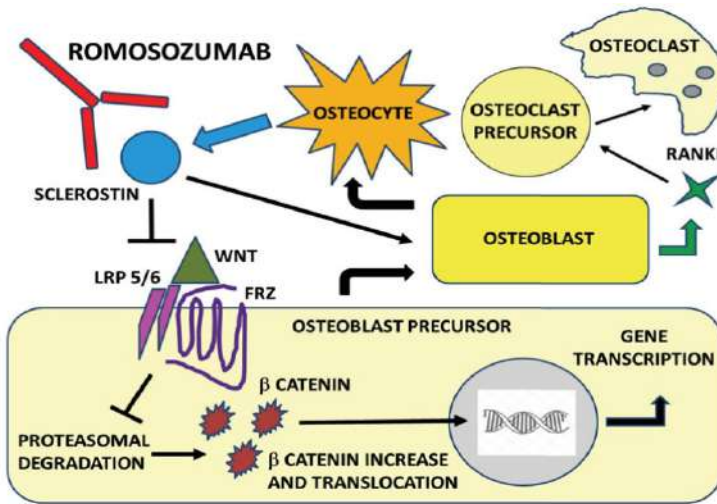
Analisis biomarker seperti osteokalsin (OC) dan C-terminal telopeptide (CTX) mengonfirmasi bahwa kombinasi ini menekan resorpsi tetapi tetap mempertahankan pembentukan tulang. Menariknya, urutan terapi teriparatide lalu denosumab terbukti lebih efektif dibandingkan kebalikannya. Hal ini berbeda dengan praktik umum sebelumnya, di mana agen antiresorptif seperti bisfosfonat diberikan terlebih dahulu, baru kemudian agen anabolik.

Walaupun menjanjikan, penggunaan denosumab jangka panjang tetap perlu diawasi ketat. Efek samping yang dapat muncul antara lain infeksi saluran kemih, selulitis, hipokalsemia, nyeri muskuloskeletal, osteonekrosis rahang (ONJ), serta fraktur femur atipikal (AFF). ONJ dan AFF, meskipun jarang, merupakan komplikasi serius yang juga ditemukan pada terapi bisfosfonat. Sementara itu, teriparatide meski efektif, hanya direkomendasikan maksimal dua tahun karena potensi risiko osteosarkoma yang terdeteksi pada penelitian hewan.

2. Sklerostin

Di antara berbagai molekul yang menjadi target terapi potensial dalam pengaturan remodeling tulang, sklerostin menempati posisi yang menjanjikan. Molekul ini merupakan bagian dari jalur pensinyalan Wnt- β -katenin kanonik dan berfungsi sebagai inhibitor alami sinyal Wnt di tulang.

Gambar berikut menggambarkan peran jalur Wnt serta mekanisme penghambatan sklerostin dalam proses remodeling tulang. Jalur Wnt diaktifkan melalui interaksi antara protein LRP5/6, Wnt, dan Frizzled, yang selanjutnya melepaskan β -katenin. Molekul ini kemudian masuk ke dalam nukleus untuk mengaktifkan transkripsi gen target Wnt. Sklerostin menonaktifkan jalur tersebut dengan mengikat LRP5/6 sehingga β -katenin mengalami fosforilasi dan degradasi.



Gambar 7. 1 Mekanisme Kerja Romosozumab

Sumber: Martinis dkk., 2020.

Pemahaman mengenai fungsi sklerostin semakin jelas melalui pengamatan pada dua penyakit genetik resesif langka, yakni sklerosteosis dan penyakit van Buchem. Kedua penyakit ini ditandai dengan densitas mineral tulang *bone mineral density* (BMD) yang tinggi serta risiko patah tulang yang rendah. Sklerosteosis disebabkan oleh mutasi kehilangan fungsi pada gen *SOST*, sedangkan penyakit van Buchem terkait dengan mutasi pada daerah regulasi gen tersebut.

Kurang dari 100 kasus sklerosteosis dilaporkan di seluruh dunia, ditandai dengan pertumbuhan tulang berlebihan sejak masa kanak-kanak, tulang dengan arsitektur normal tetapi sangat padat dan tahan patah, serta gejala klinis berupa ketulian dan gangguan neurologis akibat penekanan saraf pada foramen yang menyempit. Menariknya, pembawa heterozigot tidak menunjukkan gejala klinis, hanya BMD yang lebih tinggi, sehingga mengindikasikan bahwa fungsi sklerostin dapat termodulasi. Adapun sindrom van Buchem menunjukkan gejala yang lebih ringan.

Penemuan peran sklerostin membuka jalan bagi pengembangan inhibitor spesifik sebagai terapi osteoporosis. Salah satu inovasi yang

muncul adalah antibodi monoklonal *monoclonal antibody* (MoAb) romosozumab, yaitu antibodi yang dihumanisasi untuk melawan glikoprotein ini. Romosozumab bekerja dengan menghambat fungsi penghambatan sklerostin terhadap osteoblas, sehingga merangsang pembentukan tulang sekaligus menekan induksi produksi RANKL yang memicu osteoklastogenesis. Obat ini diberikan secara subkutan dengan tingkat penyerapan sekitar 70% dan waktu paruh 6–7 hari, menjadikannya pendekatan baru yang menjanjikan untuk mencegah fraktur pada pasien osteoporosis.

Efikasi klinis romosozumab telah diuji dalam dua uji klinis fase 3 besar, yakni FRAME (*Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis*) dan ARCH (*Active-controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk*). Studi FRAME dilakukan pada wanita pascamenopause dengan osteoporosis yang menerima injeksi romosozumab 210 mg subkutan bulanan atau plasebo selama 12 bulan, dilanjutkan dengan denosumab selama 12 bulan pada kedua kelompok.

Hasilnya menunjukkan bahwa romosozumab mampu menurunkan risiko fraktur vertebra hingga 75% dengan peningkatan BMD sebesar 13% dibandingkan plasebo. Efek ini mencerminkan aktivitas ganda, yaitu peningkatan pembentukan tulang dan penurunan resorpsi tulang.

Sementara itu, studi ARCH membandingkan langsung romosozumab dengan alendronat. Selama satu tahun, insiden fraktur vertebra baru pada kelompok romosozumab secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok alendronat. Setelah dua tahun, risiko fraktur vertebra dan femur berkurang masing-masing sebesar 48% dan 38% pada kelompok romosozumab diikuti alendronat, dibandingkan dengan kelompok alendronat saja. Temuan ini menegaskan bahwa kombinasi romosozumab selama 12 bulan yang kemudian dilanjutkan dengan alendronat memberikan perlindungan lebih kuat terhadap risiko fraktur.

Selain itu, studi STRUCTURE membandingkan efek romosozumab dengan teriparatide pada wanita pascamenopause berisiko tinggi yang sebelumnya mendapat terapi bifosfonat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa romosozumab lebih unggul dalam meningkatkan BMD dan kekuatan tulang, khususnya pada leher femur dan vertebra, dibandingkan teriparatide.

Hal ini berbeda dengan PTH intermiten, yang meskipun bersifat osteoanabolik, justru meningkatkan resorpsi tulang secara bersamaan dan hanya dapat digunakan maksimal 24 bulan karena risiko osteosarkoma. Analognya, abaloparatide, memiliki efek anabolik lebih kuat, namun dengan risiko yang sebanding.

Meskipun hasil klinisnya menjanjikan, studi ARCH juga menemukan adanya peningkatan kejadian kardiovaskular serius pada kelompok romosozumab dibandingkan alendronat, terutama pada tahun pertama terapi. Sklerostin sendiri diketahui diekspresikan tidak hanya pada tulang tetapi juga pada jaringan lain, termasuk otot polos pembuluh darah, yang mungkin berkontribusi pada temuan ini. Berdasarkan evaluasi menyeluruh, FDA menyetujui romosozumab untuk pengobatan osteoporosis pada wanita pascamenopause dengan risiko tinggi fraktur, sementara Badan Pengawas Obat Eropa (EMA) masih meninjau persetujuan akhirnya.

Oleh karena itu, meskipun romosozumab terbukti efektif dalam meningkatkan BMD dan menurunkan risiko fraktur, penggunaannya perlu dipertimbangkan secara hati-hati. Terapi ini sebaiknya dihindari pada pasien dengan riwayat serangan jantung atau stroke dalam 12 bulan terakhir, mengingat potensi peningkatan risiko kardiovaskular yang signifikan (Martinis dkk., 2020).

Kemajuan dalam terapi osteoporosis berbasis target biologis menunjukkan arah baru yang lebih spesifik dan efektif dibandingkan pendekatan konvensional. Denosumab sebagai inhibitor RANKL telah terbukti menekan resorpsi tulang secara kuat, sementara romosozumab sebagai inhibitor sklerostin menawarkan mekanisme ganda dengan

meningkatkan pembentukan tulang sekaligus mengurangi resorpsi. Meski keduanya memberikan manfaat klinis signifikan dalam menurunkan risiko fraktur dan meningkatkan BMD, penggunaan jangka panjang tetap memerlukan kewaspadaan terhadap efek samping serius, termasuk rebound effect pada denosumab dan risiko kardiovaskular pada romosozumab.

Pemilihan terapi perlu dilakukan secara hati-hati, mempertimbangkan profil risiko pasien, serta strategi kombinasi atau sekuensial yang dapat memaksimalkan manfaat sekaligus meminimalkan risiko. Perkembangan ini menegaskan bahwa pendekatan biologis memiliki potensi besar untuk menjadi tonggak penting dalam manajemen osteoporosis di masa depan.

Sitokin, Faktor Transkripsi, dan Sel Punca

Target potensial terapi osteoporosis mencakup berbagai faktor pertumbuhan, seperti *Bone Morphogenetic Protein* (BMP), *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- β), *Growth Hormone* (GH), dan *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1). Terhadap beberapa faktor tersebut telah dikembangkan antibodi monoklonal maupun analog rekombinan yang saat ini sedang diuji (Martinis dkk., 2020).

Efek TGF- β pada tulang terjadi melalui mekanisme pensinyalan autokrin dan parakrin. Proses ini berperan dalam produksi serta osifikasi matriks ekstraseluler yang mendukung penyembuhan tulang. Selain itu, TGF- β memiliki kemampuan kemotaktik yang memungkinkan rekrutmen sel osteoprogenitor, fibroblas, dan sel imun. Pada saat yang sama, TGF- β juga menghambat aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi osteoklas melalui induksi apoptosis. Dengan cara ini, TGF- β tidak hanya mempercepat pembentukan kalus tetapi juga mencegah resorpsi tulang prematur.

GH dan IGF-1 memberikan efek melalui pengikatan ke reseptor kognat pada sel osteogenik. Interaksi ini mengaktifkan sejumlah gen yang memediasi diferensiasi serta fungsi seluler. Keduanya juga berinteraksi dengan hormon pengatur kerangka lain, seperti hormon tiroid, paratiroid, dan steroid seks, sehingga berkontribusi pada pertumbuhan dan

metabolisme tulang. IGF-1 yang dilepaskan dari matriks tulang, misalnya, dapat merangsang diferensiasi osteoblastik sel punca mesenkimal (MSC) melalui aktivasi jalur mTOR selama remodeling tulang.

Jalur Wnt/ β -catenin juga menjadi sasaran menarik dalam terapi osteoporosis. Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2), bagian dari keluarga BMP, memiliki peran penting dalam perkembangan tulang dan tulang rawan dengan merangsang diferensiasi osteoblas dari berbagai jenis sel. Rekombinan BMP-2 (rhBMP-2) kini tersedia dan digunakan dalam berbagai prosedur ortopedi serta kedokteran gigi melalui sistem penghantaran biomaterial.

Selain BMP, obat statin yang awalnya digunakan untuk mengatasi hiperkolesterolemia juga menunjukkan efek osteoanabolik. Statin dapat menginduksi BMP-2 dan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) pada osteoblas, sehingga menstimulasi penyembuhan fraktur pada hewan percobaan.

Perhatian juga tertuju pada *Dickkopf-1* (DKK1), antagonis jalur Wnt. DKK1 dapat menghambat ekspresi β -catenin, sehingga menekan pembentukan tulang. Sebaliknya, penggunaan antibodi monoklonal anti-DKK1 (RH2-18) terbukti meningkatkan densitas mineral tulang (BMD) trabekular pada tikus ovariektomi dan mengurangi erosi pada artritis reumatoid. Peningkatan fungsi DKK1 justru dapat menghambat pembentukan tulang baru, misalnya pada ankylosing spondylitis. Di sisi lain, overproduksi DKK1 oleh sel kanker dikaitkan dengan perkembangan lesi osteolitik pada metastasis tulang.

Perkembangan terapi osteoporosis juga menyoroti peran *Secreted Frizzled-related Protein 1* (SFRP1), modulator jalur Wnt yang memiliki efek bifasik: menghambat pada konsentrasi tinggi dan mendukung pensinyalan pada konsentrasi rendah. Gen SFRP1 sendiri sering terhapus pada berbagai jenis kanker, sehingga diperkirakan juga berfungsi sebagai penekan tumor. Antagonis molekul kecil terhadap SFRP1 terbukti merangsang pertumbuhan tulang dalam kultur organ.

Selain itu, sistem serotonin perifer juga telah diidentifikasi sebagai target baru. Enzim *Tryptophan Hydroxylase 1* (Tph1) yang diatur oleh LRP5 di usus, mensintesis serotonin perifer yang berperan menghambat fungsi osteoblas. Molekul sintesis LP533401, inhibitor spesifik Tph1 yang tidak menembus sawar darah-otak, telah diuji secara oral untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanannya. Temuan ini juga menjelaskan hubungan antara penggunaan obat antidepresan penghambat reuptake serotonin dengan peningkatan risiko osteoporosis.

Cathepsin K, protease sistein lisosomal, berperan dalam degradasi matriks tulang oleh osteoklas. Kekurangan genetik enzim ini menimbulkan kondisi piknodisostosis, yang ditandai dengan peningkatan densitas tulang. Sejumlah inhibitor cathepsin K telah dikembangkan. Balacatib sempat diuji namun gagal karena efek samping pengerasan kulit. Sementara itu, odanacatib menunjukkan potensi besar dengan efek antiresorptif selektif tanpa mengganggu pembentukan tulang. Meski hasil uji klinis awal menjanjikan, studi fase III menemukan adanya peningkatan risiko stroke, sehingga penggunaannya belum disetujui.

Pendekatan berbasis sel punca menawarkan strategi baru dalam pengobatan osteoporosis. Sel punca mesenkimal (MSC) merupakan sel multipoten yang dapat berdiferensiasi menjadi osteoblas, dengan sifat immunosupresif yang dianggap aman oleh FDA. Osteoporosis senilis sering ditandai berkurangnya jumlah dan fungsi MSC di sumsum tulang. Terapi dengan MSC eksogen yang berasal dari sumsum tulang, jaringan adiposa, atau darah tali pusat bertujuan meningkatkan densitas mineral tulang (BMD) serta mengurangi risiko fraktur melalui regenerasi tulang.

Transplantasi MSC dapat dilakukan secara lokal maupun sistemik. Pada model hewan, MSC yang ditanam langsung di lokasi cedera menunjukkan viabilitas tinggi dan mampu merangsang regenerasi tulang. Penggunaan perancah biomaterial, seperti polimer hidrogel berbasis gelatin, terbukti mendukung kelangsungan hidup dan fungsi MSC. Bahkan, penelitian terbaru dengan MSC turunan tonsil manusia dalam

hidrogel menunjukkan keberhasilan memperbaiki struktur trabekular tulang pada model tikus ovariektomi (Martinis dkk., 2020).

Berbagai jalur biologis, mulai dari sitokin, faktor pertumbuhan, transkripsi, hingga sel punca, kini tengah dieksplorasi sebagai target terapi osteoporosis. Pendekatan ini tidak hanya berfokus pada pencegahan resorpsi tulang, tetapi juga diarahkan pada stimulasi pembentukan tulang baru melalui rekayasa molekuler maupun terapi regeneratif.

Molekul Kecil, Nanopartikel, dan Produk Alami

Terapi osteoporosis kontemporer tidak hanya mengandalkan obat-obatan konvensional, tetapi juga memanfaatkan kemajuan biologi molekuler, nanoteknologi, dan imunologi. Osteoporosis kini dipahami sebagai penyakit yang melibatkan interaksi kompleks antara sistem tulang dan sistem imun, sehingga pendekatan terapi diarahkan untuk menargetkan mekanisme dasar yang mengatur keseimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang (Martinis dkk., 2020).

Dengan dasar tersebut, strategi terapi berbasis molekul kecil, nanopartikel, dan produk alami kini dikembangkan sebagai solusi inovatif untuk mengatasi keterbatasan terapi tradisional. Molekul kecil, khususnya microRNA (miRNA) dan short interfering RNA (siRNA), menjadi perhatian karena berperan sebagai regulator epigenetik yang mampu mengendalikan ekspresi gen pada tingkat pascatranskripsi. Molekul ini tidak hanya mengatur diferensiasi osteoblas dan osteoklas, tetapi juga mempengaruhi mekanisme apoptosis, sehingga memiliki potensi besar sebagai terapi osteoporosis.

Beberapa contoh spesifik menunjukkan relevansi klinisnya, seperti miR-338-3p yang mengatur RANKL secara langsung, miR-20a-5p dan mmu-miR-17-5p yang menekan diferensiasi osteoklas akibat glukokortikoid, serta mmu-miR-29a-3p yang memperkuat mineralisasi tulang melalui regulasi jalur Wnt dan Dkk-1. Lebih jauh, sejumlah miRNA seperti hsa-miR-133a-3p dan hsa-miR-194-5p telah diidentifikasi sebagai biomarker potensial pada osteoporosis pascamenopause, sementara hsa-

miR-382-3p terkait dengan penyakit tulang akibat diabetes. Fakta ini menunjukkan bahwa terapi berbasis molekul kecil memiliki prospek untuk diarahkan menuju pengobatan yang lebih personal sesuai profil molekuler pasien (Martinis dkk., 2020).

Selain itu, penelitian terbaru menyoroti peran siRNA osteogenik. SiRNA yang menargetkan protein-1 interaktor kasein kinase-2 terbukti mampu mendorong pembentukan tulang secara signifikan baik pada tikus sehat maupun tikus osteoporosis ketika dikemas dalam liposom.

Formulasi yang sama, ketika dienkapsulasi dalam nanopartikel lipid dengan fungsionalisasi aptamer spesifik osteoblas, menunjukkan penyerapan yang lebih selektif dan efisien sehingga semakin mempercepat induksi pembentukan tulang. Teknologi lain, seperti sistem penargetan tulang berbasis asam okta-aspartat dan bifosfonat, dirancang untuk mengikat hidroksiapatit dengan kuat, sehingga memberikan terapi yang lebih spesifik lokasi.

Regulasi epigenetik melalui nanopartikel hidroksiapatit sintesis memperlihatkan perbedaan signifikan antara osteoblas sehat dan osteoblas dari tulang osteoporosis, memberikan implikasi penting dalam mendefinisikan parameter desain nanomaterial untuk penggunaan terapeutik. Di sisi lain, siRNA juga dapat diarahkan untuk menghambat farnesyl pyrophosphate synthase, enzim kunci jalur mevalonat yang menjadi target bifosfonat.

Inhibisi selektif ini terbukti menekan resorpsi tulang oleh osteoklas dan pada saat yang sama mempertahankan proliferasi preosteoblas, sehingga massa tulang tetap terjaga. Efikasi dan durasi efek senyap (silencing effect) dari terapi RNA ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk laju pelepasan RNA, stabilitas molekul, jenis jaringan target, serta laju pergantian protein yang menjadi target.

Untuk meningkatkan efektivitas, miRNA atau siRNA dapat dikombinasikan dengan matriks biodegradable yang dapat disuntikkan, sehingga lebih mudah dilokalisasi pada area defek tulang. Aplikasi ortopedi memiliki keuntungan tambahan karena RNA terapeutik dapat diberikan

secara topikal di lokasi pembedahan bersama dengan perangkat perbaikan tulang. Penerapan bagian penargetan seperti bifosfonat, oligopeptida spesifik tulang, dan aptamer semakin meningkatkan afinitas sistem penghantaran terhadap jaringan tulang.

Bahkan, inovasi terbaru menggunakan nanopartikel magnetik berbasis oksida besi yang terkonjugasi bifosfonat, dengan sifat termogenik yang diinduksi frekuensi radio, telah dikembangkan. Teknologi ini terbukti mampu membatasi perburukan osteoporosis dengan menurunkan aktivitas osteoklas melalui mekanisme termolisis.

Selain molekul kecil dan teknologi nanopartikel, produk alami juga memainkan peran penting dalam terapi osteoporosis. Resveratrol, polifenol dengan sifat osteogenik, terbukti menekan ekspresi miR-338-3p dan meningkatkan Runx2, sehingga mendorong diferensiasi osteoblas. Kurkumin, senyawa lain yang banyak diteliti, dapat memperbaiki mikroarsitektur tulang melalui aktivasi miR-365 yang menargetkan MMP-9.

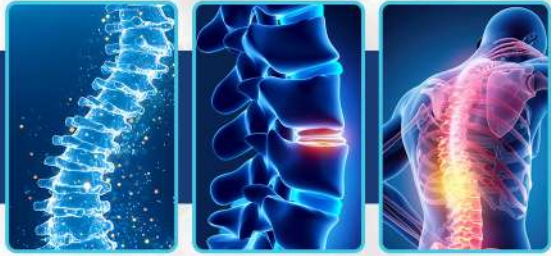
Di samping itu, makanan dan mikronutrien tertentu berperan dalam memodulasi inflamasi dan metabolisme tulang. Vitamin D telah lama dikenal sebagai faktor penting dalam kesehatan tulang, namun penelitian terkini juga menyoroti manfaat vitamin C, vitamin B12, dan folat dalam memberikan efek antiinflamasi dan metabolik yang positif. Kombinasi L-arginin dan vitamin E, misalnya, terbukti menurunkan kadar TNF- α dan IL-6 yang dipicu nanopartikel seng oksida pada model hewan, sekaligus mencegah kerusakan tulang.

Bahan alami lain seperti ceri asam (*Prunus cerasus*) yang kaya polifenol (flavonol, proantosianidin, antosianidin), telah dilaporkan memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi yang efektif mencegah kehilangan tulang akibat peradangan kronis, terutama pada model tikus transgenik dengan ekspresi TNF berlebihan. Lebih jauh lagi, pengobatan tradisional Asia juga menunjukkan potensi yang menjanjikan.

Di Tiongkok, pil Zhuanggu Guanjie, formula herbal yang terdiri dari 12 bahan termasuk *Rhizoma drynariae*, *Radix dipsaci*, dan *Fructus*

psoraleae, digunakan untuk mendukung kesehatan tulang pada pasien osteoporosis. Sementara itu, di Korea, kombinasi tiga herbal dalam BHH10 (*Astragalus membranaceus*, *Cinnamomum cassia*, *Phellodendron amurense*) juga terbukti efektif serta relatif aman. Namun, meskipun hasil awal ini menjanjikan, bukti klinis yang konsisten masih terbatas sehingga penelitian lebih lanjut tetap diperlukan.

Dengan demikian, pemanfaatan molekul kecil, nanopartikel, dan produk alami dalam konteks imunologi merepresentasikan tonggak baru terapi osteoporosis kontemporer. Pendekatan ini berpotensi menghasilkan pengobatan yang lebih spesifik, aman, dan disesuaikan dengan kebutuhan setiap pasien. Jika tantangan teknis terkait stabilitas molekul, toksisitas, serta efektivitas klinis dapat diatasi melalui penelitian lebih lanjut, maka strategi ini akan menjadi landasan penting dalam pengembangan terapi presisi untuk manajemen osteoporosis di masa depan.



BAB VI

Mikrobiota Usus dalam Kesehatan Tulang (*Gut–Bone Axis*)

Peran Fisiologis Mikrobiota Usus Manusia

Konsep mikrobiota mulai dikenal sejak awal abad ke-20 ketika para peneliti menemukan bahwa tubuh manusia tidaklah steril, melainkan dihuni oleh berbagai mikroorganisme, seperti bakteri, khamir, dan virus, yang hidup berdampingan di berbagai bagian tubuh, termasuk usus, kulit, paru-paru, serta rongga mulut. Seiring berkembangnya penelitian, komunitas mikroorganisme ini bahkan dijuluki sebagai “organ tersembunyi” karena perannya yang sangat besar dalam menjaga kesehatan. Julukan tersebut diperkuat dengan temuan bahwa informasi genetik yang dimiliki mikrobiota diperkirakan lebih dari 150 kali lipat dibandingkan genom manusia itu sendiri (Hou dkk., 2022).

Dalam kajian ilmiah, penting untuk membedakan istilah mikrobiota dengan mikrobioma, karena meskipun sering digunakan secara bergantian, keduanya memiliki makna yang berbeda. Mikrobiota merujuk

pada komunitas mikroorganisme hidup yang menempati lingkungan tertentu, misalnya mikrobiota usus atau mikrobiota mulut. Sementara itu, mikrobioma mencakup keseluruhan informasi genetik mikroorganisme beserta elemen struktural, metabolit, dan faktor lingkungan, sehingga cakupannya lebih luas.

Mikrobiota usus merupakan komunitas mikroorganisme yang paling berpengaruh terhadap kesehatan manusia karena keberadaannya yang melimpah dan fungsinya yang sangat kompleks. Keanekaragaman mikroba ini tidak hanya terbatas pada jumlah, tetapi juga mencakup variasi spesies yang masing-masing memiliki peran fisiologis berbeda. Bakteri usus, sebagai kelompok terbesar, berkontribusi terhadap berbagai aspek penting dalam tubuh, antara lain fermentasi makanan, perlindungan terhadap patogen, stimulasi sistem imun, serta produksi vitamin dan metabolit yang menunjang keseimbangan fisiologis.

Proses fermentasi, misalnya, menghasilkan asam lemak rantai pendek (SCFA) seperti asetat, propionat, dan butirat yang berperan sebagai sumber energi bagi sel epitel usus, memperkuat sawar mukosa, serta mendukung regulasi metabolisme tubuh. Selain itu, keberadaan bakteri komensal juga melindungi usus dari kolonisasi mikroorganisme patogen melalui mekanisme *colonization resistance* yang memanfaatkan kompetisi nutrisi dan produksi senyawa antimikroba.

Secara umum, mikrobiota usus terdiri dari enam filum utama, yaitu Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, dan Verrucomicrobia, dengan Firmicutes dan Bacteroidetes sebagai kelompok dominan. Masing-masing filum ini memiliki fungsi khas yang mendukung kesehatan tubuh. Misalnya, Firmicutes berperan besar dalam produksi butirat yang penting untuk menjaga integritas sawar usus, sementara Bacteroidetes membantu dalam degradasi polisakarida kompleks.

Actinobacteria, yang salah satu genus terkenalnya adalah *Bifidobacterium*, berkontribusi dalam menjaga keseimbangan ekosistem usus pada bayi maupun orang dewasa. Proteobacteria, meskipun dalam

jumlah kecil, dapat berfungsi sebagai penanda adanya perubahan atau disbiosis dalam kondisi patologis tertentu. Sedangkan, Fusobacteria dan Verrucomicrobia, meskipun lebih jarang, tetap memiliki peran penting dalam menjaga keberagaman dan keseimbangan komunitas mikroba.

Selain bakteri, mikrobiota usus juga mencakup kelompok lain yang menambah kompleksitas ekosistem ini. Jamur usus atau mikrobiota terdiri atas spesies seperti *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia*, dan *Cladosporium*, yang meskipun jumlahnya lebih sedikit dibandingkan bakteri, tetap memiliki pengaruh terhadap homeostasis imun dan keseimbangan ekosistem usus.

Lebih jauh lagi, komunitas ini diperkaya dengan keberadaan virus, termasuk bakteriofag yang dapat mempengaruhi dinamika populasi bakteri dengan cara menginfeksi dan mengontrol pertumbuhannya. Selain itu, archaea juga menjadi bagian integral dari mikrobiota usus, dengan spesies paling menonjol adalah *Methanobrevibacter smithii* yang berperan dalam metabolisme gas usus dan membantu meningkatkan efisiensi pemanfaatan energi dari makanan.

Keseluruhan ekosistem yang terdiri atas bakteri, jamur, virus, fag, dan archaea membentuk jaringan interaksi yang saling memengaruhi. Keseimbangan antar komunitas tersebut sangat penting untuk kesehatan manusia, karena gangguan atau ketidakseimbangan dalam komposisi mikrobiota dapat memicu berbagai kondisi patologis, mulai dari gangguan pencernaan hingga penyakit metabolik dan inflamasi kronis. Dari hal tersebut, maka mikrobiota usus bukan hanya sekadar kumpulan mikroorganisme, melainkan sebuah ekosistem fungsional yang memiliki peran krusial dalam mempertahankan kesehatan manusia secara menyeluruh (Hou dkk., 2022).

Selain usus yang menjadi pusat utama aktivitas mikroba, mikrobiota juga tersebar di berbagai bagian tubuh lain, masing-masing membentuk ekosistem dengan karakteristik yang unik. Setiap lokasi memiliki kondisi fisik, kimia, dan biologis yang berbeda sehingga komunitas mikroba yang menghuni area tersebut pun beragam. Keberagaman ini menunjukkan

bahwa peran mikrobiota tidak hanya terbatas pada sistem pencernaan, tetapi juga berkontribusi terhadap kesehatan organ lain di seluruh tubuh.

Pada rongga mulut, mikrobiota membentuk komunitas terbesar kedua setelah usus. Mikroorganisme dapat ditemukan pada air liur, lidah, permukaan gigi, gusi, hingga plak subgingiva. Lingkungan ini sangat dinamis karena terus dipengaruhi oleh aktivitas makan, minum, berbicara, serta perubahan pH. Selain itu, interaksi antarspesies bakteri dan mutasi genetik dapat mengubah komposisinya secara cepat. Pada umumnya, mikrobiota oral didominasi oleh *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, dan *Fusobacteria*. Ketidakseimbangan pada komunitas ini kerap dikaitkan dengan penyakit mulut seperti karies dan periodontitis, bahkan dapat mempengaruhi kesehatan sistemik melalui jalur inflamasi.

Di paru-paru, yang sebelumnya dianggap steril, penelitian terbaru menunjukkan adanya komunitas mikroba yang berperan penting dalam kesehatan pernapasan. Mikrobiota inti paru-paru umumnya terdiri dari *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, dan *Proteobacteria*. Komposisi komunitas ini ditentukan oleh tiga faktor utama, yaitu masuknya mikroba dari saluran pernapasan atas, mekanisme eliminasi seperti batuk dan sistem mukosilier, serta kemampuan mikroba untuk bereproduksi. Ketidakseimbangan mikrobiota paru dapat berkontribusi terhadap timbulnya penyakit pernapasan kronis, seperti asma, PPOK, dan fibrosis paru.

Sementara itu, kulit manusia menjadi habitat mikroba yang sangat beragam, karena kondisi tiap area tubuh berbeda-beda. Faktor seperti kelembapan, produksi sebum, suhu, serta keberadaan folikel rambut mempengaruhi distribusi mikroorganisme. Umumnya, komunitas ini didominasi oleh *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Cyanobacteria*, *Firmicutes*, dan *Proteobacteria*. Mikrobiota kulit berfungsi sebagai barier alami terhadap patogen, mengatur sistem imun lokal, dan menjaga keseimbangan ekosistem mikroba. Gangguan pada komposisi komunitas ini dapat menimbulkan masalah kesehatan, seperti dermatitis, jerawat, atau infeksi kronis (Hou dkk., 2022).

Oleh karena itu, keberadaan mikrobiota di rongga mulut, paru-paru, dan kulit memperlihatkan bahwa tubuh manusia adalah ekosistem yang kompleks. Setiap lokasi dihuni oleh komunitas mikroba yang beradaptasi dengan lingkungannya dan memberikan kontribusi signifikan terhadap kesehatan. Pemahaman tentang distribusi dan fungsi mikrobiota di luar usus semakin membuka peluang untuk pengembangan strategi medis berbasis mikroba dalam pencegahan dan pengobatan penyakit.

Dalam beberapa dekade terakhir, banyak penelitian menunjukkan keterkaitan mikrobiota dengan berbagai penyakit, seperti kanker, diabetes, gangguan neurologis, hingga gangguan inflamasi kronis. Manipulasi mikrobiota bahkan mulai dipandang sebagai strategi potensial dalam terapi medis. Fokus utama ada pada mikrobiota usus, karena di sanalah triliunan mikroorganisme berinteraksi langsung dengan jaringan tubuh, terutama melalui sistem sawar epitel usus.

Epitel usus terdiri atas sel-sel khusus, seperti sel goblet, sel Paneth, sel mikrofold (M), sel enteroendokrin, dan enterosit absorptif, yang membentuk penghalang agar patogen tidak masuk ke lamina propria. Sel goblet, misalnya, menghasilkan mukus yang mencegah kontak langsung mikroba dengan epitel, sedangkan sel Paneth dan enterosit mensekresi peptida antimikroba (AMP).

Sel enteroendokrin memproduksi hormon serotonin untuk menjaga keseimbangan imun, sementara sel M bertugas mentransfer antigen. Selain itu, *secretory IgA* (sIgA) dan *tight junction* (TJ) juga berperan penting dalam menjaga integritas sawar usus. Gangguan fungsi sel-sel ini dapat memicu kondisi *leaky gut*, yang telah dikaitkan dengan penyakit inflamasi usus (IBD, IBS), osteoporosis pascamenopause, periodontitis, hingga artritis reumatoid (RA).

Mikrobiota berperan menjaga integritas epitel usus melalui berbagai mekanisme, antara lain ialah:

1. Induksi mukus

Bakteri usus merangsang sekresi mukus, misalnya melalui produksi SCFA seperti butirrat yang meningkatkan ekspresi MUC-2.

2. Produksi AMP

Mikroorganisme di deteksi oleh sensor seperti NOD2 dan MyD88, yang mengatur sekresi AMP untuk melawan bakteri patogen.

3. Regulasi sitokin imun

Sel Th17 yang dipicu oleh bakteri berfilamen tunggal (SFB) menstimulasi sekresi sitokin IL-17 dan IL-22, yang pada gilirannya meningkatkan produksi AMP.

4. Interaksi parasit dan respon imun bawaan

Cacing parasit seperti *Nippostrongylus brasiliensis* dapat memicu sekresi IL-25 yang merangsang hiperplasia sel goblet dan sekresi mukus tambahan (Bhardwaj dkk., 2022).

Keseluruhan temuan ini menegaskan bahwa mikrobiota, khususnya mikrobiota usus, bukan hanya sekadar “penghuni pasif” tubuh manusia. Ia berperan besar dalam menjaga keseimbangan imun, melindungi dari patogen, dan mempertahankan homeostasis epitel. Disfungsi mikrobiota atau sawar usus tidak hanya berdampak pada gangguan pencernaan, tetapi juga berkontribusi terhadap penyakit sistemik, termasuk gangguan tulang seperti osteoporosis akibat peradangan. Oleh karena itu, memahami peran fisiologis mikrobiota merupakan langkah penting dalam upaya pencegahan dan pengembangan terapi berbasis mikrobiota di masa depan.

Senyawa Bioaktif dan Mikrobioma Usus Manusia

Salah satu aspek krusial dari interaksi tersebut adalah produksi dan transformasi senyawa bioaktif yang dapat mempengaruhi tubuh secara lokal maupun sistemik. Senyawa bioaktif adalah komponen non-nutrisi yang terdapat pada pangan maupun dihasilkan melalui metabolisme mikroba di dalam tubuh (Aloanis dkk., 2024).

Meskipun bukan termasuk zat gizi esensial seperti karbohidrat, protein, lemak, vitamin, atau mineral, senyawa ini memiliki kemampuan untuk memberikan efek fisiologis tertentu yang berpengaruh terhadap kesehatan manusia. Perannya tidak secara langsung berkaitan dengan pemenuhan kebutuhan energi, tetapi lebih pada pengaturan fungsi

biologis, pencegahan penyakit, serta peningkatan kualitas kesehatan secara menyeluruh.

Dalam konteks usus, senyawa bioaktif dapat berasal dari berbagai sumber, baik yang terkandung dalam makanan, yang dihasilkan melalui metabolisme mikroba, maupun dari interaksi antara keduanya. Kehadiran senyawa ini menjadikan usus bukan sekadar organ pencernaan, melainkan pusat metabolisme yang kompleks dan berperan penting dalam menghubungkan asupan gizi, aktivitas mikrobiota, serta respons fisiologis tubuh (Rusydan dan Nanda, 2024).

Kelompok senyawa bioaktif yang paling banyak diteliti adalah asam lemak rantai pendek (*short-chain fatty acids/SCFA*), meliputi asetat, propionat, dan butirrat. SCFA terbentuk melalui fermentasi serat pangan, khususnya polisakarida non-pati yang tidak dapat dicerna oleh enzim manusia oleh bakteri komensal di kolon.

Proses ini mencerminkan hubungan simbiotik antara mikrobiota dan tubuh inang, karena serat yang semula tidak termanfaatkan kemudian diubah menjadi molekul yang memberikan berbagai manfaat fisiologis. SCFA menjadi sumber energi utama bagi sel epitel kolon (*colonocytes*), sehingga membantu menjaga vitalitas jaringan mukosa usus.

Selain sebagai sumber energi, SCFA juga memperkuat sawar mukosa usus, lapisan pelindung yang mencegah penetrasi patogen dan molekul berbahaya ke jaringan lebih dalam. Butirrat, misalnya, terbukti mampu meningkatkan produksi mukus melalui ekspresi gen MUC-2 pada sel goblet serta merangsang pembentukan peptida antimikroba. Dengan demikian, integritas epitel tetap terjaga, dan risiko gangguan seperti *leaky gut* maupun penyakit inflamasi usus dapat ditekan.

Di samping itu, SCFA berperan dalam regulasi metabolisme sistemik. Asetat dan propionat diketahui mempengaruhi metabolisme lipid dan glukosa dengan cara mengatur aktivitas hati, meningkatkan sensitivitas insulin, serta mempengaruhi penyimpanan lemak pada jaringan adiposa. Hal ini menunjukkan bahwa efek SCFA tidak hanya terbatas pada usus,

tetapi juga berpengaruh luas terhadap keseimbangan energi dan kesehatan metabolik tubuh.

SCFA juga memiliki efek antiinflamasi yang kuat. Senyawa ini mampu menekan produksi sitokin proinflamasi sekaligus merangsang diferensiasi sel T regulator (Treg), yang berfungsi menjaga toleransi imun serta mencegah terjadinya reaksi imun berlebihan. Mekanisme ini menjadikan SCFA sebagai mediator penting dalam menjaga keseimbangan antara perlindungan tubuh terhadap patogen dan pencegahan peradangan kronis.

Oleh karena itu, SCFA menjadi contoh nyata bagaimana interaksi antara makanan, mikrobiota, dan tubuh manusia dapat menghasilkan senyawa bioaktif yang bermanfaat luas. Dengan mengonsumsi serat yang cukup dan menjaga keragaman mikrobiota, produksi SCFA dapat ditingkatkan sehingga fungsi usus, metabolisme tubuh, dan sistem imun dapat berjalan lebih optimal.

Selain menghasilkan SCFA, mikrobioma usus juga berperan dalam pembentukan berbagai asam empedu sekunder, yaitu hasil transformasi dari asam empedu primer yang diproduksi oleh hati. Senyawa ini tidak hanya berfungsi dalam pencernaan lemak, tetapi juga memiliki peran penting dalam regulasi metabolisme kolesterol, menjaga keseimbangan energi, serta memodulasi respons imun. Sejumlah mikroba usus juga mampu memproduksi vitamin esensial seperti vitamin K dan vitamin B kompleks yang meliputi folat, biotin, dan riboflavin. Vitamin-vitamin tersebut mendukung kelancaran fungsi metabolisme serta berkontribusi terhadap kesehatan sistem saraf (Harsa, 2025).

Tidak hanya menghasilkan senyawa yang bermanfaat, mikrobioma dapat memodulasi senyawa bioaktif yang berpotensi merugikan. Misalnya, metabolisme protein berlebih dapat menghasilkan senyawa seperti amonia, fenol, dan indol, yang dalam konsentrasi tinggi dapat merusak jaringan usus dan memicu peradangan. Keseimbangan komposisi mikrobiota sangat menentukan apakah senyawa bioaktif yang dihasilkan memberikan perlindungan atau justru menimbulkan dampak patologis.

Peran senyawa bioaktif semakin terlihat dalam kaitannya dengan sistem imun dan penyakit kronis. SCFA seperti butirrat dapat menstimulasi diferensiasi sel T regulator (*Treg*), yang berfungsi menekan peradangan dan menjaga toleransi imun. Sebaliknya, ketidakseimbangan mikrobioma (disbiosis) dapat mengurangi produksi senyawa protektif tersebut, meningkatkan permeabilitas usus, serta mendorong berkembangnya penyakit inflamasi, metabolik, hingga neurologis.

Berdasarkan uraian di atas, disimpulkan bahwa senyawa bioaktif yang dihasilkan maupun dimodulasi oleh mikrobioma usus memiliki peran fundamental dalam menjaga kesehatan manusia. Keseimbangan antara produksi senyawa bermanfaat dan senyawa merugikan sangat bergantung pada keragaman serta komposisi mikrobiota.

Pentingnya Eubiosis Mikrobiota Usus Manusia

Dalam kondisi seimbang atau eubiosis, mikrobiota memberikan kontribusi besar terhadap homeostasis tubuh dengan cara mengatur metabolisme nutrisi, melindungi tubuh dari kolonisasi patogen, serta memperkuat sistem imun. Sebaliknya, ketika terjadi ketidakseimbangan atau disbiosis, fungsi protektif ini menurun sehingga memicu berbagai gangguan kesehatan, mulai dari hipertensi, obesitas, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, hingga inflamasi usus kronis.

Sejumlah penelitian klinis telah menunjukkan bahwa komposisi mikrobiota usus sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik internal maupun eksternal. Faktor-faktor tersebut meliputi pola makan, usia, lingkungan geografis, penggunaan obat-obatan, hingga adanya penyakit sistemik. Keragaman mikrobiota biasanya lebih tinggi pada individu sehat, sedangkan kondisi tertentu seperti penggunaan antibiotik jangka panjang dapat menurunkan jumlah mikroorganisme bermanfaat.

Secara umum, lima filum utama mendominasi ekosistem usus, yaitu *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, dan *Verrucomicrobia*. Masing-masing filum memiliki fungsi biologis penting yang saling melengkapi. Misalnya, *Firmicutes* berperan dalam fermentasi

karbohidrat kompleks, sementara Bacteroidetes membantu memecah polisakarida nabati yang sulit dicerna tubuh (Afzaal dkk., 2022).

Hubungan simbiosis antara mikroorganisme ini dengan inang menghasilkan metabolit penting, salah satunya asam lemak rantai pendek (*short-chain fatty acids*/SCFAs) yang berperan dalam menjaga integritas mukosa usus, mengatur metabolisme energi, serta menekan peradangan. Namun, jika keseimbangan terganggu, metabolit yang dihasilkan dapat berubah sifat menjadi toksik dan berkontribusi pada perkembangan penyakit.

Pola makan menjadi faktor paling berpengaruh dalam menjaga eubiosis. Asupan serat yang tinggi mendukung pertumbuhan bakteri sakarolitik yang memfermentasi karbohidrat menjadi SCFAs bermanfaat. Sedangkan, pola makan tinggi lemak jenuh dan rendah serat terbukti memicu dominasi bakteri patogen oportunistik yang berhubungan dengan inflamasi sistemik. Penggunaan antibiotik secara berlebihan juga dapat mengganggu keseimbangan ini dengan menurunkan keragaman mikrobiota, sehingga melemahkan mekanisme pertahanan alami usus (Afzaal dkk., 2022).

Selain itu, interaksi antarspesies dalam ekosistem usus juga penting. Sebagai contoh, *Methanobrevibacter smithii*, salah satu Archaea yang berasosiasi erat dengan manusia, berperan vital dalam sintesis metana melalui pemanfaatan hidrogen hasil metabolisme bakteri lain. Fungsi ini tidak hanya menjaga efisiensi metabolisme, tetapi juga menunjukkan betapa pentingnya kerja sama lintas spesies dalam mendukung keseimbangan ekosistem usus.

Keseimbangan mikrobiota usus tidak hanya berdampak pada kesehatan saluran pencernaan, melainkan juga mempengaruhi sistemik tubuh secara luas. Penelitian menunjukkan bahwa eubiosis berkontribusi pada regulasi metabolisme energi, keseimbangan sistem imun, serta pencegahan penyakit degeneratif. Disbiosis juga dapat meningkatkan permeabilitas usus, merangsang pelepasan mediator inflamasi, dan

mengganggu jalur komunikasi usus–otak, sehingga berhubungan dengan gangguan metabolik, autoimun, bahkan neurodegeneratif.

Kemajuan teknologi, seperti *next-generation sequencing* dan *metabolomic profiling*, telah membuka jalan untuk memahami lebih jauh peran mikrobiota. Meskipun demikian, pemahaman mengenai mekanisme kompleks interaksi mikrobiota-inang masih terus berkembang. Penelitian lebih lanjut sangat dibutuhkan untuk menguraikan mekanisme biologis yang mendasari eubiosis maupun disbiosis.

Implikasi klinis dari temuan ini semakin jelas dengan berkembangnya pendekatan terapeutik berbasis mikrobiota. Strategi seperti probiotik, prebiotik, sinbiotik, diet berbasis serat, hingga transplantasi mikrobiota feses mulai digunakan dalam konteks klinis untuk mengembalikan keseimbangan ekosistem usus. Pendekatan ini diyakini mampu menjadi dasar strategi preventif maupun kuratif dalam menangani penyakit kronis di masa depan (Afzaal dkk., 2022).

Oleh karena itu, eubiosis mikrobiota usus memegang peranan krusial dalam menjaga kesehatan manusia. Keseimbangan ini dapat dipertahankan melalui pola makan sehat, penggunaan antibiotik yang bijak, serta gaya hidup yang mendukung diversitas mikroba. Gangguan terhadap keseimbangan mikrobiota dapat berdampak luas terhadap kesehatan sistemik, sehingga pemeliharaannya harus menjadi bagian penting dari strategi kesehatan jangka panjang. Dengan berkembangnya penelitian, diharapkan potensi mikrobiota dapat dimanfaatkan secara optimal dalam pengembangan terapi inovatif untuk pencegahan dan pengobatan penyakit kronis.

Hubungan antara Mikrobiota Usus dan Kesehatan Tulang

Mikrobiota usus tidak hanya berperan penting dalam pencernaan dan sistem imun, tetapi juga memiliki kaitan erat dengan kesehatan tulang. Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian ilmiah semakin tertuju pada bagaimana keseimbangan mikroba usus mempengaruhi pembentukan dan resorpsi tulang.

Sejumlah pengamatan menunjukkan bahwa hewan bebas kuman (*germ free* atau GF) memiliki massa tulang lebih tinggi serta jumlah osteoklas lebih rendah dibandingkan hewan yang dipelihara secara konvensional. Kondisi ini juga diiringi dengan penurunan sel T CD4+, prekursor osteoklas, dan kadar sitokin inflamasi. Temuan ini memperlihatkan bahwa keberadaan mikrobiota berperan dalam mengatur aktivitas sel imun yang mempengaruhi proses pengeroposan tulang.

Pada hewan GF, meskipun terjadi defisiensi hormon steroid seks, kondisi yang biasanya memicu pengeroposan penurunan massa tulang tidak terjadi. Sebaliknya, pada hewan dengan mikrobiota, defisiensi tersebut meningkatkan produksi sitokin osteoklastogenik seperti TNF- α , RANKL, dan IL-17 yang memicu resorpsi tulang.

Kolonisasi mikrobiota pada hewan GF dapat menormalkan peningkatan massa tulang dengan mengaktifkan jalur pensinyalan, termasuk NOD1 dan NOD2, yang merangsang ekspresi RANKL dan TNF- α . Mekanisme ini memicu osteoklastogenesis dan meningkatkan resorpsi tulang. Di sisi lain, penelitian juga menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal dari sumsum tulang hewan GF memiliki proliferasi dan kemampuan osteogenesis lebih tinggi, tetapi aktivitas ini menurun setelah kolonisasi mikrobiota. Artinya, mikrobiota berperan ganda: mendukung pembentukan osteoklas dan sekaligus menekan aktivitas osteoblas.

Pengaruh mikrobiota juga tampak dalam konteks penggunaan antibiotik. Pemberian antibiotik dosis rendah, seperti penisilin dan vankomisin, pada usia dini terbukti meningkatkan kepadatan mineral tulang pada hewan percobaan. Namun, hasil serupa tidak selalu ditemukan pada manusia, di mana penggunaan antibiotik spektrum luas tidak menunjukkan pengaruh nyata terhadap kesehatan tulang.

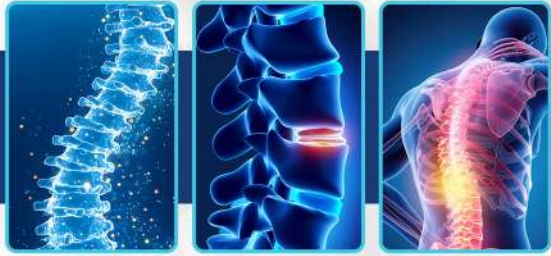
Faktor jenis kelamin, strain hewan, dan lamanya kolonisasi turut menentukan arah pengaruh mikrobiota. Misalnya, suplementasi *Lactobacillus plantarum* pada tikus jantan BALB/c GF membantu pertumbuhan tulang melalui stimulasi hormon pertumbuhan. Kolonisasi jangka pendek justru meningkatkan sitokin proinflamasi sehingga

menghambat pembentukan tulang, sementara kolonisasi jangka panjang mampu meningkatkan kadar IGF-1 dan merangsang osteoblastogenesis. Oleh karena itu, efek mikrobiota dapat bersifat katabolik maupun anabolik, tergantung pada kondisi biologis yang menyertainya.

Selain itu, variasi hasil penelitian juga dapat dipengaruhi oleh metode kolonisasi, sumber hewan percobaan, serta komposisi mikrobiota yang berbeda di setiap fasilitas penelitian. Perbedaan ini membuat efek mikrobiota pada tulang tampak beragam dan tidak selalu konsisten.

Pada manusia, kaitan antara komposisi mikrobiota dan kesehatan tulang semakin jelas melalui studi gizi. Anak-anak dengan malnutrisi diketahui mengalami gangguan komposisi mikrobiota, dan ketika mikrobiota tersebut ditransplantasikan ke hewan GF, pertumbuhan tulangnya ikut terganggu. Keberadaan mikrobiota sehat mampu mencegah hambatan pertumbuhan tersebut. Penelitian lain menegaskan bahwa disbiosis akibat antibiotik dapat memicu pengeroposan tulang, sedangkan pemberian probiotik seperti *Lactobacillus reuteri* dapat memperbaiki komposisi mikrobiota dan menekan kerusakan tulang. Bahkan, transplantasi mikrobiota dari hewan muda ke hewan tua yang mengalami osteoporosis terbukti dapat mengurangi pengeroposan tulang dan memulihkan kesehatan mikrobiota usus.

Secara keseluruhan, hubungan antara mikrobiota usus dan kesehatan tulang sangat kompleks. Efeknya dapat berupa peningkatan pembentukan tulang maupun percepatan resorpsi, bergantung pada komposisi mikroba, kondisi hormonal, usia, pola makan, serta faktor lingkungan. Kompleksitas ini melahirkan bidang kajian baru yang disebut osteomikrobiologi, yaitu ilmu yang mempelajari interaksi timbal balik antara mikrobiota usus dan kesehatan rangka. Bidang ini diharapkan dapat membuka pemahaman lebih mendalam sekaligus menjadi dasar pengembangan strategi terapeutik untuk pencegahan maupun pengobatan gangguan tulang di masa depan.



BAB VII

Probiotik sebagai Terapi Pendukung Osteoporosis

Peningkatan Kepadatan Tulang

Kepadatan mineral tulang (*Bone mineral density / BMD*) merupakan indikator utama kekuatan tulang dan menjadi faktor penting dalam menilai risiko osteoporosis maupun fraktur. Peningkatan kepadatan tulang dapat dicapai melalui kombinasi faktor genetik, nutrisi, aktivitas fisik, serta intervensi medis. Pada masa pertumbuhan, terutama sejak masa kanak-kanak hingga awal dewasa, tulang mengalami proses pembentukan yang intensif (Humaryanto dan Syauqy, 2019).

Pencapaian massa tulang puncak (*Peak bone mass*) pada usia sekitar 25–30 tahun menjadi penentu penting dalam menentukan kesehatan tulang di kemudian hari. Semakin tinggi massa tulang puncak yang dicapai, semakin besar cadangan mineral yang dimiliki tubuh untuk menghadapi proses penuaan alami.

Faktor nutrisi memiliki peran besar dalam meningkatkan kepadatan tulang. Asupan kalsium dan vitamin D yang cukup diperlukan untuk

mendukung proses mineralisasi, sementara protein, magnesium, fosfor, dan vitamin K juga turut berperan dalam pembentukan matriks tulang. Pola makan seimbang yang kaya sayuran, buah, produk susu, serta sumber protein berkualitas terbukti membantu mempertahankan kesehatan tulang. Sebaliknya, kekurangan nutrisi penting, konsumsi alkohol berlebihan, dan kebiasaan merokok dapat mempercepat penurunan BMD.

Aktivitas fisik, khususnya olahraga berbeban (*Weight-bearing exercise*) seperti berjalan cepat, berlari, melompat, maupun latihan kekuatan, berperan dalam merangsang remodeling tulang. Stimulasi mekanis dari aktivitas tersebut meningkatkan aktivitas osteoblas, sehingga memperkuat tulang dan memperbaiki arsitektur trabekular maupun kortikal. Gaya hidup aktif juga membantu mempertahankan massa otot, yang pada gilirannya mendukung stabilitas kerangka dan mengurangi risiko jatuh.

Selain faktor gaya hidup, intervensi medis juga berkontribusi dalam peningkatan kepadatan tulang, terutama bagi individu dengan risiko tinggi osteoporosis. Terapi farmakologis, seperti penggunaan bifosfonat, denosumab, atau agen osteoanabolik seperti *Teriparatide* dan *Romosozumab*, telah terbukti efektif meningkatkan BMD dan mengurangi risiko fraktur. Beberapa obat bekerja dengan menekan aktivitas osteoklas untuk mengurangi resorpsi tulang, sementara yang lain merangsang osteoblas untuk membentuk jaringan tulang baru.

Peningkatan kepadatan tulang juga dipengaruhi oleh faktor hormonal. Pada wanita, estrogen berperan penting dalam mengatur keseimbangan pembentukan dan resorpsi tulang. Penurunan kadar estrogen setelah menopause menjadi salah satu penyebab utama berkurangnya kepadatan tulang, sehingga terapi pengganti hormon (HRT) dapat menjadi salah satu pilihan untuk mempertahankan kesehatan tulang, dengan tetap mempertimbangkan risikonya.

Dengan memahami berbagai faktor yang mempengaruhi kepadatan tulang, upaya pencegahan dan penanganan osteoporosis dapat dilakukan secara lebih komprehensif. Kombinasi pola makan sehat, olahraga teratur, gaya hidup tanpa rokok dan alkohol berlebih, serta terapi medis yang tepat

pada kelompok berisiko tinggi akan memberikan hasil yang optimal dalam menjaga dan meningkatkan kepadatan tulang sepanjang siklus kehidupan.

Mikrobiota Usus dan Sistem Kekebalan Tubuh

Mikrobiota usus manusia berperan penting dalam menjaga homeostasis imun dan memberikan kontribusi besar terhadap berbagai aspek kesehatan, khususnya sistem kekebalan tubuh. Perkembangan awal mikrobiota usus terbukti krusial dalam mencegah gangguan autoimun sekaligus memastikan sistem imun bekerja secara optimal. Hubungan timbal balik antara mikrobiota usus (*Gut microbiota/GM*) dan sistem imun inang menjadi fondasi penting bagi pertahanan tubuh (Youslf dkk., 2015).

Interaksi silang antara kekebalan bawaan mukosa dengan GM berperan dalam pertumbuhan, kelangsungan hidup, serta keseimbangan ekosistem usus. GM tidak hanya membantu proses induksi dan pendidikan sistem imun inang, tetapi juga memastikan fungsinya berjalan dengan baik.

Pada dasarnya, sistem imun berevolusi untuk mempertahankan hubungan simbiosis dengan mikroba yang beragam dan terus berkembang. Kolaborasi ini memungkinkan munculnya jalur regulasi yang berperan dalam menjaga toleransi terhadap berbagai antigen.

Ciri khas imunitas bawaan terletak pada kemampuannya membedakan mikroba menguntungkan dari mikroba patogen. Kemampuan ini dimediasi oleh *pattern recognition receptors* (PRR), salah satunya *toll-like receptors* (TLR), yang mengenali molekul konservatif pada permukaan mikroorganisme. Molekul-molekul tersebut dikenal sebagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP). Karena molekul serupa juga ditemukan pada bakteri komensal, istilah yang lebih tepat adalah *microbe-associated molecular patterns* (MAMP). GM mengatur imunitas intestinal dengan memodulasi ekspresi TLR pada sel imun melalui MAMP, sekaligus membentuk repertoar sel T di lamina propria yang berperan dalam menjaga homeostasis inang.

Sel T mukosa berfungsi sebagai mediator penting dalam melawan patogen usus, sekaligus mendukung penyembuhan luka, perbaikan barier,

dan regenerasi jaringan di lokasi infeksi atau cedera. Tergantung pada lingkungannya, yang dipengaruhi oleh keberadaan sitokin, sel T dapat mendorong respons imun proinflamasi (TH1, TH2, dan TH17) maupun antiinflamasi (T regulator/Treg).

Selain itu, antibodi IgA berperan sebagai kunci dalam mempertahankan integritas barrier usus. IgA spesifik terhadap bakteri usus disekresikan melalui peran sel dendritik (DC) yang mengambil sampel bakteri di epitel usus, lalu berinteraksi dengan sel B dan sel T pada bercak Peyer. Proses ini mengaktifkan sel B untuk menghasilkan IgA. Sel plasma di lamina propria kemudian mensekresikan IgA, yang mengikat antigen mikroba di lumen usus guna mencegah translokasi dan infeksi. Diferensiasi sel B menjadi sel plasma penghasil IgA terjadi melalui stimulasi TLR5 pada DC oleh flagelin yang berasal dari GM.

Selain jalur tersebut, mikrobiota usus juga mempengaruhi perkembangan sel T NK invarian (iNKT), yang berperan dalam respons imun inflamasi. Hal ini menunjukkan bahwa imunitas bawaan dan adaptif bekerja beriringan dalam menjaga stabilitas lingkungan mikro usus.

Dengan demikian, mikrobiota usus tidak hanya menjadi sekadar penghuni saluran pencernaan, tetapi juga mitra penting bagi sistem imun dalam mempertahankan keseimbangan antara perlindungan terhadap patogen dan toleransi terhadap mikroba komensal.

Peran Mikrobiota Usus dalam Homeostasis Imun

Mikrobiota berperan dalam pematangan sistem imun bawaan maupun adaptif, yang masing-masing memiliki mekanisme berbeda tetapi saling melengkapi. Imunitas bawaan bekerja melalui penghalang fisik berupa epitel, sel imun khusus, serta molekul kimia yang bersirkulasi untuk mendeteksi dan menyingkirkan antigen asing secara cepat.

Sementara itu, sistem imun mukosa, yang mekanismenya relatif independen dari sistemik, mengalami perubahan signifikan setelah kolonisasi bakteri usus. Dalam konteks ini, mikroorganisme komensal

diperlukan untuk membantu sistem imun membedakan antara bakteri yang bermanfaat dan patogen berbahaya (Afzaal, 2022).

Penelitian terkini menunjukkan bahwa mikrobiota usus dapat memodulasi pergerakan neutrofil serta mempengaruhi diferensiasi sel T menjadi berbagai subpopulasi, seperti Th1, Th2, Th17, maupun sel T regulator. Misalnya Subkelompok Th17 menghasilkan sitokin yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan imun dan mengatur respons inflamasi.

Selain itu, mikrobiota juga berkontribusi pada stimulasi serta pematangan sistem imun dalam merespons patogen sekaligus menjaga toleransi terhadap antigen yang tidak berbahaya. Hal ini sangat penting untuk mencegah reaksi imun yang berlebihan, yang berpotensi menimbulkan inflamasi kronis maupun penyakit autoimun.

Sejak lahir, kolonisasi mikroba di saluran cerna menjadi faktor kunci bagi perkembangan sistem imun. Kematangan penuh hanya dapat dicapai melalui keberadaan mikroflora komensal, yang membantu mengatur respons imun agar tidak menyimpang. Bukti ini diperkuat oleh studi menggunakan hewan bebas kuman (*germ-free*) yang menunjukkan bahwa ketiadaan mikrobiota mengganggu pembentukan sistem imun bawaan maupun adaptif. Sebaliknya, modulasi mikrobiota melalui penggunaan antibiotik juga menegaskan betapa pentingnya flora usus dalam menjaga keseimbangan imun (Afzaal, 2022).

Dalam konteks interaksi seluler, mikrobiota usus berpengaruh besar terhadap fungsi sel penyaji antigen (APC). APC di usus yang berevolusi bersama mikrobiota, memiliki peran ganda, yakni melindungi tubuh dari infeksi sekaligus mempertahankan toleransi imun terhadap flora usus normal. Ketidakseimbangan dalam mekanisme ini dapat memicu berbagai penyakit autoimun, baik yang terjadi pada saluran pencernaan maupun organ di luar usus. Dengan demikian, keberadaan mikrobiota usus yang seimbang bukan hanya penting untuk mendukung sistem imun yang sehat, tetapi juga menjadi faktor penentu dalam pencegahan penyakit inflamasi dan autoimun pada manusia.

Interaksi Tulang dan Sistem Kekebalan Tubuh

Kerangka manusia bukanlah struktur statis, melainkan jaringan yang terus mengalami proses perombakan atau remodeling sepanjang hidup. Proses ini terjadi melalui keseimbangan antara aktivitas osteoblas (OB) sebagai sel pembentuk tulang dan osteoklas (OCL) sebagai sel peresorpsi tulang. Osteoblas berasal dari diferensiasi sel stroma mesenkimal, sedangkan osteoklas berasal dari sel punca hematopoietik, yang juga merupakan sumber dari berbagai sel imun. Hubungan asal-usul ini menjelaskan adanya keterkaitan yang erat antara sistem skeletal dan sistem imun, sehingga lahirlah bidang ilmu yang dikenal dengan istilah osteoimmunology (Youslf dkk., 2015).

Secara khusus, osteoklas berkembang dari garis keturunan mieloid-monosit sel hematopoietik di bawah pengaruh lingkungan mikro jaringan tulang. Salah satu faktor penting dalam proses ini adalah *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), yang berfungsi menginduksi proliferasi sel prekursor osteoklas sekaligus meningkatkan ekspresi reseptor aktivator faktor nuklir kappa-B (RANK) pada permukaannya.

Reseptor ini kemudian berinteraksi dengan ligannya, yaitu RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*), yang diekspresikan oleh osteoblas dan sel stroma tulang. Ikatan antara RANKL dan RANK menjadi sinyal utama yang mendorong diferensiasi serta aktivasi osteoklas, sehingga mempercepat terjadinya osteoklastogenesis dan resorpsi tulang.

Dalam kondisi normal, osteoblastogenesis dan osteoklastogenesis berlangsung seimbang untuk menjaga homeostasis tulang. Namun, ketika keseimbangan ini terganggu, aktivitas osteoklas dapat meningkat atau fungsi osteoblas menurun, yang berujung pada berbagai penyakit tulang inflamasi seperti osteoporosis dan rheumatoid arthritis (RA). Pada RA, tulang mengalami kerusakan progresif akibat dominasi resorpsi oleh osteoklas yang dipicu lingkungan inflamasi.

Keterlibatan sistem imun terlihat jelas melalui peran sitokin proinflamasi yang diproduksi sel T, khususnya subset Th17. Sitokin seperti

IL-17, TNF- α , dan RANKL berkontribusi dalam peningkatan diferensiasi osteoklas. Hal ini menjelaskan mengapa penyakit autoimun, seperti artritis reumatoid, sering disertai pengeroposan tulang. Lingkungan inflamasi kronis tidak hanya memperparah kerusakan sendi, tetapi juga menimbulkan resorpsi tulang berlebihan (Youslf dkk., 2015).

Selain faktor imun, kondisi fisiologis tertentu turut memengaruhi, misalnya pada masa menopause. Defisiensi estrogen yang terjadi setelah menopause terbukti meningkatkan pembentukan dan memperpanjang kelangsungan hidup osteoklas. Estrogen normalnya berfungsi sebagai agen immunosupresif yang menekan produksi sitokin inflamasi. Ketika kadar estrogen menurun, efek protektif ini hilang sehingga aktivitas sel T, khususnya Th17, meningkat. Akibatnya, jumlah sitokin pro-osteoklastogenik bertambah, resorpsi tulang berlangsung lebih intensif, dan risiko osteoporosis pascamenopause meningkat.

Oleh karena itu, interaksi tulang dan sistem imun menunjukkan bahwa kesehatan tulang tidak hanya dipengaruhi faktor mekanis atau hormonal semata, melainkan juga sangat terkait dengan keseimbangan respon imun. Kajian mengenai mekanisme osteoimunologi ini menjadi dasar penting dalam pengembangan strategi terapi yang menargetkan jalur imunologis untuk mencegah atau mengatasi penyakit tulang inflamasi.

Mikrobiota Usus dan Regulasi Endokrin

Regulasi endokrin merupakan kumpulan kelenjar dan organ yang berfungsi memproduksi serta mengeluarkan hormon ke dalam sirkulasi darah. Hormon-hormon ini berperan mengendalikan beragam aktivitas tubuh, mulai dari metabolisme, proses pertumbuhan, reproduksi, hingga pengaturan keseimbangan energi. Sebagai pembawa pesan kimiawi, hormon memungkinkan terjadinya komunikasi antarorgan. Karena itu, gangguan pada sistem endokrin dapat menimbulkan pengaruh luas terhadap kondisi kesehatan secara keseluruhan.

Dalam kaitannya dengan kesehatan tulang, sistem endokrin memegang peranan penting dalam mengatur proses pembentukan tulang

(*Bone formation*) sekaligus perombakan tulang (*Bone resorption*). Berbagai hormon, seperti estrogen, parathyroid hormone (PTH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), serotonin, serta leptin, memberikan pengaruh baik secara langsung maupun tidak langsung terhadap fungsi dan aktivitas sel-sel tulang, khususnya osteoblas dan osteoklas.

Mikrobiota usus saat ini dipahami sebagai sebuah “organ endokrin baru” karena kemampuannya dalam mengatur metabolisme serta mempengaruhi aktivitas berbagai hormon yang berperan terhadap kesehatan tulang. Hubungan timbal balik ini tidak hanya berdampak pada proses pembentukan dan resorpsi tulang, tetapi juga berkontribusi dalam menjaga keseimbangan homeostasis tulang secara menyeluruh. Mekanisme tersebut berlangsung melalui keterlibatan sejumlah hormon utama, antara lain ialah:

1. Estrogen

Estrogen merupakan salah satu hormon utama yang memiliki pengaruh besar terhadap kesehatan tulang. Perannya tidak hanya terbatas pada pengaturan metabolisme tulang secara langsung, tetapi juga meliputi pengendalian keseimbangan dinamis antara proses pembentukan tulang (*Bone formation*) oleh osteoblas dan perombakan tulang (*Bone resorption*) oleh osteoklas.

Dalam kondisi fisiologis yang normal, estrogen berfungsi menekan diferensiasi dan aktivitas osteoklas, sehingga laju resorpsi tulang tetap terkendali. Pada saat yang sama, hormon ini mendukung kelangsungan hidup osteoblas, sehingga proses pembentukan tulang berlangsung secara optimal. Kombinasi kedua mekanisme ini menjadikan estrogen sebagai faktor pelindung utama yang menjaga kepadatan mineral dan kekuatan struktur tulang sepanjang siklus kehidupan wanita.

Penurunan kadar estrogen, baik secara fisiologis seperti pada masa pascamenopause maupun akibat kondisi medis tertentu, terbukti meningkatkan risiko terjadinya osteoporosis. Kekurangan hormon ini memicu percepatan resorpsi tulang, salah satunya melalui

peningkatan ekspresi *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand* (RANKL) pada sel mesenkimal. RANKL adalah molekul pensinyalan penting yang merangsang diferensiasi osteoklas dari prekursor monosit.

Ketika penghambatan dari estrogen tidak lagi optimal, ekspresi RANKL pada *bone lining cells* meningkat secara signifikan, sehingga mempercepat terbentuknya osteoklas aktif. Akibatnya, resorpsi tulang berlangsung lebih cepat dibandingkan proses pembentukannya, yang kemudian menurunkan kepadatan mineral tulang dan meningkatkan kerentanan terhadap fraktur, khususnya pada wanita lanjut usia.

Dalam beberapa tahun terakhir, peran mikrobiota usus dalam metabolisme estrogen mendapatkan perhatian yang semakin besar. Hal ini dijelaskan melalui konsep estrobolome, yaitu kumpulan gen mikroba yang menghasilkan enzim β -glukuronidase. Enzim ini berfungsi mengubah estrogen terkonjugasi yang seharusnya diekskresikan melalui empedu menjadi bentuk bebas aktif yang dapat kembali diserap oleh usus.

Proses sirkulasi ulang ini berkontribusi pada peningkatan ketersediaan estrogen dalam darah, sehingga efek protektifnya terhadap tulang dapat dipertahankan lebih lama. Oleh karena itu, hubungan antara sistem endokrin dan ekosistem mikroba usus menjadi salah satu faktor penting dalam menjaga homeostasis tulang.

Selain mempengaruhi metabolisme estrogen endogen, mikrobiota juga berperan penting dalam pemanfaatan fitoestrogen, yaitu senyawa nabati dengan struktur kimia mirip estrogen yang ditemukan pada kedelai, kacang-kacangan, dan biji-bijian. Beberapa jenis bakteri usus mampu memodifikasi fitoestrogen menjadi metabolit yang memiliki aktivitas estrogenik lebih tinggi.

Contoh paling menonjol adalah equol, metabolit dari isoflavon kedelai, yang dapat berikatan dengan reseptor estrogen di jaringan tulang. Kehadiran equol memberikan efek serupa dengan estrogen alami, sehingga berpotensi membantu mencegah penurunan

kepadatan tulang, terutama pada wanita pascamenopause yang mengalami defisiensi estrogen endogen. Fakta ini menunjukkan bahwa diet berbasis pangan nabati yang kaya fitoestrogen, bila didukung dengan komposisi mikrobiota yang seimbang, dapat berfungsi sebagai salah satu strategi alami pencegahan osteoporosis.

Ketidakeimbangan komposisi mikrobiota usus, atau yang dikenal dengan istilah disbiosis, dapat menurunkan efisiensi sirkulasi ulang estrogen sekaligus menghambat konversi fitoestrogen menjadi bentuk aktifnya. Kondisi ini menyebabkan penurunan ketersediaan estrogen dalam tubuh dan mempercepat laju kehilangan massa tulang. Lebih jauh, disbiosis juga dapat memicu peradangan tingkat rendah (*Low-grade inflammation*) yang ikut berkontribusi terhadap percepatan resorpsi tulang. Dari hal tersebut, menjaga keseimbangan mikrobiota bukan hanya penting bagi kesehatan saluran cerna, tetapi juga berimplikasi langsung terhadap pemeliharaan integritas skeletal.

2. *Parathyroid hormone* (PTH)

Parathyroid hormone (PTH) adalah hormon peptida yang diproduksi oleh kelenjar paratiroid dan memiliki peran sentral dalam pengaturan remodeling tulang serta homeostasis kalsium-fosfat. Mekanisme kerja PTH tergolong unik karena dapat menimbulkan efek ganda terhadap jaringan tulang, yaitu efek anabolik (merangsang pembentukan tulang) atau katabolik (mempercepat perombakan tulang), tergantung pada pola dan durasi pelepasannya.

Pada kondisi pelepasan intermiten dalam dosis rendah, PTH cenderung memberikan efek anabolik dengan cara meningkatkan aktivitas osteoblas, merangsang sintesis matriks tulang, serta memperkuat struktur tulang. Sebaliknya, paparan kronis dalam kadar tinggi menghasilkan efek katabolik.

Dalam keadaan ini, PTH memicu peningkatan ekspresi RANKL pada osteoblas dan sel stroma, yang pada gilirannya mendorong diferensiasi osteoklas dan mempercepat resorpsi tulang. Perbedaan respon inilah yang menjadikan PTH sebagai target terapi penting,

khususnya pada osteoporosis, di mana bentuk rekombinan seperti teriparatide digunakan dalam regimen dosis terkontrol untuk memaksimalkan efek anaboliknya.

Penelitian terkini menunjukkan adanya keterkaitan erat antara PTH dan mikrobiota usus. Studi pada hewan bebas kuman (*germ-free*) memperlihatkan bahwa pemberian PTH tidak mampu meningkatkan massa tulang secara signifikan. Kondisi ini diduga terjadi karena ketiadaan produksi asam lemak rantai pendek (*short-chain fatty acids/SCFA*), terutama butirir, yang secara normal dihasilkan melalui fermentasi serat makanan oleh mikroba usus.

Butirir berfungsi sebagai imunomodulator penting dengan meningkatkan jumlah serta aktivitas sel T regulator (Tregs) di sumsum tulang. Sel Tregs berperan menekan peradangan dan menghambat diferensiasi osteoklas, sehingga dapat mencegah resorpsi tulang yang berlebihan. Oleh karena itu, keberadaan mikrobiota penghasil butirir terbukti mampu mengoptimalkan efek anabolik PTH terhadap tulang.

Ketidakeimbangan komposisi mikrobiota (disbiosis) dapat mempengaruhi cara tulang merespons PTH. Misalnya, keberadaan bakteri tertentu seperti *Segmented Filamentous Bacteria* (SFB) mampu memicu aktivasi sel T helper 17 (Th17) di usus. Sel Th17 ini kemudian bermigrasi ke sumsum tulang dan menghasilkan sitokin proinflamasi, seperti IL-17, yang merangsang pembentukan osteoklas. Dalam situasi tersebut, pemberian PTH dapat memperkuat efek katabolik dibandingkan efek anaboliknya, sehingga memperburuk kehilangan massa tulang.

3. Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1)

Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) termasuk dalam keluarga protein yang memiliki kedekatan struktur dengan insulin dan berperan penting dalam proses pembentukan serta pemeliharaan tulang. IGF-1 bekerja melalui tiga jalur utama, yaitu endokrin, parakrin, dan autokrin, untuk merangsang diferensiasi osteoblas, meningkatkan sintesis matriks tulang, serta mempercepat mineralisasi. Melalui

mekanisme ini, IGF-1 tidak hanya mendorong terbentuknya jaringan tulang baru, tetapi juga menjaga kualitas dan kekuatan tulang dalam jangka panjang.

Kadar IGF-1 dalam tubuh terbukti sangat dipengaruhi oleh keberadaan serta keragaman mikrobiota usus. Penelitian pada mencit bebas kuman (*germ-free mice*) menunjukkan bahwa kolonisasi jangka panjang dengan mikrobiota dari mencit konvensional mampu meningkatkan kadar IGF-1 secara konsisten. Peningkatan ini sejalan dengan perbaikan struktur dan massa tulang, sehingga memberikan bukti kuat bahwa kesehatan mikrobiota usus berhubungan erat dengan aktivitas biologis IGF-1.

Gangguan pada ekosistem mikrobiota, misalnya akibat penggunaan antibiotik spektrum luas, dapat menurunkan kadar IGF-1 secara signifikan. Penurunan ini berimplikasi pada berkurangnya pembentukan matriks dan mineralisasi tulang, yang dalam jangka panjang melemahkan kekuatan struktur tulang. Kondisi ini menunjukkan bahwa ketidakseimbangan mikrobiota (disbiosis) tidak hanya berdampak pada kesehatan pencernaan, tetapi juga berpengaruh secara sistemik terhadap kesehatan skeletal dan meningkatkan risiko osteoporosis.

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa intervensi dengan probiotik dapat menjadi strategi efektif untuk meningkatkan produksi IGF-1. Beberapa spesies, seperti *Lactobacillus plantarum* dan *Lactobacillus rhamnosus*, terbukti mampu meningkatkan ekspresi IGF-1 sekaligus memperbaiki proses mineralisasi tulang. Efek ini berkontribusi pada peningkatan kepadatan mineral serta memperkuat mikroarsitektur tulang, sehingga memberikan perlindungan lebih baik terhadap risiko fraktur.

Menjaga keberagaman serta stabilitas mikrobiota usus merupakan langkah penting dalam mempertahankan kadar IGF-1 yang optimal. Strategi ini berpotensi dimanfaatkan baik dalam pencegahan maupun terapi gangguan tulang, terutama yang berkaitan dengan penurunan

massa tulang akibat penuaan, kekurangan nutrisi, atau penggunaan obat-obatan tertentu.

4. Serotonin

Serotonin merupakan salah satu neurotransmitter utama yang memiliki peran luas dalam berbagai fungsi fisiologis, termasuk pengaturan suasana hati, fungsi pencernaan, serta kesehatan tulang. Sekitar 95% serotonin dalam tubuh diproduksi di saluran pencernaan, sedangkan sebagian kecil lainnya disintesis di otak. Perbedaan lokasi sintesis ini mempengaruhi mekanisme kerja serotonin serta dampaknya terhadap jaringan tulang.

Serotonin yang diproduksi di otak berperan melindungi tulang melalui mekanisme yang berhubungan dengan sistem saraf. Salah satunya adalah dengan menghambat aktivitas sistem saraf simpatis yang dapat memberi pengaruh negatif terhadap osteoblas. Dengan menekan efek saraf simpatis, serotonin otak membantu memfasilitasi pembentukan tulang baru, sehingga berkontribusi pada pemeliharaan massa dan kekuatan tulang dalam jangka panjang.

Berbeda dengan serotonin otak, serotonin yang diproduksi di usus justru dapat memberikan dampak yang berlawanan. Melalui aktivasi reseptor 5-HT_{1B} pada osteoblas, serotonin usus menghambat proliferasi sel pembentuk tulang. Jika berlangsung terus-menerus, mekanisme ini akan mengurangi kapasitas tulang untuk mempertahankan massa dan kepadatan mineralnya, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap osteoporosis.

Produksi serotonin, khususnya di saluran pencernaan, sangat bergantung pada keberadaan serta komposisi mikrobiota usus. Mikrobiota sehat mampu meningkatkan sintesis serotonin dengan cara menstimulasi aktivitas enzim triptofan hidroksilase 1 (TPH1), yang berperan mengubah triptofan menjadi serotonin. Beberapa kelompok bakteri, termasuk bakteri pembentuk spora serta genus *Streptococcus* dan *Escherichia coli*, diketahui mendukung proses ini. Selain itu, metabolit mikroba berupa asam lemak rantai pendek

(SCFA), terutama butirir, turut berperan sebagai sumber energi sel usus dan regulator penting dalam produksi serotonin.

Penggunaan antibiotik berspektrum luas dapat mengganggu keseimbangan mikrobiota usus (disbiosis), menurunkan produksi SCFA seperti butirir, dan pada akhirnya mengurangi kadar serotonin di saluran pencernaan. Penurunan produksi serotonin ini berdampak pada kesehatan tulang karena proliferasi osteoblas berkurang, sehingga homeostasis tulang terganggu dan risiko keropos meningkat.

Keterkaitan antara serotonin, mikrobiota usus, dan kesehatan tulang menegaskan adanya hubungan erat antara sistem pencernaan dan sistem muskuloskeletal. Oleh karena itu, menjaga keseimbangan mikrobiota melalui pola makan bergizi, konsumsi probiotik, serta pengelolaan kesehatan saluran cerna merupakan strategi penting untuk mempertahankan kekuatan dan kualitas tulang dalam jangka panjang.

5. Leptin

Leptin merupakan hormon peptida yang terutama disintesis oleh adiposit atau sel lemak, serta dalam jumlah lebih kecil oleh enterosit di saluran pencernaan. Hormon ini memiliki peran utama dalam mengatur keseimbangan energi tubuh, mengontrol nafsu makan, dan mempengaruhi metabolisme secara keseluruhan. Namun, di luar fungsi metaboliknya yang sudah banyak dikenal, leptin juga berperan penting dalam menjaga kesehatan tulang melalui mekanisme kompleks yang melibatkan sistem neuroendokrin dan interaksi dengan berbagai hormon lain.

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa mikrobiota usus memiliki pengaruh besar terhadap kadar leptin dalam serum. Kehadiran bakteri probiotik tertentu, seperti *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*, diketahui mampu meningkatkan produksi leptin dan secara tidak langsung mendukung metabolisme tulang. Sebaliknya, penggunaan antibiotik berspektrum luas seperti vankomisin dapat mengganggu keseimbangan mikrobiota usus. Kondisi ini menurunkan

produksi leptin dan berdampak negatif terhadap kesehatan tulang, karena hilangnya salah satu faktor regulasi yang penting dalam menjaga keseimbangan metabolik.

Mekanisme leptin terhadap tulang bersifat kompleks dan seringkali menunjukkan efek ganda. Salah satu jalur utama yang terlibat adalah regulasi produksi serotonin di otak. Peningkatan kadar leptin biasanya menekan sintesis serotonin di sistem saraf pusat. Penurunan serotonin ini kemudian mengurangi efek anabolik terhadap osteoblas, yaitu sel pembentuk tulang, sehingga proses pembentukan tulang baru dapat melambat.

Di sisi lain, leptin juga dapat berperan positif dalam mendukung kesehatan tulang dengan mengatur metabolisme energi serta menjaga massa tubuh dalam kisaran normal. Dengan kata lain, pengaruh leptin tidak dapat digolongkan secara mutlak sebagai positif atau negatif, melainkan sangat bergantung pada keseimbangan antarjalur metabolik yang saling berinteraksi.

Kompleksitas hubungan tersebut menunjukkan bahwa leptin memiliki sifat ganda. Di satu sisi, leptin mendukung kesehatan tulang melalui pengendalian metabolisme energi dan massa tubuh. Namun di sisi lain, melalui mekanisme neuroendokrin tertentu, hormon ini justru dapat menekan aktivitas osteoblas. Keseimbangan kadar leptin menjadi kunci agar fungsi protektifnya lebih dominan dibandingkan efek penghambatnya.

Upaya menjaga kadar leptin dalam batas optimal dapat dilakukan melalui manajemen berat badan yang sehat, penerapan pola makan bergizi seimbang, serta pemeliharaan kesehatan mikrobiota usus. Intervensi nutrisi, seperti konsumsi makanan kaya serat prebiotik dan probiotik, juga terbukti membantu mempertahankan populasi mikroba bermanfaat yang mendukung produksi leptin. Pendekatan ini tidak hanya meningkatkan fungsi metabolisme energi secara umum, tetapi juga memberikan dampak positif terhadap kesehatan tulang dalam jangka panjang (Bhardwaj dkk., 2022).

Keseluruhan uraian mengenai estrogen, parathyroid hormone (PTH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), serotonin, dan leptin menunjukkan bahwa kesehatan tulang tidak hanya ditentukan oleh regulasi endokrin semata, melainkan juga sangat dipengaruhi oleh kondisi mikrobiota usus. Interaksi dinamis antara hormon-hormon utama dan mikrobiota menghasilkan mekanisme biologis yang saling mendukung, mulai dari pengaturan metabolisme, pembentukan serta perombakan tulang, hingga pemeliharaan homeostasis skeletal.

Mikrobiota Usus dalam Terapi Osteoporosis

Mikrobiota usus kini semakin mendapat perhatian sebagai bagian penting dalam terapi osteoporosis. Penyakit ini ditandai oleh penurunan kepadatan mineral tulang yang meningkatkan risiko fraktur, dan selama ini sebagian besar terapi difokuskan pada obat farmakologis serta suplementasi kalsium dan vitamin D.

Namun, pendekatan baru melalui probiotik menawarkan peluang yang menjanjikan. Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang, bila diberikan dalam jumlah dan jangka waktu yang tepat, mampu memberikan manfaat signifikan bagi kesehatan inangnya. Kehadiran probiotik tidak hanya berfungsi menjaga keseimbangan flora usus, tetapi juga mempengaruhi metabolisme vitamin, produksi asam lemak rantai pendek (SCFA), dan regulasi sistem imun, sehingga dampaknya meluas hingga organ-organ lain termasuk tulang (Martinis, 2020).

Sejumlah penelitian mendukung peran probiotik dalam menjaga kesehatan tulang. Pada pasien osteoporosis, suplementasi *Lactobacillus reuteri* terbukti mampu menurunkan kehilangan kepadatan mineral tulang dibandingkan kelompok kontrol plasebo. Sementara itu, pemberian ekstrak semanggi merah yang kaya isoflavon aglikon dan dikombinasikan dengan bakteri laktat probiotik pada pasien pascamenopause mampu meningkatkan pergantian tulang dengan cara mendorong produksi metabolit estrogen yang berfungsi menekan kehilangan tulang. Bukti-bukti ini menunjukkan bahwa probiotik dapat memberikan manfaat

klinis nyata dalam mencegah resorpsi tulang dan memperlambat laju osteoporosis.

Hubungan yang lebih kompleks juga mulai terungkap, yakni keterkaitan antara mikrobiota, pola makan, dan regulasi microRNA (miRNA). Molekul kecil ini berfungsi sebagai pengatur ekspresi gen dan terbukti berperan dalam patogenesis osteoporosis. Hubungan antara mikrobiota dan miRNA bersifat timbal balik, yaitu probiotik maupun pola makan dapat mempengaruhi sintesis miRNA melalui modifikasi komposisi mikrobiota, sementara perubahan ekspresi miRNA juga berdampak pada keseimbangan mikrobiota itu sendiri. Contoh yang menonjol adalah miR-21, yang diketahui terlibat dalam proses inflamasi sekaligus dalam kerusakan tulang (Martinis, 2020).

Beberapa senyawa bioaktif dari makanan telah teridentifikasi sebagai modulator penting miRNA. Resveratrol, fenolik alami yang banyak terdapat pada anggur merah dan kacang tanah, mampu memperbaiki disbiosis usus serta menekan ekspresi miR-21. Pada penelitian kultur sel U251, resveratrol yang diberikan selama 12 jam menurunkan produksi faktor transkripsi proinflamasi NF- κ B, dan efek ini berimplikasi positif dalam pencegahan osteoporosis.

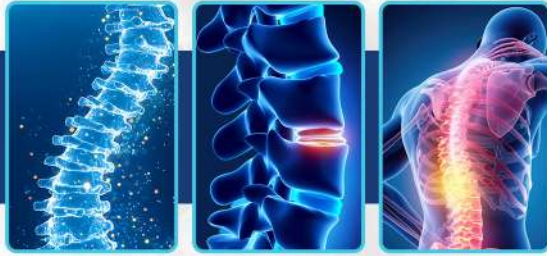
Senyawa lain yang tidak kalah penting adalah kurkumin, polifenol dari *Curcuma longa*, yang terbukti memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Walaupun bioavailabilitasnya rendah, kurkumin terdeteksi dalam kadar tinggi di saluran cerna setelah pemberian oral dan diduga bekerja langsung pada mikrobiota usus. Pemberian kurkumin terbukti menurunkan produksi miR-21 dan miR-155, sehingga mendukung regulasi inflamasi sekaligus perlindungan terhadap tulang.

Selain mempengaruhi ekspresi miRNA endogen, penelitian terbaru juga menemukan keberadaan miRNA eksogen yang berasal dari makanan. Hal ini menunjukkan bahwa nutrisi bukan hanya sumber energi, tetapi juga pembawa molekul genetik yang dapat mengatur homeostasis tubuh dan mempengaruhi kesehatan tulang.

Analisis bioinformatika bahkan mengidentifikasi beberapa inflamma-miRNA, seperti miR-21, miR-146a, dan miR-155 yang ditemukan dalam telur, susu sapi, dan lemak sapi, berpotensi mempengaruhi sistem inflamasi dan memperburuk atau memperbaiki kondisi tulang. Analisis *in silico* juga menunjukkan bahwa inflamma-miRNA ini dapat mempengaruhi jalur metabolisme tertentu, seperti pemanjangan asam lemak, yang pada akhirnya membentuk konfigurasi komunitas mikrobiota seperti *Oscillibacter*, *Prevotella*, dan *Ruminococcus* (Martinis, 2020).

Keseluruhan temuan ini membuka wawasan baru bahwa mikrobiota, probiotik, pola makan, dan regulasi miRNA saling terkait erat dalam menjaga kesehatan tulang. Terapi nutrasetikal berbasis probiotik dan senyawa bioaktif seperti resveratrol maupun kurkumin berpotensi menjadi strategi efektif baik untuk pengobatan maupun pencegahan osteoporosis.

Bahkan, penelitian masa depan yang menyoroti perubahan kepadatan tulang sejak masa pertumbuhan akan semakin memperkuat pemahaman bahwa pencegahan osteoporosis sebaiknya dimulai sejak dini melalui intervensi diet, probiotik, dan pengelolaan mikrobiota usus. Dengan demikian, integrasi ilmu mikrobiologi, nutrisi, dan epigenetika dapat membuka jalan menuju terapi yang lebih personal, berkelanjutan, dan efektif dalam menghadapi tantangan osteoporosis di masa depan.



BAB VIII

Keterlibatan mikroRNA dalam Remodelling Tulang

Mekanisme Dasar miRNA

MikroRNA (miRNA atau miR) merupakan kelompok RNA non-coding endogen berukuran kecil, biasanya terdiri atas 18–25 nukleotida, yang memiliki fungsi penting dalam regulasi ekspresi gen. Tidak seperti messenger RNA (mRNA) yang berperan membawa informasi genetik untuk proses translasi protein, miRNA tidak mengkode protein, melainkan bekerja sebagai regulator pascatranskripsi yang mengendalikan stabilitas dan aktivitas mRNA target.

Mekanisme kerja miRNA berlandaskan pada prinsip komplementaritas basa antara daerah benih (seed region) miRNA dengan urutan nukleotida spesifik yang terdapat pada bagian 3'-untranslated region (3'-UTR) dari mRNA target. Interaksi ini bersifat sangat selektif, karena keberhasilan pengikatan bergantung pada tingkat kesesuaian pasangan basa antara kedua molekul tersebut. Hasil dari interaksi ini kemudian menentukan bentuk regulasi ekspresi gen yang terjadi.

Apabila ikatan antara miRNA dan mRNA berlangsung dengan kesesuaian yang sempurna atau mendekati sempurna, mRNA target akan dikenali oleh kompleks pemotong RNA, sehingga molekul mRNA mengalami degradasi. Kondisi ini secara langsung menghentikan ekspresi gen karena cetakan mRNA untuk translasi protein tidak lagi tersedia. Mekanisme ini umum ditemukan pada organisme dengan sistem regulasi gen yang ketat, di mana miRNA berfungsi sebagai “penghapus” ekspresi gen tertentu.

Sebaliknya, jika ikatan yang terbentuk bersifat parsial atau hanya memiliki kecocokan sebagian, mRNA target tidak dihancurkan sepenuhnya, melainkan hanya mengalami hambatan pada tahap translasi. Dalam kondisi ini, mRNA tetap ada di dalam sel, namun kemampuannya untuk menghasilkan protein menjadi terbatas. Akibatnya, jumlah protein yang diproduksi berkurang drastis tanpa menghilangkan molekul mRNA itu sendiri. Mekanisme ini memberikan fleksibilitas dalam pengaturan ekspresi gen, karena memungkinkan penyesuaian jumlah protein sesuai kebutuhan fisiologis sel.

Dengan dua mekanisme tersebut, miRNA dapat berfungsi ganda, baik sebagai pemicu degradasi mRNA maupun sebagai penghambat translasi. Peran ganda ini menjadikan miRNA sebagai regulator utama yang mampu mengendalikan berbagai jalur biologis penting.

Melalui degradasi mRNA, miRNA dapat secara tegas mematikan ekspresi suatu gen, sedangkan melalui hambatan translasi, miRNA dapat mengatur tingkat produksi protein secara lebih halus dan dinamis. Fleksibilitas inilah yang membuat miRNA sangat berpengaruh dalam menjaga keseimbangan homeostasis sel serta menentukan arah respons sel terhadap rangsangan internal maupun eksternal (Martinis dkk., 2020).

Proses terbentuknya miRNA sendiri melalui tahapan yang sangat teratur. Gen miRNA pertama kali ditranskripsi oleh RNA polymerase II menjadi transkrip primer yang disebut “pri-miRNA”. Molekul ini kemudian diproses oleh enzim Drosha menjadi “pre-miRNA” yang berbentuk hairpin.

Selanjutnya, pre-miRNA diekspor ke sitoplasma dengan bantuan protein Exportin-5, lalu dipotong oleh enzim Dicer menjadi miRNA matang beruntai ganda. Dari dua untai yang terbentuk, hanya satu yang bertahan sebagai untai penuntun (*guide strand*), sedangkan untai lainnya (*passenger strand*) biasanya terdegradasi. Untai penuntun kemudian bergabung dengan kompleks protein Argonaute membentuk RNA-induced silencing complex (RISC), yang berperan langsung dalam mengenali dan mengikat mRNA target.

Regulasi gen oleh miRNA bersifat sangat luas karena satu miRNA mampu menargetkan banyak mRNA berbeda, dan sebaliknya satu mRNA dapat diatur oleh beberapa jenis miRNA. Jaringan interaksi yang kompleks ini memungkinkan miRNA mengatur berbagai jalur biologis penting, termasuk proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, metabolisme, hingga respons imun. Namun, kompleksitas ini juga menjadikan miRNA sebagai faktor yang dapat berkontribusi pada timbulnya berbagai gangguan jika regulasinya tidak terkendali (Martinis dkk., 2020).

Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa disregulasi miRNA dapat memicu timbulnya berbagai patologi. Misalnya, pada asma, miRNA tertentu berperan dalam mengatur respons inflamasi saluran pernapasan. Pada kanker, ekspresi miRNA yang abnormal dapat bertindak sebagai oncogene atau tumor suppressor, sehingga berkontribusi terhadap pertumbuhan dan penyebaran sel ganas. Demikian pula, pada penyakit radang usus, ketidakseimbangan ekspresi miRNA dapat mempengaruhi integritas sawar epitel dan memperburuk proses inflamasi.

Secara keseluruhan, miRNA bukan sekadar molekul kecil tanpa fungsi, melainkan regulator penting yang menentukan keseimbangan ekspresi gen di dalam sel. Mekanisme dasar miRNA tidak hanya memberikan wawasan baru tentang biologi molekuler, tetapi juga membuka peluang besar untuk pengembangan terapi berbasis miRNA pada berbagai penyakit.

miRNA pada Diferensiasi Osteoklas

Osteoklas adalah sel multinukleat yang berasal dari diferensiasi sel prekursor monosit-makrofag pada garis keturunan hematopoietik. Sel ini memiliki fungsi utama untuk melakukan resorpsi tulang, yakni menghancurkan matriks tulang yang telah tua atau rusak agar dapat digantikan dengan jaringan tulang baru. Proses resorpsi ini dilakukan melalui sekresi enzim proteolitik dan asam yang melarutkan komponen mineral tulang (Bachtiar, 2023).

Proses bone remodeling diatur oleh keseimbangan antara resorpsi tulang dan pembentukan tulang baru. Tahapan awal dimulai dengan fase aktivasi di basic multicellular unit (BMU), ketika kerusakan mekanis merangsang pelepasan sitokin yang merekrut prekursor osteoklas ke permukaan tulang. Pada tahap ini, macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) dan receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) berperan penting dalam mendorong diferensiasi sel progenitor hematopoietik menjadi osteoklas. Sitokin tersebut, yang dilepaskan oleh osteoblas dan sel stroma, juga berfungsi mendukung proliferasi, kelangsungan hidup, dan ekspresi reseptor RANK pada prekursor osteoklas.

Setelah diferensiasi, osteoklas matang memasuki fase resorpsi. Sel ini membentuk tepi bergelombang (*ruffled border*) yang memungkinkan perlekatan erat pada permukaan tulang. Pada ruang mikro yang terisolasi antara osteoklas dan tulang, pompa proton melepaskan ion H^+ sehingga lingkungan menjadi asam dan komponen mineral matriks tulang larut. Proses ini membentuk rongga yang dikenal sebagai Howship lacuna.

Matriks organik yang tersisa kemudian didegradasi oleh enzim cathepsin K. Tahap berikutnya adalah fase reversal, di mana sel mononuklear menyiapkan permukaan tulang yang telah diresorpsi untuk merekrut prekursor osteoblas. Osteoblas yang terbentuk akan mensekresikan kolagen tipe I, melakukan mineralisasi, dan sebagian terdiferensiasi menjadi osteosit, sementara sisanya menjadi sel pelapis permukaan tulang.

Dengan kemampuannya tersebut, osteoklas berperan penting dalam menjaga keseimbangan antara pembentukan tulang baru oleh osteoblas dan penghancuran tulang lama, sehingga proses bone remodeling tetap berlangsung secara dinamis. Berbagai jalur pensinyalan berperan penting dalam diferensiasi osteoklas, antara lain ialah:

1. Jalur M-CSF

Diferensiasi osteoklas dimulai saat M-CSF berikatan dengan reseptor c-Fms pada prekursor hematopoietik. Aktivasi sinyal ini melibatkan Grb2, PI3K/Akt, serta ERK. Faktor transkripsi PU.1 dan MITF kemudian mengatur ekspresi gen spesifik, termasuk CSF1R, yang berperan penting dalam kelangsungan hidup dan diferensiasi osteoklas. MITF juga berperan pada tahap akhir osteoklastogenesis melalui fosforilasi oleh jalur MAPK, yang meningkatkan ekspresi gen anti-apoptosis BCL2.

2. Jalur RANKL–RANK

Ikatan RANKL dengan RANK merekrut adaptor TRAF6 dan mengaktifkan PI3K, NF- κ B, serta jalur MAPK (ERK, JNK, p38). Aktivasi ini menginduksi gen fusi sel seperti CD-STAMP, serta gen resorptif seperti cathepsin K (CTSK), MMP9, dan reseptor kalsitonin. RANKL juga memicu aktivasi NFATc1 melalui jalur TRAF6/NF- κ B/c-Fos dan Ca²⁺. NFATc1 merupakan faktor transkripsi utama yang mengatur ekspresi gen osteoklas, termasuk TRAP, CTSK, OSCAR, dan ITGB3.

3. Jalur ITAM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif*)

Protein adaptor ITAM, seperti FcR γ dan DAP12, bekerja sama dengan imunoreseptor OSCAR, TREM-2, SIRP1, dan PIR-A. Aktivasi sinyal ini mengaktifkan Syk kinase dan PLC γ 2, memicu osilasi Ca²⁺, serta menginduksi ekspresi NFATc1. Jalur ITAM diperlukan sebagai kostimulasi agar diferensiasi osteoklas berlangsung sempurna. Namun, dalam kondisi defisiensi estrogen, osteoklastogenesis dapat meningkat melalui mekanisme bypass yang tidak bergantung pada adaptor ITAM (Jiménez-Ortega, 2024).

Mekanisme molekuler yang melibatkan miRNA memiliki peranan penting dalam mengatur aktivitas osteoklas, yaitu sel tulang yang berfungsi khusus untuk melakukan resorpsi. Pada kondisi normal, osteoklas bekerja secara seimbang dengan osteoblas, sel pembentuk tulang, sehingga proses bone remodeling berlangsung teratur. Keseimbangan ini menjaga kepadatan mineral tulang sekaligus memastikan tulang tetap kuat dan sehat.

Namun, ketika regulasi miRNA mengalami gangguan, aktivitas osteoklas dapat meningkat secara berlebihan atau tidak terkendali, yang pada akhirnya memicu kerusakan jaringan tulang dan berkontribusi pada timbulnya osteoporosis. Pada tahap dewasa, osteoklas memegang peran sentral dalam menjaga dinamika kerangka. Kemampuan sel ini untuk menyerap kembali jaringan tulang membedakannya dari jenis sel lain dalam sistem skeletal.

Aktivitas resorptif osteoklas diatur melalui berbagai jalur molekuler yang kompleks, salah satunya dikendalikan oleh ekspresi miRNA. Molekul kecil ini berfungsi sebagai regulator pascatranskripsi yang mampu menghambat atau menstimulasi ekspresi gen target, baik pada level intraseluler maupun melalui jalur komunikasi antar sel.

Beberapa miRNA bertindak sebagai “promotor osteoklastogenesis” dengan cara memperkuat sinyal diferensiasi, misalnya melalui peningkatan ekspresi RANKL dan jalur NF- κ B yang berperan penting dalam aktivasi osteoklas. Di sisi lain, terdapat pula miRNA yang berperan sebagai inhibitor dengan menekan gen-gen tertentu yang diperlukan dalam pembentukan osteoklas. Kombinasi peran antagonis ini menjadikan miRNA sebagai komponen kunci dalam menjaga keseimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang.

Ketika keseimbangan ekspresi miRNA terganggu, dampaknya terhadap kesehatan tulang menjadi signifikan. Penurunan ekspresi miRNA yang bersifat menghambat diferensiasi osteoklas menyebabkan peningkatan jumlah osteoklas aktif, sehingga resorpsi tulang berlangsung lebih cepat dibandingkan proses pembentukan.

Kondisi ini mempercepat terjadinya osteoporosis yang ditandai dengan menurunnya kepadatan mineral tulang, kerapuhan struktural, dan meningkatnya risiko patah tulang. Sebaliknya, jika miRNA yang mendukung osteoklastogenesis diekspresikan berlebihan, maka aktivitas osteoklas juga akan meningkat, sehingga memperparah kerusakan jaringan tulang.

Seiring perkembangan penelitian, sejumlah miRNA telah diidentifikasi memiliki peran penting dalam regulasi diferensiasi dan fungsi osteoklas. Beberapa di antaranya yaitu:

4. miR-30

miR-30 merupakan salah satu mikroRNA yang memiliki peran penting dalam regulasi proses osteoklastogenesis maupun osteoblastogenesis. Molekul ini menargetkan berbagai gen yang terlibat dalam stimulasi diferensiasi osteoklas, termasuk IL-8 dan IL-11, yang keduanya berfungsi sebagai mediator inflamasi dan diketahui berperan dalam meningkatkan aktivitas resorptif osteoklas. Dengan menekan ekspresi gen-gen tersebut, miR-30 mampu memodulasi laju pembentukan osteoklas serta aktivitas fungsionalnya.

miR-30 juga menargetkan DKK-1 (Dickkopf-1), suatu protein inhibitor utama dari jalur pensinyalan Wnt/ β -catenin. Jalur Wnt/ β -catenin sendiri memiliki peran krusial dalam mendukung osteoblastogenesis dan pembentukan tulang baru. Dengan mengatur ekspresi DKK-1, miR-30 secara tidak langsung dapat mempengaruhi diferensiasi osteoblas. Penurunan aktivitas jalur Wnt akibat peningkatan DKK-1 berhubungan erat dengan penghambatan pembentukan osteoblas dan penurunan mineralisasi tulang.

Selain berperan pada jalur diferensiasi osteoklas dan osteoblas, miR-30 juga menargetkan gen yang berkaitan dengan invasi seluler dan interaksi matriks, seperti RUNX2, CDH11, CTGF, ITGA5, dan ITGB3. RUNX2 dikenal sebagai faktor transkripsi penting dalam osteogenesis, sementara CDH11 (cadherin-11) dan CTGF (connective

tissue growth factor) berperan dalam adhesi sel dan remodeling jaringan.

Gen integrin seperti ITGA5 dan ITGB3 terkait langsung dengan pengikatan osteoklas ke permukaan tulang serta pembentukan sealing zone yang diperlukan untuk resorpsi tulang. Dengan mengendalikan gen-gen ini, miR-30 dapat mempengaruhi dinamika interaksi antara sel tulang dengan matriks ekstraselulernya.

Deregulasi miR-30 berimplikasi besar terhadap homeostasis tulang. Jika ekspresi miR-30 meningkat atau menurun secara abnormal, maka jalur pensinyalan Wnt/ β -catenin dapat terganggu, yang pada gilirannya mempengaruhi keseimbangan diferensiasi osteoklas dan osteoblas. Kondisi ini dapat mempercepat resorpsi tulang atau menghambat pembentukan tulang baru, sehingga berkontribusi terhadap perkembangan penyakit tulang degeneratif seperti osteoporosis.

5. miR-320e

miR-320e menjadi salah satu mikroRNA yang menarik perhatian dalam kajian metabolisme tulang dan penyakit skeletal. Ekspresinya pertama kali ditemukan meningkat pada vesikel ekstraseluler (extracellular vesicles/EVs) yang berasal dari pasien dengan osifikasi ligamen longitudinal posterior (OPLL), yaitu kondisi patologis yang ditandai dengan terbentuknya tulang berlebih pada jaringan ligamen tulang belakang. Fakta ini menunjukkan bahwa miR-320e tidak hanya berperan dalam regulasi seluler, tetapi juga dapat berpindah antar sel melalui EVs sehingga mempengaruhi komunikasi antar sel di lingkungan mikro tulang.

Dalam menjaga homeostasis tulang, miR-320e memiliki fungsi ganda. Di satu sisi, miRNA ini mendorong diferensiasi osteoblastik dari sel punca mesenkimal (MSC), yang berkontribusi pada pembentukan matriks tulang baru serta proses mineralisasi. Di sisi lain, miR-320e juga menghambat diferensiasi osteoklastik dari sel monosit, sehingga menekan laju resorpsi tulang. Kombinasi kedua efek ini

menunjukkan peran protektif miR-320e terhadap keseimbangan antara pembentukan dan penghancuran tulang.

Target utama miR-320e adalah TAK1 (TGF- β -activated kinase 1), sebuah protein kinase yang berperan penting dalam jalur pensinyalan NF- κ B dan MAPK. TAK1 berfungsi sebagai penghubung sinyal dari sitokin proinflamasi seperti TNF dan IL-1R maupun reseptor TLR pada sistem imun bawaan. Aktivasi TAK1 biasanya memicu fosforilasi kompleks I κ B kinase (IKK), serta mengaktifkan p38, JNK, dan ERK. Rangkaian ini pada akhirnya mengarah pada aktivasi jalur NF- κ B dan MAPK yang berperan besar dalam diferensiasi dan fungsi osteoklas.

Dengan menekan ekspresi TAK1, miR-320e mengurangi aktivasi jalur NF- κ B dan MAPK sehingga osteoklastogenesis terhambat. Dampak lanjutannya adalah berkurangnya resorpsi tulang oleh osteoklas. Bila hal ini berjalan seiring dengan peningkatan aktivitas osteoblas, maka kepadatan tulang dapat terjaga. Efek ganda inilah yang menjadikan miR-320e sebagai kandidat potensial untuk dijadikan biomarker diagnostik sekaligus target terapi pada penyakit tulang degeneratif maupun inflamasi, termasuk osteoporosis.

Keberadaan miR-320e menunjukkan bahwa regulasi metabolisme tulang tidak hanya ditentukan oleh interaksi langsung antara osteoblas dan osteoklas, tetapi juga dipengaruhi oleh komunikasi antar sel melalui vesikel ekstraseluler. Mekanisme ini membuka peluang baru untuk mengembangkan terapi berbasis miRNA yang mampu menekan osteoklastogenesis sekaligus meningkatkan osteoblastogenesis, sehingga keseimbangan bone remodeling tetap terjaga.

6. miR-1270

miR-1270 digolongkan sebagai mikroRNA yang berperan penting dalam pengaturan osteoklastogenesis, khususnya melalui mekanisme molekuler yang berkaitan dengan diferensiasi sel prekursor osteoklas. Perannya bersifat sebagai pengatur positif, artinya miRNA ini mendorong pembentukan dan aktivasi osteoklas.

Mekanisme utamanya dilakukan dengan menekan ekspresi IRF8 (*Interferon Regulatory Factor 8*), sebuah gen yang dikenal memiliki sifat anti-osteoklastogenik. IRF8 berfungsi menghambat jalur transduksi sinyal yang penting bagi osteoklastogenesis, sehingga penurunannya akan melepaskan hambatan tersebut dan memungkinkan diferensiasi osteoklas berlangsung lebih cepat dan intensif.

Ekspresi miR-1270 ditemukan meningkat secara signifikan pada wanita pascamenopause. Kondisi ini berkaitan erat dengan penurunan kadar estrogen, yang pada gilirannya menyebabkan hilangnya efek protektif terhadap tulang. Estrogen diketahui berperan dalam menekan aktivitas osteoklas, sehingga defisiensi hormon ini menciptakan lingkungan yang lebih kondusif bagi osteoklastogenesis.

Peningkatan miR-1270 pada kondisi tersebut semakin memperburuk keadaan, karena menekan IRF8 dan memicu peningkatan jumlah serta aktivitas osteoklas. Akibatnya, proses resorpsi tulang menjadi lebih dominan dibandingkan pembentukan tulang baru, sehingga mempercepat terjadinya osteoporosis.

Selain hubungannya dengan IRF8, miR-1270 juga diduga memiliki keterlibatan tidak langsung dengan jalur pensinyalan RANK–RANKL. Jalur ini merupakan regulator utama dalam pembentukan osteoklas. Aktivasi RANKL menginduksi ekspresi faktor transkripsi NFATc1, yang berfungsi sebagai penggerak utama osteoklastogenesis. Ketika IRF8 ditekan oleh miR-1270, aktivitas jalur RANKL–NFATc1 semakin kuat, sehingga diferensiasi osteoklas berjalan lebih efisien. Mekanisme inilah yang menempatkan miR-1270 pada posisi strategis dalam regulasi keseimbangan remodeling tulang.

Kaitannya dengan osteoporosis juga cukup jelas. Ekspresi tinggi miR-1270 tidak hanya menjadi penanda adanya peningkatan osteoklastogenesis, tetapi juga berpotensi digunakan sebagai biomarker diagnostik untuk deteksi dini risiko osteoporosis, khususnya pada kelompok wanita pascamenopause yang rentan terhadap gangguan tulang akibat perubahan hormonal.

Lebih jauh lagi, manipulasi ekspresi miR-1270 dapat dipertimbangkan sebagai salah satu strategi terapi molekuler. Penekanan aktivitas miRNA ini berpotensi mengembalikan keseimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang, sehingga mampu memperlambat laju kerusakan tulang (Jiménez-Ortega, 2024).

Selain ketiga contoh tersebut, berbagai miRNA lain juga terlibat dalam jalur pensinyalan osteoklastogenesis, meskipun fungsi molekulernya belum sepenuhnya dipahami. Ekspresi miRNA yang spesifik pada kondisi patologis membuka peluang pemanfaatannya sebagai biomarker potensial untuk diagnosis dini serta target terapeutik dalam pengobatan osteoporosis.

Oleh karena itu, miRNA dapat dipandang sebagai regulator molekuler yang menentukan arah aktivitas osteoklas dalam sistem skeletal. Peran ganda yang dimilikinya, baik sebagai stimulator maupun inhibitor, menjadikan miRNA sebagai titik kendali utama dalam homeostasis tulang. Penelitian lebih lanjut mengenai jenis-jenis miRNA yang berhubungan dengan osteoklas sangat penting, bukan hanya untuk memahami dasar molekuler osteoporosis, tetapi juga sebagai landasan dalam pengembangan terapi inovatif berbasis miRNA yang menargetkan jalur osteoklastogenesis.

miRNA dalam Diferensiasi Osteoblas

Osteoblas merupakan sel utama dalam pembentukan tulang yang bertanggung jawab menghasilkan matriks tulang serta menjalankan proses mineralisasi. Aktivitas osteoblas yang optimal sangat penting untuk menjaga homeostasis tulang, karena tulang harus terus-menerus diperbarui melalui keseimbangan antara pembentukan oleh osteoblas dan resorpsi oleh osteoklas (Setyorini dkk., 2016).

Pembentukan tulang dimulai dari sel punca mesenkimal (MSCs) yang berasal dari mesoderm pada tahap awal perkembangan embrio. Diferensiasi MSC menjadi osteoblas sangat penting untuk menjaga proses bone remodeling. Osteoblas berfungsi mensekresikan matriks organik tulang, mendorong mineralisasi matriks, serta mempertahankan

homeostasis tulang. Gangguan fungsi osteoblas dapat menyebabkan kerusakan mikroarsitektur tulang dan cacat dalam pembentukan tulang, yang pada akhirnya memicu berkembangnya penyakit metabolik seperti osteoarthritis dan osteoporosis.

Untuk mencapai diferensiasi yang tepat, Osteogenesis dikendalikan oleh sejumlah jalur pensinyalan yang saling terhubung, di antaranya M-CSF dan RANKL, yang berperan penting dalam mengatur komunikasi antara osteoblas dan osteoklas. Jalur-jalur ini kemudian mengaktifkan faktor transkripsi kunci, yaitu RUNX2, *nuclear factor of activated T cells* (NFAT), dan Berdasarkan jalur-jalur tersebut, jelas bahwa diferensiasi osteoblas tidak hanya dikendalikan oleh satu mekanisme tunggal, tetapi merupakan hasil integrasi berbagai sinyal yang saling melengkapi. (*Osx*).

Di antara ketiganya, RUNX2 menempati posisi paling penting sebagai faktor transkripsi penentu dalam diferensiasi osteoblas. Inaktivasi RUNX2 terbukti dapat menghambat atau menunda pembentukan osteoblas, karena gen-gen target osteogenik seperti kolagen tipe I, osteokalsin, dan alkali fosfatase tidak terinduksi dengan optimal. Pada tahap awal diferensiasi, RUNX2 mendorong komitmen sel menuju jalur osteoblastik. Namun, pada tahap pematangan, aktivitas RUNX2 perlu diatur dengan tepat agar proses mineralisasi dapat berlangsung secara efektif.

Regulasi ini kemudian dilanjutkan oleh *Osx*, yang bekerja di hilir RUNX2. *Osx* berperan penting dalam mematangkan osteoblas, menutup rangkaian transkripsional awal, dan mengaktifkan gen-gen yang berhubungan dengan deposisi matriks tulang serta mineralisasi. Sementara itu, NFAT berfungsi sebagai penyetel tambahan, yang mengintegrasikan sinyal berbasis kalsium melalui jalur kalsineurin, sehingga memperkuat ekspresi gen osteoblastik dan menjaga respons sel terhadap rangsangan lingkungan.

Keterpaduan peran RUNX2 sebagai pengendali utama, *Osx* sebagai regulator pematangan, dan NFAT sebagai penyetel sinyal kalsium memastikan diferensiasi osteoblas berlangsung optimal. Proses ini menjadi

dasar penting bagi sekresi matriks organik, mineralisasi, dan pemeliharaan homeostasis tulang (Jiménez-Ortega, 2024).

Selain jalur tersebut, beberapa jalur pensinyalan tambahan turut berkontribusi dalam mengatur diferensiasi osteoblas dan proses osifikasi, diantaranya adalah sebagai berikut.

1. Jalur pensinyalan Wnt

Keluarga Wnt terdiri atas sekumpulan gen yang sangat terkonservasi dan berfungsi mengatur perilaku sel, ekspresi, adhesi, serta polaritas. Pada awalnya, pensinyalan Wnt diyakini dimediasi oleh β -catenin, namun bukti terbaru menunjukkan bahwa jalur ini juga mengaktifkan mekanisme lain yang tidak bergantung pada β -catenin, yang dikenal dengan sebutan jalur non-kanonik, untuk mengatur perkembangan vertebrata. Sama halnya dengan jalur kanonik, jalur non-kanonik juga terlibat dalam pembentukan tulang. Jalur non-kanonik Wnt terbagi menjadi dua sub-jalur utama, yaitu Wnt–planar-cell-polarity (Wnt–PCP) dan Wnt–calcium (Wnt–Ca²⁺).

Protein Wnt5a mengatur morfogenesis anggota gerak, kondrogenesis, dan osteoblastogenesis melalui protein reseptor tirosin kinase Ror pada jalur Wnt–PCP. Jalur ini juga berperan dalam regulasi osteoklastogenesis. Pensinyalan Wnt5a–Ror2 mengaktifkan ekspresi JNK, yang merekrut c-Jun untuk mendorong ekspresi RANK pada permukaan prekursor osteoklas.

Pada jalur Wnt–Ca²⁺, ligan Wnt5a berikatan dengan reseptor Frizzled dan memicu peningkatan IP₃, DAG, dan Ca²⁺ melalui PLC. Interaksi ini kemudian mengaktifkan jalur pensinyalan NF- κ B serta menstimulasi ekspresi faktor transkripsi seperti NFAT, yang berperan dalam osteoklastogenesis.

Studi terbaru juga menunjukkan bahwa interaksi Wnt–Lrp5 dapat menginduksi aktivitas pensinyalan mTORC2–AKT dan menstimulasi enzim glikolitik pada sel tulang untuk mendorong pembentukan tulang. Temuan ini menegaskan bahwa jalur pensinyalan Wnt memiliki peran penting dalam regulasi homeostasis tulang.

2. Ligan dan agonis jalur Wnt pada tulang

Ligan Wnt adalah protein kaya sistein yang memiliki peptida sinyal N-terminal untuk sekresi dan mempengaruhi berbagai tahap perkembangan tulang, termasuk kondrogenesis, osteoklastogenesis, dan osteoblastogenesis.

Mutasi gen *Wnt1* telah ditemukan pada anak-anak dengan osteogenesis imperfecta, gangguan yang ditandai dengan kerapuhan tulang dan kelainan jaringan ikat. *Wnt3a* mengatur nasib mesoderm dorsal dan berperan penting pada tahap awal pembentukan anggota gerak serta perkembangan kraniofasial.

Pada model tikus dengan mutasi *R26floxneo Wnt4* yang dikendalikan oleh *Col2a1-Cre*, ekspresi kondisional *Wnt4* menghasilkan fenotipe kerdil serta peningkatan jumlah kondrosit hipertrofik. Selain itu, *Wnt5a* dan *Wnt5b* juga diketahui mengaktifkan proliferasi dan diferensiasi kondrosit.

Pada berbagai studi model tikus, *Wnt3a^{+/-}* dan *Wnt5a^{+/-}* memperlihatkan fenotipe massa tulang rendah. Sementara itu, *Wnt6*, *Wnt10a*, dan *Wnt10b* dilaporkan menstimulasi osteoblastogenesis sekaligus menghambat adipogenesis. Mutasi pada *Wnt7* dan *Wnt11* mengaktifkan diferensiasi kondrosit dan osteoblas, sedangkan defisiensi *Wnt16* mengurangi *Bone mineral density* (BMD) dan meningkatkan risiko fraktur.

Hormon paratiroid (PTH) juga mempengaruhi pensinyalan Wnt pada berbagai tahap perkembangan tulang. PTH menurunkan ekspresi inhibitor Wnt seperti *Sost*, yang pada akhirnya meningkatkan aktivitas pensinyalan Wnt. Studi menunjukkan bahwa perlakuan PTH dapat menurunkan kadar sirkulasi sclerostin pada wanita pascamenopause, meningkatkan jumlah osteoblas, serta massa tulang.

Interaksi langsung antara PTH1R dan jalur pensinyalan Wnt juga dilaporkan terjadi, di mana ikatan PTH dengan reseptornya dapat menginduksi fosforilasi *Lrp6* meskipun tanpa kehadiran ligan Wnt.

Temuan ini menegaskan bahwa PTH dapat menginduksi diferensiasi osteoblas melalui aktivasi jalur kanonik Wnt.

3. Jalur pensinyalan *notch*

Jalur pensinyalan *notch* membutuhkan interaksi antarsel. Proses ini dimulai ketika ligan Jagged (JAG1/2) atau delta-like ligands (DLL1/3/4) berikatan dengan reseptor Notch (1–4 pada mamalia). Ikatan ini memicu pemotongan proteolitik reseptor oleh kompleks γ -sekretase, melepaskan Notch intracellular domain (NICD).

NICD kemudian berpindah ke inti sel dan berinteraksi dengan protein pengikat DNA RBPjk/CBF1, menggantikan ko-represor, dan memungkinkan pembentukan kompleks aktivator bersama koaktivator transkripsi seperti MAML1. Notch menstimulasi ekspresi gen target seperti HES-1 dan HEY, yang berperan dalam regulasi diferensiasi sel.

Pensinyalan *notch* berinteraksi dengan jalur Wnt dan BMP untuk mengatur perkembangan skeletal serta homeostasis tulang. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa ekspresi berlebih NICD dapat menentang diferensiasi osteoblas yang diinduksi Wnt, efek ini dimediasi oleh HES-1.

Studi lain melaporkan bahwa ekspresi berlebih NICD dapat menghambat diferensiasi prekursor osteoblas meskipun dipicu oleh BMP2. Secara umum, pensinyalan *notch* berfungsi memperhalus proses diferensiasi prekursor osteoblas, sementara inhibisi jalur ini dapat mengganggu pembentukan osteoblas.

4. Jalur *notch*

Studi pada model tikus menunjukkan bahwa pensinyalan *notch* memiliki peran penting dalam perkembangan skeletal. *Knockdown notch-1* dan *notch-2* pada jaringan mesenkimal skeletal menyebabkan akumulasi jaringan tulang pada kanal meduler serta penurunan tajam massa tulang trabekular. Hasil ini mengindikasikan bahwa pensinyalan Notch menekan diferensiasi sel progenitor mesenkimal

menjadi osteoblas. Notch-2 diketahui memiliki peran dominan dalam proses ini, sebagian besar dimediasi oleh Notch-1 dan RBPjk.

Faktor transkripsi HEY, yang berada di hilir RBPjk, terbukti berperan dalam menekan aktivitas RUNX2 serta NFATc1. Studi pada tikus transgenik dengan ekspresi berlebih NICD menunjukkan perbedaan efek tergantung pada tahap diferensiasi osteoblas.

Pada tahap awal, ekspresi NICD menstimulasi proliferasi sel osteoblastik, namun pada tahap lanjut justru menghambat pematangan osteoblas. Fenotipe ini menghasilkan peningkatan massa tulang, tetapi dengan kelebihan jaringan tulang imatur dan sel fibrotik pada sumsum tulang.

Jalur pensinyalan TGF- β

Pensinyalan yang diinduksi oleh *transforming growth factor-beta* (TGF- β) dan BMP memainkan peran fundamental dalam perkembangan skeletal embrionik dan homeostasis tulang. Kedua faktor ini bekerja melalui kompleks reseptor tetramerik yang menyalurkan sinyal melalui dua jalur, yaitu jalur kanonik yang bergantung pada Smad, dan jalur non-kanonik yang melibatkan MAPK.

TGF- β berikatan dengan kompleks reseptor yang terdiri dari dua T β RI/ALK5 dan dua T β RII. Aktivasi reseptor ini memicu fosforilasi protein Smad (Smad2/3) yang kemudian berinteraksi dengan Smad4, berpindah ke inti sel, dan merekrut kofaktor seperti CBP dan p300 untuk mengatur ekspresi gen. Selain itu, TGF- β juga dapat mengaktifkan Smad1/5/8 melalui ALK, serta menginduksi jalur alternatif dengan mengaktifkan TAK1 dan TAB1, yang selanjutnya memicu kaskade p38/MAPK.

Isoform TGF- β diekspresikan di perikondrium, periosteum, dan lempeng pertumbuhan epifisis. Model tikus dengan penurunan ekspresi *Tgfb2* menunjukkan kelainan skeletal parah, baik pada tulang endokondral maupun intramembran. Temuan ini menunjukkan bahwa TGF- β 2 sangat penting untuk mempertahankan massa tulang

pascanatal dengan menghubungkan resorpsi dan pembentukan tulang.

Dari hal tersebut, bukti yang ada mendukung bahwa jalur pensinyalan BMP dan TGF- β berperan esensial dalam perkembangan skeletal dan homeostasis tulang. Kedua jalur ini juga berinteraksi erat dengan jalur pensinyalan lain seperti Wnt, Hedgehog, dan Notch, sehingga membentuk jaringan regulasi yang kompleks dalam pengendalian diferensiasi osteoblas dan pembentukan tulang (Jiménez-Ortega, 2024).

Berdasarkan jalur-jalur tersebut, jelas bahwa diferensiasi osteoblas tidak hanya dikendalikan oleh satu mekanisme tunggal, tetapi merupakan hasil integrasi berbagai sinyal yang saling melengkapi. Dalam kerangka kompleks ini, miRNA berperan sebagai regulator penting yang mengendalikan ekspresi gen pada berbagai jalur biologis dan patofisiologis, termasuk metabolisme tulang.

Molekul kecil ini dapat mengatur diferensiasi dan proliferasi osteoblas dengan menargetkan gen spesifik yang berhubungan dengan sintesis matriks tulang, deposisi mineral, serta respons terhadap faktor pertumbuhan. Beberapa miRNA berfungsi memperkuat aktivitas osteoblas, misalnya dengan meningkatkan ekspresi gen yang berhubungan dengan osteogenesis, sementara yang lain bertindak sebagai penghambat sehingga menekan pembentukan tulang baru.

Identifikasi miRNA yang secara langsung mempengaruhi fungsi osteoblas membuka peluang besar dalam penelitian osteoporosis. Dengan memahami miRNA yang mengatur jalur-jalur penting dalam osteoblastogenesis, para peneliti dapat mengembangkan strategi terapi baru berbasis modulasi miRNA.

Pendekatan ini berpotensi mengembalikan keseimbangan tulang yang terganggu serta mencegah penurunan massa tulang. Selain itu, ekspresi miRNA tertentu dapat digunakan sebagai biomarker untuk diagnosis dini maupun pemantauan perkembangan osteoporosis, mengingat profil miRNA seringkali mencerminkan status fisiologis tulang secara spesifik.

Sejumlah penelitian telah membuktikan bahwa berbagai miRNA terlibat langsung dalam fungsi osteoblas sekaligus patogenesis osteoporosis. Dengan mengatur target molekuler spesifik, miRNA tersebut dapat memodulasi jalur transduksi sinyal yang penting bagi pembentukan tulang. Regulasi ini mencakup pengaruh terhadap faktor transkripsi, protein struktural, maupun mediator sinyal yang semuanya menentukan sejauh mana osteoblas mampu menjalankan fungsinya.

Berikut ini dipaparkan beberapa miRNA yang memiliki peran penting dalam osteoblastogenesis sekaligus penyakit terkait tulang, antara lain ialah:

1. miR-23b-3p/miR-885, miR-140-3p, dan miR-885

Penelitian yang dilakukan oleh Ramírez dkk. menunjukkan bahwa ekspresi miR-23b-3p, miR-140-3p, dan miR-885 berbeda secara signifikan pada serum wanita pascamenopause dengan bone mineral density (BMD) rendah atau fraktur osteoporotik, jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang memiliki BMD normal. Perbedaan ekspresi ini menegaskan bahwa ketiga miRNA tersebut dapat menjadi indikator biologis yang mencerminkan status kepadatan mineral tulang.

Analisis bioinformatika lebih lanjut mengungkap bahwa miRNA ini menargetkan gen-gen penting yang terlibat dalam jalur pensinyalan Wnt, MAPK, dan TGF- β . Ketiga jalur tersebut berperan krusial dalam menjaga keseimbangan proses pembentukan dan resorpsi tulang. Jalur Wnt mengatur diferensiasi sel punca mesenkimal menuju osteoblas, jalur MAPK mengoordinasikan respons seluler terhadap pertumbuhan dan stres, sementara jalur TGF- β berfungsi mengendalikan komunikasi antar sel tulang dalam proses remodeling.

Perubahan ekspresi miR-23b-3p, miR-140-3p, dan miR-885 dapat mempengaruhi jalannya ketiga jalur tersebut, sehingga mengganggu homeostasis tulang dan meningkatkan risiko osteoporosis. Dengan demikian, miRNA ini tidak hanya berperan sebagai regulator molekuler, tetapi juga berpotensi dikembangkan sebagai biomarker

klinis untuk mendeteksi osteoporosis sejak dini maupun memantau perkembangannya.

Selain itu, pemahaman lebih dalam mengenai fungsi ketiga miRNA ini membuka peluang baru untuk mengembangkan terapi berbasis modulasi miRNA. Strategi ini dapat diarahkan untuk memperkuat diferensiasi osteoblas atau menekan resorpsi tulang berlebih, sehingga membantu mengembalikan keseimbangan tulang pada pasien dengan osteoporosis.

2. miR-29-3p, miR-324-3p, dan miR-550a-3p

Penelitian menunjukkan bahwa miR-29-3p, miR-324-3p, dan miR-550a-3p memiliki korelasi signifikan dengan parameter histomorfometri pembentukan tulang dan mikroarsitektur tulang. Menariknya, ekspresi ketiga miRNA ini menurun pada pasien yang menjalani terapi antiresorptif, sehingga diusulkan sebagai kandidat biomarker potensial untuk diagnosis osteoporosis.

Meskipun target molekuler miR-29b-3p belum sepenuhnya teridentifikasi, miRNA ini diketahui berperan dalam diferensiasi osteoklas dan resorpsi tulang, terutama pada fase transisi dari prekursor monosit menjadi osteoklas. Perubahan ekspresi miR-29b-3p juga dapat mempengaruhi keseimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang yang menjadi dasar bone remodeling.

Berbeda dengan itu, miR-324-3p menargetkan sejumlah gen penting, seperti BSP, RUNX2, OCN, dan ALP, yang terlibat langsung dalam diferensiasi osteoblas, pembentukan matriks tulang, dan mineralisasi. Selain berperan dalam jalur pensinyalan Wnt, miR-324-3p juga dapat meningkatkan osteoblastogenesis melalui regulasi SMAD7, sehingga memperkuat pengaruhnya dalam proses osteogenesis.

Sementara itu, miR-550a-3p ditemukan dalam serum wanita pascamenopause dan diajukan sebagai biomarker untuk diagnosis dini osteoporosis. MiRNA ini menargetkan osteokalsin (OCN), protein penting dalam jalur Wnt yang berfungsi dalam mineralisasi

tulang serta aktivitas osteoblas. Keberadaannya dalam sirkulasi darah menunjukkan potensinya sebagai indikator non-invasif dalam pemeriksaan klinis.

Ketiga miRNA ini berperan komplementer dalam mengatur homeostasis tulang: miR-29b-3p lebih terkait dengan osteoklastogenesis, sementara miR-324-3p dan miR-550a-3p lebih dominan dalam osteoblastogenesis. Kombinasi fungsi ini menegaskan pentingnya miRNA sebagai regulator molekuler sekaligus biomarker klinis yang menjanjikan untuk deteksi, diagnosis, dan pengembangan terapi osteoporosis berbasis modulasi miRNA.

3. miR-30a-3p/5p, miR-194-3p/5p, miR-27b-3p/5p, dan miR-34a-3p/5p Penelitian mengenai peran microRNA (miRNA) dalam kesehatan tulang semakin mendapat perhatian karena molekul kecil ini terbukti memiliki pengaruh besar terhadap regulasi gen yang mengendalikan aktivitas sel tulang. Dalam sebuah studi yang dilakukan oleh Zhou et al., analisis miRNA dan *differentially expressed genes* (DEG) dilakukan pada serum wanita pascamenopause dengan tingkat kepadatan mineral tulang (*bone mineral density* atau BMD) yang berbeda.

Dari hasil pemeriksaan, teridentifikasi 34 miRNA yang menampilkan pola ekspresi berbeda. Di antara miRNA tersebut, hsa-miR-30a-3p/5p, hsa-miR-194-3p/5p, hsa-miR-27b-3p/5p, dan hsa-miR-34a-3p/5p ditemukan mengalami penurunan regulasi pada kelompok dengan osteoporosis bila dibandingkan dengan kelompok kontrol yang memiliki BMD lebih baik.

Temuan tersebut mengindikasikan bahwa miRNA tersebut mungkin berperan penting dalam menjaga keseimbangan antara aktivitas osteoblas dan osteoklas. Penurunan ekspresi dapat menyebabkan berkurangnya sinyal yang mendukung kelangsungan hidup osteoklas sekaligus meningkatkan aktivitas osteoblas, sehingga proses remodeling tulang mengalami perubahan signifikan. Dalam konteks ini, miRNA berfungsi sebagai regulator epigenetik yang

mampu mengatur ekspresi gen tertentu yang berhubungan langsung dengan pembentukan dan pemeliharaan tulang.

Lebih jauh, miR-30a diketahui memiliki keterkaitan erat dengan regulasi jalur sinyal yang melibatkan TGFB1 (*Transforming Growth Factor Beta 1*). Jalur ini berperan dalam pengaturan RUNX2, salah satu faktor transkripsi utama yang mengendalikan diferensiasi osteoblas serta pembentukan matriks tulang baru. Ekspresi miR-30a yang berlebihan terbukti menekan TGFB1, yang pada akhirnya berdampak pada regulasi RUNX2. Hal ini menunjukkan adanya keterhubungan kompleks antara miRNA dengan faktor transkripsi yang menentukan arah aktivitas osteoblas.

Selain itu, miR-194, miR-27b, dan miR-34a juga memiliki peran potensial dalam mengatur proses molekuler lain yang mendukung kesehatan tulang. Misalnya, miR-27b berhubungan dengan pengaturan jalur diferensiasi sel mesenkimal menjadi osteoblas, sedangkan miR-34a terlibat dalam pengendalian apoptosis sel tulang dan keseimbangan aktivitas osteoklas. Kombinasi regulasi dari miRNA ini diyakini dapat mempengaruhi kualitas jaringan tulang pada wanita pascamenopause yang rentan terhadap osteoporosis.

Implikasi dari temuan tersebut cukup luas, karena miRNA tidak hanya berfungsi sebagai biomarker yang mencerminkan kondisi metabolisme tulang, tetapi juga berpotensi menjadi target terapeutik baru dalam pengobatan osteoporosis. Dengan memodulasi ekspresi miRNA tertentu, diharapkan proses pembentukan tulang dapat ditingkatkan atau resorpsi tulang dapat ditekan, sehingga risiko fraktur pada pasien dapat dikurangi.

Oleh karena itu, kelompok miRNA seperti miR-30a, miR-194, miR-27b, dan miR-34a tidak hanya memberikan wawasan baru mengenai mekanisme molekuler yang mendasari osteoporosis, tetapi juga membuka peluang pengembangan strategi diagnostik dan terapi berbasis biologi molekuler di masa depan.

4. miR-194

MiR-194 memiliki peran penting dalam menjaga kesehatan tulang, khususnya dalam proses pembentukan tulang baru atau osteogenesis. Pada wanita pascamenopause yang rentan mengalami osteopenia maupun osteoporosis, miR-194 seringkali dikaitkan dengan mekanisme yang membantu diferensiasi osteoblas, yaitu sel yang bertugas membentuk jaringan tulang.

Fungsi utama miR-194 terlihat pada kemampuannya mempengaruhi jalur regulasi gen yang berhubungan dengan pembentukan tulang, terutama keluarga gen SMAD dan faktor transkripsi RUNX2. RUNX2 dikenal sebagai pengatur utama dalam proses diferensiasi osteoblas, sehingga keberadaan miR-194 berkontribusi besar terhadap aktivitas sel tulang yang sehat.

Selain itu, miR-194 juga berperan dalam mengatur jalur pensinyalan penting seperti STAT1 dan Wnt. Jalur Wnt, misalnya, mendukung pembentukan matriks tulang dan menjaga aktivitas osteoblas tetap optimal, sedangkan jalur STAT1 berhubungan dengan mekanisme pengaturan tubuh yang turut mempengaruhi metabolisme tulang. Dengan keterlibatan pada kedua jalur ini, miR-194 membantu menjaga keseimbangan antara pembentukan tulang baru dan pencegahan pengeroposan tulang.

Secara sederhana, miR-194 dapat dipandang sebagai faktor pendukung yang memastikan proses alami pembentukan tulang berlangsung dengan baik. Perannya membantu memperkuat jaringan tulang, menjaga kepadatan mineral tulang, serta mengurangi risiko kerusakan seiring bertambahnya usia.

5. miR-1224-5p

MiR-1224-5p berperan penting dalam menjaga kesehatan tulang, terutama pada kondisi osteoporosis dan penyembuhan fraktur. Pada pasien dengan fraktur akibat kerapuhan tulang, kadar miR-1224-5p dalam plasma cenderung rendah, sehingga mempengaruhi

keseimbangan antara pembentukan tulang baru dan pengeroposan tulang.

Peran miRNA ini terlihat jelas dalam dua proses utama. Di satu sisi, miR-1224-5p mampu memperlambat aktivitas osteoklas yang biasanya dipicu oleh faktor RANKL. Dengan berkurangnya aktivitas osteoklas, laju pengeroposan tulang dapat ditekan. Di sisi lain, miR-1224-5p mendorong diferensiasi osteoblas melalui jalur pensinyalan Rap1 dengan menargetkan gen ADCY2, sehingga pembentukan tulang baru dapat berjalan lebih optimal.

Kadar miR-1224-5p yang meningkat juga terbukti memberi manfaat pada tubuh. Dalam kondisi seperti penuaan atau defisiensi estrogen, peningkatan ekspresi miRNA ini membantu mempercepat penyembuhan fraktur, menjaga kekuatan tulang, serta mengurangi risiko kerusakan lebih lanjut. Dengan cara ini, miR-1224-5p dapat dipandang sebagai pengatur alami yang menjaga keseimbangan antara proses penghancuran dan pembentukan tulang.

Oleh karena itu, keberadaan miR-1224-5p membuka peluang baru dalam pendekatan kesehatan tulang. Selain memberi manfaat langsung bagi proses regenerasi tulang, molekul kecil ini juga dapat dijadikan rujukan dalam strategi pencegahan maupun penanganan osteoporosis, sekaligus mendukung pemeliharaan tulang yang kuat dan sehat sepanjang usia (Jiménez-Ortega, 2024).

Dengan demikian, miRNA tidak hanya berperan dalam mekanisme dasar diferensiasi dan proliferasi osteoblas, tetapi juga memiliki nilai strategis dalam bidang klinis. Studi lebih lanjut mengenai miRNA terkait osteoblas diharapkan dapat memberikan arah baru dalam pengembangan terapi osteoporosis yang lebih efektif sekaligus menyediakan biomarker yang andal untuk deteksi dan pemantauan dini penyakit ini.

miRNA pada Diferensiasi Osteosit

Osteosit merupakan tahap akhir dari diferensiasi osteoblas yang sudah sepenuhnya terjebak dalam matriks tulang termineralisasi. Meskipun

berada dalam keadaan matang, osteosit tetap sangat aktif secara fungsional karena berperan sebagai sensor utama beban mekanis maupun sinyal kimia.

Melalui perannya ini, osteosit mampu mengatur aktivitas remodeling tulang dengan cara berkomunikasi dengan osteoblas dan osteoklas yang berada di permukaan tulang. Tidak hanya itu, osteosit juga berkontribusi dalam proses mineralisasi matriks, serta mengeluarkan molekul-molekul tertentu yang dapat mempengaruhi jaringan lain, seperti otot dan adipose (Jiménez-Ortega, 2024).

Dalam proses diferensiasinya, osteosit mengalami perubahan morfologi yang signifikan. Mereka mengembangkan proyeksi sitoplasma panjang yang memungkinkan interaksi intensif dengan sel-sel tulang di sekitarnya. Perubahan struktural ini juga diiringi dengan pergeseran ekspresi miRNA. Sejumlah miRNA berperan penting dalam mengatur apakah osteoblas akan melanjutkan diferensiasinya menjadi osteosit matang atau tetap berada pada tahap sebelumnya.

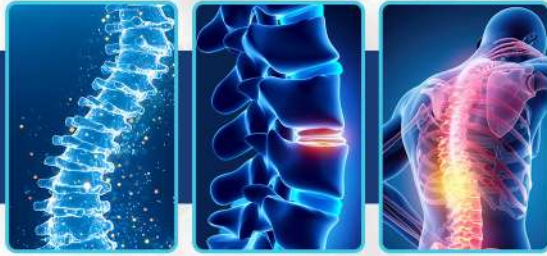
Temuan terbaru menunjukkan bahwa osteosit dapat melepaskan vesikel ekstraseluler yang mengandung miRNA. Vesikel ini kemudian berfungsi sebagai mediator komunikasi antar sel, sehingga mempengaruhi aktivitas sel-sel rangka lain, termasuk sel otot dan jaringan lemak. Hal ini memperlihatkan bahwa peran osteosit tidak terbatas pada lingkup tulang semata, tetapi juga berkaitan dengan regulasi sistemik dalam tubuh.

MiRNA yang terlibat dalam jalur diferensiasi sel tulang dikenal sebagai osteomiR. Mereka berperan dalam proses transisi osteoblas menuju osteosit melalui regulasi gen yang berkaitan dengan diferensiasi tulang. Namun, seiring matangnya sel, ekspresi beberapa miRNA tertentu menurun, sehingga kehilangan fungsinya dalam mengaktifkan atau menghambat proses diferensiasi. Fenomena ini menjadikan miRNA seperti Snord85 dipandang sebagai penanda karakteristik osteosit.

Di sisi lain, terdapat kelompok miRNA yang justru meningkat ekspresinya pada tahap akhir diferensiasi. Contohnya adalah miR-101a, miR-10a, keluarga let-7, serta anggota keluarga miR-30. Kelompok ini

berperan sebagai penanda negatif karena mereka menekan ekspresi gen-gen penting bagi diferensiasi osteoblas, seperti Runx2, Smad1/2, dan CCN3, sehingga memperkuat transisi menuju tahap osteosit yang matang (Jiménez-Ortega, 2024).

Keterlibatan miRNA dalam diferensiasi osteosit masih menjadi bidang yang relatif baru dan belum sepenuhnya dipahami. Meski demikian, bukti yang ada menegaskan bahwa miRNA memainkan peran krusial dalam menjaga keseimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang. Penelitian lanjutan sangat dibutuhkan untuk memperjelas bagaimana mekanisme ini bekerja, serta bagaimana miRNA dapat dimanfaatkan dalam strategi terapi terkait gangguan tulang seperti osteoporosis.



BAB IX

Peran miRNA dalam Osteoporosis dan Arah Terapi Baru

Kontribusi miRNA pada Patogenesis Osteoporosis

Osteoporosis menjadi kondisi yang ditandai oleh penurunan massa tulang, gangguan mikroarsitektur, dan peningkatan risiko fraktur. Proses ini tidak hanya dipengaruhi oleh faktor hormonal, nutrisi, dan lingkungan, tetapi juga oleh regulasi molekuler yang melibatkan microRNA (miRNA). Dimana MiRNA adalah molekul RNA kecil non-koding yang berfungsi mengatur ekspresi gen pada tingkat pascatranskripsi, sehingga mampu mempengaruhi berbagai jalur biologis yang terlibat dalam homeostasis tulang.

Dalam menjaga keseimbangan tulang, diferensiasi osteoblas (pembentuk tulang) dan osteoklas (penghancur tulang) perlu dikontrol dengan ketat. MiRNA berperan sebagai regulator penting dalam kedua proses ini. Beberapa miRNA menekan aktivitas osteoklas sehingga resorpsi tulang berkurang, sedangkan miRNA lain mendukung pembentukan

tulang baru melalui aktivasi jalur osteoblas. Ketidakseimbangan ekspresi miRNA dapat menyebabkan dominasi osteoklas dibandingkan osteoblas, yang pada akhirnya mempercepat pengeroposan tulang.

MiRNA juga berhubungan dengan jalur pensinyalan utama yang menentukan kesehatan tulang, seperti jalur Wnt/ β -catenin, TGF- β , RUNX2, dan SMAD. Misalnya, penurunan ekspresi miRNA tertentu dapat mengganggu aktivasi RUNX2, faktor transkripsi penting bagi diferensiasi osteoblas. Sebaliknya, peningkatan ekspresi miRNA tertentu dapat memperkuat jalur yang merangsang osteoklastogenesis. Akumulasi perubahan ini menyebabkan remodeling tulang menjadi tidak seimbang, dengan kecenderungan tulang lebih cepat mengalami degradasi dibandingkan pembentukan.

Pada wanita pascamenopause, penurunan kadar estrogen terbukti mempengaruhi pola ekspresi miRNA. Kondisi ini berdampak pada peningkatan osteoklastogenesis serta penurunan aktivitas osteoblas. Beberapa miRNA bahkan teridentifikasi berperan dalam respon tubuh terhadap stres oksidatif, inflamasi kronis, dan gangguan metabolisme yang muncul akibat proses penuaan. Hal ini menunjukkan bahwa miRNA berfungsi sebagai penghubung antara faktor lingkungan, kondisi hormonal, dan patogenesis osteoporosis.

Perubahan ekspresi miRNA dalam sirkulasi darah, cairan tubuh, atau jaringan tulang dapat mencerminkan status kesehatan tulang seseorang. Beberapa miRNA spesifik telah ditemukan menurun atau meningkat pada pasien dengan osteopenia maupun osteoporosis. Temuan ini menjadikan miRNA berpotensi digunakan sebagai biomarker diagnostik non-invasif, baik untuk deteksi dini, pemantauan progresi penyakit, maupun evaluasi respons terapi.

Selain sebagai biomarker, miRNA juga dipertimbangkan sebagai target terapi. Modifikasi ekspresi miRNA tertentu dengan pendekatan berbasis mimik (miRNA mimics) atau inhibitor (antagomiR) diharapkan dapat menyeimbangkan kembali aktivitas osteoblas dan osteoklas. Walaupun strategi ini masih dalam tahap pengembangan, peluangnya

sangat menjanjikan karena dapat memberikan terapi yang lebih spesifik dibandingkan pendekatan farmakologis konvensional.

Oleh karena itu, kontribusi miRNA dalam patogenesis osteoporosis terlihat pada berbagai level, mulai dari regulasi diferensiasi sel tulang, keterlibatan dalam jalur sinyal, respon terhadap penuaan, hingga potensinya sebagai biomarker dan target terapi. Pemahaman yang lebih dalam mengenai peran miRNA akan membuka jalan bagi strategi pencegahan, diagnosis, dan pengobatan osteoporosis yang lebih efektif dan personal.

Dampak Terapi Ekspresi miRNA

Terapi berbasis miRNA berkembang dari pemahaman bahwa molekul kecil ini memiliki peran penting dalam mengatur ekspresi gen yang secara langsung mempengaruhi diferensiasi dan aktivitas sel tulang. Dalam kondisi normal, keseimbangan antara pembentukan tulang oleh osteoblas dan resorpsi tulang oleh osteoklas dijaga dengan ketat. Namun, perubahan pola ekspresi miRNA dapat mengganggu keseimbangan tersebut.

Misalnya, peningkatan miRNA tertentu dapat merangsang osteoklastogenesis secara berlebihan, sedangkan penurunan miRNA lain dapat melemahkan aktivitas osteoblas. Ketidakseimbangan ini akhirnya berkontribusi pada proses pengeroposan tulang. Oleh sebab itu, mengatur kembali ekspresi miRNA dengan pendekatan terapeutik dipandang sebagai strategi inovatif untuk menormalkan remodeling tulang serta mencegah kerusakan yang lebih parah.

Secara garis besar, terdapat dua pendekatan utama dalam intervensi terapi berbasis miRNA, antara lain ialah:

1. miRNA mimics

Pendekatan ini dirancang untuk meningkatkan kembali ekspresi miRNA yang menurun pada kondisi patologis. Dengan memperkuat ekspresi miRNA protektif, fungsi fisiologis tulang dapat dipulihkan. Misalnya, miRNA yang mendukung diferensiasi osteoblas dapat ditingkatkan kembali melalui pemberian miRNA mimics,

sehingga pembentukan tulang baru lebih optimal. Beberapa miRNA juga memiliki peran dalam menekan aktivitas osteoklas, sehingga peningkatan ekspresi miRNA tersebut dapat membantu menyeimbangkan proses remodeling tulang.

2. miRNA inhibitors (antagomiR)

Sebaliknya, jika ada miRNA yang diekspresikan secara berlebihan hingga merugikan kesehatan tulang, terapi dengan miRNA inhibitors atau antagomiR digunakan untuk menekan ekspresi berlebih tersebut. Pendekatan ini bertujuan menghambat miRNA yang berperan dalam merangsang osteoklastogenesis atau mempercepat resorpsi tulang. Dengan menurunkan aktivitas miRNA yang merugikan, laju pengeroposan tulang dapat ditekan dan integritas jaringan tulang lebih terjaga.

Kedua strategi ini, baik dengan meningkatkan miRNA protektif maupun menekan miRNA yang merugikan, diarahkan untuk memulihkan keseimbangan alami antara osteoblas dan osteoklas. Melalui pengendalian ekspresi gen yang lebih presisi, terapi berbasis miRNA diharapkan tidak hanya menjaga kepadatan mineral tulang, tetapi juga memperbaiki kualitas tulang dalam jangka panjang. Dengan demikian, intervensi ini berpotensi menjadi salah satu inovasi penting dalam pencegahan dan penatalaksanaan osteoporosis maupun fraktur akibat kerapuhan tulang.

Intervensi pada ekspresi miRNA tersebut dapat memberikan dampak langsung terhadap kesehatan tulang. Pada satu sisi, peningkatan ekspresi miRNA tertentu memperkuat aktivitas osteoblas, sehingga pembentukan tulang baru lebih optimal. Di sisi lain, penekanan terhadap miRNA pro-osteoklastik mampu mengurangi laju resorpsi tulang. Sinergi dari kedua mekanisme ini membantu menjaga kepadatan mineral tulang dan menurunkan risiko fraktur.

Selain menjaga kepadatan tulang, terapi ekspresi miRNA juga memberikan harapan dalam mempercepat penyembuhan fraktur. Beberapa miRNA terbukti berperan dalam pembentukan kalus dan proses regenerasi tulang. Dengan memodulasi ekspresinya, proses penyembuhan

dapat berlangsung lebih cepat dan kualitas tulang yang terbentuk menjadi lebih baik. Hal ini sangat bermanfaat bagi pasien osteoporosis yang umumnya mengalami penyembuhan fraktur lebih lambat dibandingkan individu sehat.

Walaupun hasil awal terapi berbasis miRNA menunjukkan prospek yang menjanjikan, penerapannya di klinik masih menghadapi berbagai tantangan. Masalah utama meliputi cara penghantaran molekul miRNA yang efektif ke jaringan target, pencegahan degradasi oleh enzim tubuh, serta meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan akibat regulasi gen yang bersifat luas. Untuk itu, pengembangan sistem penghantaran berbasis nanopartikel, vesikel ekstraseluler, maupun biomaterial lain terus diteliti agar terapi ini semakin aman dan efisien.

Dari hal tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa terapi ekspresi miRNA berpotensi besar menjadi pendekatan baru dalam pencegahan dan penanganan osteoporosis. Dengan menyeimbangkan aktivitas osteoblas dan osteoklas, serta mempercepat penyembuhan fraktur, strategi ini dapat melengkapi bahkan meningkatkan efektivitas terapi farmakologis yang sudah ada. Namun, keberhasilan implementasi klinis masih bergantung pada inovasi teknologi penghantaran dan penelitian lanjutan untuk memastikan keamanan serta keberlanjutan manfaatnya.

Biomaterial dan Modulasi Ekspresi miRNA

Kemajuan teknologi biomedis telah memperluas cakupan terapi berbasis miRNA, tidak hanya melalui pendekatan molekuler murni, tetapi juga melalui pemanfaatan biomaterial sebagai sistem penghantaran. Biomaterial berperan penting dalam memastikan molekul miRNA mencapai target jaringan tulang dengan stabil, aman, dan efektif. Hal ini diperlukan karena molekul miRNA mudah terdegradasi oleh enzim dalam tubuh dan seringkali mengalami hambatan dalam menembus membran sel.

Biomaterial dirancang untuk berfungsi sebagai *carrier* atau pembawa yang melindungi miRNA dari degradasi, sekaligus memfasilitasi penghantaran ke sel target seperti osteoblas atau osteoklas. Perkembangan

terapi berbasis miRNA tidak dapat dipisahkan dari peran biomaterial sebagai sistem penghantaran yang aman, stabil, dan efisien. Biomaterial ini dikembangkan untuk melindungi miRNA dari degradasi enzimatik, meningkatkan bioavailabilitas, serta memastikan molekul tersebut mencapai target jaringan tulang dengan tepat.

Beberapa jenis biomaterial yang banyak diteliti, diantaranya yaitu:

1. Nanopartikel polimer

Nanopartikel berbasis polimer, seperti PLGA (*poly lactic-co-glycolic acid*), kitosan, dan polietilenimina (PEI), telah digunakan secara luas karena kemampuannya dalam mengenkapsulasi miRNA. Sistem ini mampu menjaga stabilitas miRNA di dalam sirkulasi tubuh sekaligus memfasilitasi penetrasi ke dalam sel target.

PLGA, misalnya, dikenal bersifat biodegradable dan biokompatibel, sehingga aman digunakan dalam aplikasi klinis. Sementara itu, kitosan memiliki muatan positif yang dapat berikatan dengan miRNA bermuatan negatif, membentuk kompleks yang lebih stabil. Polietilenimina, dengan struktur kationiknya, mendukung efisiensi transfeksi tinggi, meskipun penggunaannya perlu dikombinasikan dengan modifikasi lain untuk menurunkan potensi toksisitas.

2. Nanopartikel anorganik

Selain polimer, nanopartikel berbasis anorganik juga mendapat perhatian besar. Hidroksiapatit, mineral utama penyusun tulang, memiliki sifat osteokonduktif sehingga tidak hanya menjadi pembawa miRNA, tetapi juga mendukung regenerasi tulang secara langsung. Integrasi miRNA dengan hidroksiapatit memungkinkan penghantaran yang terarah ke jaringan tulang, karena bahan ini mudah berintegrasi dengan matriks tulang alami.

Sementara itu, silika mesopori digunakan karena memiliki pori-pori berukuran nanometer yang mampu menampung molekul miRNA dalam jumlah besar. Selain berperan sebagai pembawa, silika

mesopori juga dapat dimodifikasi permukaannya agar lebih selektif terhadap sel target, meningkatkan efisiensi terapi.

3. Hidrogel berbasis kolagen atau gelatin

Jenis biomaterial berikutnya adalah hidrogel, terutama yang berbasis kolagen atau gelatin. Hidrogel memiliki kemampuan unik dalam mempertahankan kelembaban serta memberikan lingkungan tiga dimensi yang menyerupai matriks ekstraseluler alami.

Dalam konteks terapi miRNA, hidrogel memungkinkan pelepasan molekul secara perlahan (*Sustained release*), sehingga miRNA dapat bekerja dalam jangka waktu yang lebih panjang. Sistem ini sangat bermanfaat untuk area tulang yang mengalami kerusakan atau fraktur, karena pelepasan bertahap mendukung proses regenerasi tulang yang berlangsung dalam periode lama.

4. Vesikel ekstraseluler buatan

Selain nanopartikel dan hidrogel, vesikel ekstraseluler buatan (*exosome-mimic vesicles*) juga menjadi inovasi penting. Vesikel ini dirancang untuk meniru cara kerja eksosom alami yang digunakan sel dalam berkomunikasi. Dengan meniru sistem biologis tersebut, vesikel buatan memiliki biokompatibilitas tinggi dan risiko rendah terhadap respon imun tubuh.

Selain itu, vesikel ini mampu mengirimkan muatan miRNA secara spesifik ke sel target melalui mekanisme pengenalan reseptor, sehingga efisiensi terapi meningkat. Keunggulan lain adalah fleksibilitas dalam rekayasa struktur vesikel, yang memungkinkan penyesuaian sesuai kebutuhan terapi tertentu.

Keempat jenis biomaterial tersebut menawarkan keunggulan masing-masing dalam mendukung terapi berbasis miRNA. Kombinasi antara stabilitas, biokompatibilitas, dan kemampuan regeneratif menjadi kunci keberhasilan sistem penghantaran ini. Seiring dengan perkembangan riset, penggunaan biomaterial tidak hanya akan meningkatkan efektivitas modulasi ekspresi miRNA, tetapi juga membuka peluang untuk aplikasi

klinis yang lebih luas pada penyakit tulang, termasuk osteoporosis dan gangguan penyembuhan fraktur.

Integrasi biomaterial dengan miRNA memberikan peluang untuk modulasi ekspresi gen yang lebih tepat sasaran. Beberapa strategi yang digunakan meliputi:

1. Penghantaran miRNA mimics melalui nanopartikel, untuk meningkatkan ekspresi miRNA yang mendukung osteogenesis. Misalnya, miR-29b yang diketahui mendorong diferensiasi osteoblas dapat ditingkatkan melalui sistem berbasis hidrogel.
2. Penghantaran miRNA inhibitors (antagomiR) menggunakan pembawa anorganik, untuk menekan ekspresi miRNA yang mempercepat osteoklastogenesis. Misalnya, miR-214 yang berhubungan dengan peningkatan resorpsi tulang dapat dihambat dengan nanopartikel hidroksiapatit.
3. Sistem pelepasan lokal di area fraktur, sehingga modulasi ekspresi miRNA lebih terfokus pada area tulang yang membutuhkan regenerasi, tanpa menimbulkan efek sistemik yang berlebihan.

Penggunaan biomaterial dalam modulasi ekspresi miRNA membuka peluang besar bagi terapi osteoporosis maupun percepatan penyembuhan fraktur. Pendekatan ini tidak hanya mengoptimalkan stabilitas dan efektivitas terapi miRNA, tetapi juga memberikan manfaat tambahan berupa dukungan regenerasi tulang melalui sifat osteokonduktif biomaterial itu sendiri. Meski demikian, tantangan masih ada, terutama dalam memastikan keamanan jangka panjang, konsistensi pelepasan, serta biaya produksi yang efisien untuk aplikasi klinis.

Prospek miRNA sebagai Target Terapi Osteoporosis

Perkembangan ilmu biologi molekuler telah membuka wawasan baru dalam memahami mekanisme dasar osteoporosis, salah satunya melalui kajian mengenai microRNA (miRNA). Molekul kecil non-koding RNA ini berperan penting dalam mengatur ekspresi gen yang berkaitan dengan metabolisme tulang, khususnya diferensiasi osteoblas, osteoklas, dan

osteosit. Ketidakseimbangan dalam pola ekspresinya dapat mengganggu proses remodeling tulang, sehingga memicu terjadinya osteoporosis. Atas dasar itu, miRNA semakin mendapat perhatian sebagai target terapi inovatif untuk memulihkan keseimbangan tulang yang terganggu.

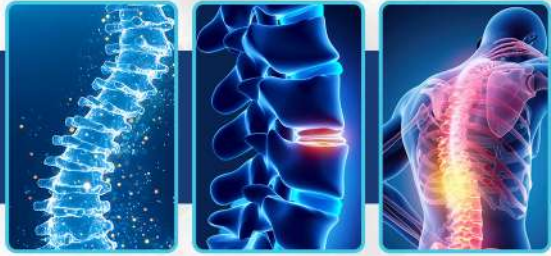
Keunggulan miRNA terletak pada kemampuannya mengendalikan banyak gen sekaligus dalam satu jalur pensinyalan, sehingga pengaruhnya terhadap proses biologis sangat luas. Beberapa miRNA berperan mendukung aktivitas osteoblas guna memperkuat pembentukan tulang baru, sementara miRNA lain menekan osteoklastogenesis untuk mengurangi resorpsi tulang. Dengan memodulasi ekspresinya, baik melalui peningkatan miRNA protektif maupun penekanan miRNA yang merugikan, terapi ini berpotensi menormalkan kembali proses remodeling tulang pada pasien osteoporosis.

Untuk meningkatkan efektivitas penghantaran, penelitian terbaru mengintegrasikan terapi miRNA dengan teknologi biomaterial. Beberapa sistem penghantaran yang banyak diteliti mencakup nanopartikel polimer, nanopartikel anorganik berbasis hidroksiapatit, hidrogel berbasis kolagen atau gelatin, hingga vesikel ekstraseluler buatan yang meniru mekanisme komunikasi alami sel. Teknologi ini berfungsi melindungi miRNA dari degradasi, meningkatkan bioavailabilitas, serta mengarahkan molekul terapeutik secara tepat ke jaringan tulang. Pendekatan ini tidak hanya meningkatkan efisiensi terapi, tetapi juga meminimalkan efek samping imunologis.

Potensi klinis terapi berbasis miRNA sangat luas. Selain berperan dalam pencegahan pengeroposan tulang pada individu berisiko tinggi, terapi ini juga menjanjikan manfaat besar dalam mempercepat penyembuhan fraktur, memperbaiki kualitas kalus, dan menekan risiko komplikasi akibat kerapuhan tulang. Dengan sifatnya yang mampu memodulasi berbagai jalur pensinyalan secara bersamaan, terapi ini bahkan dapat dikombinasikan dengan pendekatan lain seperti obat antiresorptif, agen anabolik, maupun suplementasi nutrasetika, sehingga menghasilkan efek sinergis.

Meskipun prospeknya menjanjikan, penerapan klinis terapi miRNA masih menghadapi sejumlah tantangan. Hambatan utama meliputi masalah stabilitas miRNA dalam sirkulasi tubuh, risiko efek samping akibat regulasi gen yang terlalu luas, serta biaya produksi yang relatif tinggi. Selain itu, diperlukan penelitian klinis berskala besar untuk memastikan keamanan, efektivitas, dan protokol standar penggunaannya. Upaya pengembangan sistem penghantaran berbasis nanopartikel, hidrogel, dan vesikel ekstraseluler terus dilakukan untuk menjawab keterbatasan ini.

Secara keseluruhan, miRNA memiliki prospek besar sebagai target terapi inovatif untuk osteoporosis. Perannya sebagai regulator epigenetik membuka jalan baru dalam menyeimbangkan kembali proses remodeling tulang yang terganggu. Dengan dukungan riset biomaterial serta kajian klinis lebih lanjut, terapi berbasis miRNA berpotensi menjadi bagian penting dalam strategi pengelolaan osteoporosis di masa depan, baik sebagai terapi mandiri maupun pelengkap terapi konvensional.



BAB X

Mikrobiota sebagai Regulator Ekspresi miRNA dalam Osteoporosis

Interaksi Mikrobiota dan miRNA pada Homeostasis Tulang

Mikrobiota usus memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis tulang melalui mekanisme yang melibatkan regulasi ekspresi microRNA (miRNA). Molekul kecil ini berfungsi sebagai pengatur genetik yang mempengaruhi aktivitas osteoblas, osteoklas, dan osteosit dalam proses remodeling tulang. Produk metabolik mikrobiota, seperti *short-chain fatty acids* (SCFA), enzim pencernaan, serta vesikel ekstraseluler, dapat memodulasi jalur pensinyalan yang mengatur ekspresi miRNA, sehingga keseimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang tetap terjaga.

Pada kondisi mikrobiota yang seimbang, ekspresi miRNA pro-osteoblastik, seperti miR-29 dan miR-194, cenderung meningkat sehingga diferensiasi osteoblas berjalan optimal dan pembentukan matriks tulang baru lebih terjaga. Sedangkan, aktivitas miRNA pro-osteoklastik, seperti miR-223 dan miR-148a, ditekan, sehingga resorpsi tulang dapat

diminimalkan. Regulasi ini tidak hanya berpengaruh pada metabolisme mineral, tetapi juga pada fungsi osteosit sebagai sensor mekanis dan kimia yang mengkoordinasikan aktivitas tulang secara keseluruhan.

Namun, ketika terjadi disbiosis atau ketidakseimbangan mikrobiota, ekspresi miRNA juga terganggu. Kondisi ini dapat memicu peningkatan miRNA yang mendorong osteoklastogenesis serta menekan miRNA yang mendukung osteogenesis. Akibatnya, aktivitas osteoklas lebih dominan dibandingkan osteoblas, remodeling tulang menjadi tidak seimbang, dan kepadatan mineral tulang menurun lebih cepat. Dalam jangka panjang, keadaan tersebut memperbesar risiko terjadinya osteoporosis dan fraktur akibat tulang rapuh.

Pemahaman mengenai interaksi mikrobiota dan miRNA membuka peluang besar bagi pengembangan terapi baru. Pendekatan berbasis probiotik, prebiotik, maupun sinbiotik berpotensi menjaga keseimbangan mikrobiota sekaligus mempengaruhi ekspresi miRNA yang protektif terhadap tulang. Integrasi intervensi ini dengan terapi farmakologis maupun terapi berbasis miRNA dapat menghasilkan strategi pencegahan dan pengobatan osteoporosis yang lebih efektif serta komprehensif.

Modulasi miRNA oleh Mikrobiota pada Osteoklas dan Osteoblas

Mikrobiota usus berperan sebagai regulator penting dalam modulasi ekspresi microRNA (miRNA) yang mempengaruhi aktivitas osteoklas dan osteoblas. Kedua jenis sel ini merupakan aktor utama dalam proses remodeling tulang, di mana keseimbangan antara pembentukan tulang baru oleh osteoblas dan resorpsi tulang oleh osteoklas menentukan kekuatan serta kepadatan tulang. Gangguan dalam ekspresi miRNA yang dipicu oleh perubahan mikrobiota dapat menggeser keseimbangan ini, sehingga berkontribusi pada terjadinya osteopenia maupun osteoporosis.

Pada osteoblas, mikrobiota mendorong peningkatan ekspresi miRNA yang bersifat pro-osteogenik. Misalnya, miR-29 dan miR-194 diketahui mendukung diferensiasi osteoblas dengan menargetkan gen-

gen penghambat osteogenesis serta mengaktifkan jalur pensinyalan seperti Wnt/ β -catenin dan SMAD. Metabolit mikrobiota, terutama *short-chain fatty acids* (SCFA) seperti butirat dan propionat, terbukti mampu mempengaruhi regulasi epigenetik yang mendukung ekspresi miRNA ini, sehingga proses pembentukan matriks tulang lebih optimal. Dengan demikian, keberadaan mikrobiota yang seimbang berkontribusi pada peningkatan aktivitas osteoblas sekaligus memperkuat struktur tulang.

Sebaliknya, pada osteoklas, mikrobiota berperan dalam menekan ekspresi miRNA yang bersifat pro-resorptif. Beberapa miRNA, seperti miR-148a, miR-223, dan miR-21, diketahui dapat meningkatkan osteoklastogenesis dengan menstimulasi jalur pensinyalan RANK/RANKL/OPG. Kondisi disbiosis usus dapat memicu peningkatan ekspresi miRNA ini, sehingga aktivitas osteoklas menjadi berlebihan dan resorpsi tulang berlangsung lebih cepat.

Namun, ketika mikrobiota berada dalam keadaan seimbang, metabolit seperti SCFA justru menghambat ekspresi miRNA pro-osteoklastik melalui penekanan faktor transkripsi NFATc1 dan TRAF6. Dampaknya, laju resorpsi tulang berkurang dan risiko pengeroposan tulang dapat ditekan.

Dengan kata lain, mikrobiota berfungsi sebagai “saklar genetik” melalui modulasi miRNA yang bekerja berbeda pada osteoblas dan osteoklas. Pada osteoblas, mikrobiota memperkuat jalur diferensiasi untuk pembentukan tulang, sedangkan pada osteoklas, mikrobiota menekan jalur yang memicu resorpsi tulang. Pemahaman ini memperjelas bahwa menjaga kesehatan mikrobiota melalui nutrisi seimbang, probiotik, dan prebiotik bukan hanya bermanfaat bagi pencernaan, tetapi juga memiliki implikasi langsung terhadap pencegahan osteoporosis.

Potensi Probiotik dan Prebiotik dalam Mengatur Ekspresi miRNA

Peran probiotik dan prebiotik dalam kesehatan tubuh tidak lagi terbatas pada fungsi pencernaan semata, tetapi juga meluas hingga pada pengaturan ekspresi microRNA (miRNA) yang berhubungan dengan metabolisme

tulang. Hal ini penting karena miRNA memiliki fungsi sebagai pengendali utama diferensiasi osteoblas, aktivitas osteoklas, serta keseimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang. Oleh karena itu, modulasi miRNA oleh mikrobiota yang dipengaruhi probiotik dan prebiotik membuka peluang besar untuk strategi pencegahan maupun pengelolaan osteoporosis.

Probiotik, seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, menghasilkan metabolit aktif berupa *short-chain fatty acids* (SCFA) seperti asetat, propionat, dan butirat. Metabolit ini tidak hanya mendukung kesehatan usus, tetapi juga bertindak sebagai regulator epigenetik yang mempengaruhi ekspresi gen dan miRNA terkait tulang. SCFA dapat meningkatkan ekspresi miRNA pro-osteogenik, misalnya miR-29 dan miR-194, yang berperan dalam mendorong diferensiasi osteoblas dan pembentukan jaringan tulang baru.

Di sisi lain, probiotik juga dapat menekan ekspresi miRNA pro-osteoklastik, seperti miR-148a atau miR-223, sehingga aktivitas resorpsi tulang berkurang. Dampak akhirnya adalah meningkatnya kepadatan tulang serta menurunnya risiko pengeroposan. Prebiotik, seperti inulin, fruktooligosakarida (FOS), dan galaktooligosakarida (GOS), mendukung pertumbuhan bakteri baik di usus yang menjadi produsen utama SCFA.

Dengan memperkaya jumlah probiotik alami, prebiotik secara tidak langsung meningkatkan kestabilan pola ekspresi miRNA yang terkait dengan metabolisme tulang. Selain itu, prebiotik membantu menjaga integritas barrier usus, mengurangi inflamasi sistemik, serta mencegah peningkatan ekspresi miRNA yang merangsang osteoklastogenesis.

Interaksi antara probiotik dan prebiotik atau yang dikenal dengan sinbiotik memberikan efek sinergis yang lebih kuat. Kombinasi keduanya tidak hanya memperbaiki keseimbangan mikrobiota usus, tetapi juga lebih efektif dalam menstabilkan regulasi miRNA. Hal ini mendukung pembentukan tulang baru, menurunkan laju resorpsi, serta mempercepat penyembuhan tulang setelah fraktur.

Secara keseluruhan, probiotik dan prebiotik berpotensi besar sebagai pendekatan nutrasetika inovatif yang ramah, aman, dan berkelanjutan

dalam menjaga kesehatan tulang. Melalui pengaturan ekspresi miRNA, keduanya mampu memberikan kontribusi nyata dalam mencegah osteoporosis, meningkatkan regenerasi tulang, serta memperkuat kerangka tubuh seiring bertambahnya usia.

Kombinasi Terapi miRNA dan Modulasi Microbiota

Pendekatan terapi osteoporosis modern semakin diarahkan pada strategi yang bersifat integratif, yaitu dengan menggabungkan terapi berbasis miRNA dan modulasi mikrobiota usus. Keduanya memiliki titik temu pada mekanisme regulasi diferensiasi sel tulang dan keseimbangan remodeling tulang, sehingga bila dikombinasikan dapat menghasilkan efek sinergis yang lebih kuat dibandingkan bila diterapkan secara terpisah.

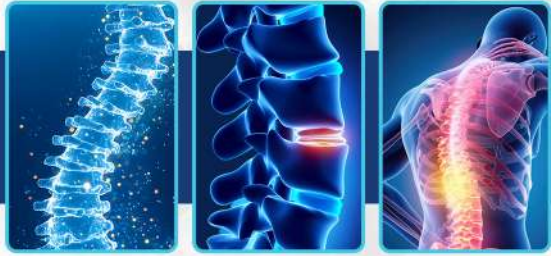
Terapi berbasis miRNA berfokus pada pemulihan keseimbangan ekspresi gen yang mengatur aktivitas osteoblas dan osteoklas. miRNA mimics digunakan untuk meningkatkan ekspresi miRNA pro-osteogenik yang mendorong pembentukan tulang baru, sedangkan miRNA inhibitors (antagomiR) ditujukan untuk menekan miRNA pro-osteoklastik yang mempercepat resorpsi tulang. Dengan cara ini, keseimbangan alami antara pembentukan dan penguraian tulang dapat dikembalikan.

Di sisi lain, modulasi mikrobiota melalui probiotik, prebiotik, maupun sinbiotik berperan sebagai pendukung penting yang bekerja dari jalur metabolik dan imunologis. Mikrobiota menghasilkan metabolit seperti *short-chain fatty acids* (SCFA) yang dapat mempengaruhi ekspresi miRNA secara epigenetik, baik dengan meningkatkan miRNA yang mendukung osteogenesis maupun menurunkan miRNA yang terkait dengan osteoklastogenesis. Selain itu, mikrobiota juga memperkuat fungsi penghalang usus, menekan inflamasi sistemik, dan memperbaiki penyerapan mineral penting bagi kesehatan tulang.

Kombinasi kedua pendekatan ini menciptakan lingkaran positif: terapi miRNA secara langsung mengatur ekspresi gen dalam sel tulang, sementara modulasi mikrobiota memperkuat kondisi sistemik yang mendukung kestabilan regulasi miRNA tersebut. Integrasi keduanya

berpotensi mempercepat penyembuhan fraktur, meningkatkan kepadatan mineral tulang, serta memberikan perlindungan jangka panjang terhadap osteoporosis yang berkaitan dengan penuaan maupun defisiensi hormon.

Dengan demikian, sinergi antara terapi miRNA dan modulasi mikrobiota dapat dipandang sebagai paradigma baru dalam manajemen osteoporosis. Pendekatan ini bukan hanya menargetkan sel tulang secara langsung, tetapi juga mengoptimalkan lingkungan biologis yang mempengaruhi kesehatan tulang secara keseluruhan.



Daftar Pustaka

- Afzaal, Muhammad, dkk. “Mikrobiota Usus Manusia dalam Kesehatan dan Penyakit: Mengungkap Hubungannya”. *Frontiers in Microbiology*, 2022.
- Bachtiar, Muthia Mutmainnah. 2023. “Uji Simulasi Molekular Doking Ekstrak *Chlorella Vulgaris* Terhadap Marker Osteogenik yang Mempengaruhi Osseointegrasi= Molecular Docking Analysis of *Chlorella Vulgaris* Extract on Osteogenic Markers Affecting Osseointegration”. Diss. Universitas Hasanuddin.
- Barnsley, J, dkk. “Patofisiologi dan Pengobatan Osteoporosis: Tantangan Bagi Praktik Klinis Pada Orang Lanjut Usia”. *Penelitian Klinis dan Eksperimental Penuaan*, 33: 759—773. 2021.
- Bhardwaj, Asha, dkk. “Osteomikrobiologi: Hubungannya antara Tulang dan serangga”. *Fronriers in Microbiology*, 12: 1—22. 2022.
- Harsa, I. Made Subhawa. 2025. *Fisiologi Pencernaan dan Mikrobiota Usus*. Sukabumi: CV Jejak (Jejak Publisher).
- Hidayah, Nurul dan Kasiati. “Edukasi Osteoporosis dan Penanganannya Serta Pemeriksaan Kesehatan, Pada Lansia Rw 4 dan Rw 5 di Desa Sumberporong Kecamatan Lawang Kabupaten Malang”. *Jurnal Media Abdimas*, 2(2): 28—37. 2024.

- Hou, dkk. “Microbiota in Health and Diseases”. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022.
- Humaryanto dan Ahmad Syauly. “Gambaran Indeks Massa Tubuh dan Densitas Massa Tulang sebagai Faktor Risiko Osteoporosis pada Wanita”. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 30(3): 218—222. 2019.
- Jiménez-Ortega, Rogelio F., Alejandra I. Ortega-Meléndez, Nelly Patiño, Berenice Rivera-Paredes, Alberto Hidalgo-Bravo, and Rafael Velázquez-Cruz. “The Involvement of microRNAs in Bone Remodeling Signaling Pathways and Their Role in the Development of Osteoporosis”. *Biology*, 13(7): 505. 2024.
- Komariah, Maria, dkk. “Literature Review Terkait Manfaat Terapi Akupresur dalam Mengatasi Berbagai Masalah Kesehatan”. *Jurnal Medika Hutama*, 2(04): 1—5. 2021.
- Mahyudin, Ferdiansyah. 2018. *Graf Tulang dan Material Pengganti Tulang (Karakteristik dan Strategi Aplikasi Klinis)*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Martinitis, Massimo De, dkk. “Osteoporosis: Terapi Saat ini dan yang Muncul yang Ditunjukkan untuk Titik Pemeriksaan Imunologi”. *Kimia Medis terkini*, 27(37): 6356—6372. 2020.
- Mulyono, Agus. “Gabungan Metode Gray Level Co-Occurrence Matrix dan Gray Level Run Length Matrix pada Analisis Citra Radiografi Dental Panoramic untuk Deteksi Dini Osteoporosis”. *ORBITA: Jurnal Kajian, Inovasi dan Aplikasi Pendidikan Fisika*, 8(1): 134—138. 2022.
- Mustafa, Pinton Setya. “Pertumbuhan dan Perkembangan Otot, Tendon, Ligamen, Tulang, Sendi, Axis dalam Gerak serta Upaya untuk Pengoptimalan Kualitas Gerak pada Peserta Didik: Sebuah Tinjauan”. *Medika: Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 3(2): 1—14. 2023.
- Nugroho, Juni Jekti. 2015. “Analisis Rasio Osteoblas Dan Osteoklas Pada Resorpsi Tulang Periapikal Tikus Wistar Berdasarkan Konsentrasi

dan Lama Induksi Bakteri *Fusobacterium Nucleatum*. Disertasi Kedokteran Pascasarjana Unuversitas Hasanuddin Makassar.

Pandey, Suresh. “Osteoarthritis: Tinjauan Etipatologi, Diagnosis, dan Penatalaksanaan”. *Jurnal Fakultas Ilmu Kedokteran-Nepal*, 16(2): 112—118. 2020.

Prabowo, Nurhasan Agung, Tonang Dwi Ardyanto, dan Risalina Myrta. 2024. “Terapi Moringa Pada Osteoporosis”. Penerbit Tahta Media.

Rusydan, Azka Muhammad dan Nanda Tsalasani Zulfaidah. “Peptida Bioaktif: Menjelajahi Potensi dan Tantangan Menuju Pangan Masa Depan”. *Jurnal Farmasi SYIFA*, 2(2): 56—67. 2024.

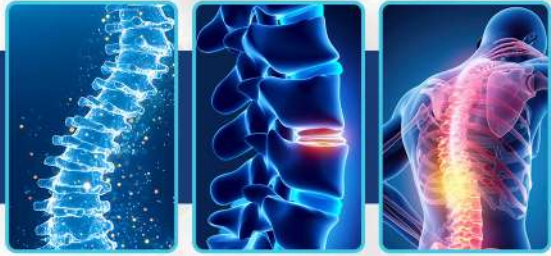
Seely, Kevin D, dkk. “The Human Gut Microbiota: A Key Mediator of Osteoporosis and Osteogenesis”. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17): 9452. 2021.

Setyorini, Ayu, dkk. “Pencegahan Osteoporosis dengan Suplementasi Kalsium dan Vitamin D pada Penggunaan Kortikosteroid Jangka Panjang”. *Sari Pediatri*, 11(1): 32—8. 2016.

Tandra, Hans. 2009. *Segala Sesuatu yang Harus Anda Ketahui Tentang Osteoporosis: Mengenal, Mengatasi, dan Mencegah Tulang Keropos*. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.

Yousf, Hamid, dkk. “Probiotik dan Kesehatan Tulang: Dibutuhkan GUTS untuk Meningkatkan Kepadatan Tulang. *Jurnal Internasional Imunoterapi dan Penelitian Kanker*, 1(1): 018—022. 2015.

Zaki, Achmad. 2020. *Buku Saku Osteoporosis*. Ciputat: Cv Harisma Jaya Mandiri.



Profil Penulis



Dr. Wiwik Rositawati, M.Si, Apt merupakan seorang profesional di bidang farmasi klinik yang memiliki pengalaman komprehensif dalam manajemen dan *quality assurance* laboratorium klinik serta riset dan pengembangan produk diagnostik laboratorium.

Ia menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi di Universitas Padjadjaran Bandung pada tahun 1991 dan dilanjutkan dengan profesi Apoteker di tahun 1996. Ketertarikannya di bidang farmasi klinik membuatnya melanjutkan pendidikan Magister Biomedis di Universitas Hasanuddin Makassar di tahun 2006 dan dengan semangat yang terus untuk belajar membawanya melanjutkan pendidikan doktoralnya di bidang Biomedis di Universitas Hasanuddin Makassar dan diselesaikan pada tahun 2013.

Perjalanan karier dimulai pada tahun 1997 di PT. Prodia Widyahusada Tbk dengan peran yang cukup beragam sehingga dapat memperkaya pengalamannya, diawali sebagai *Clinical Trial Unit Operation Manager*, kemudian *Research Support Assistant Manager* dan dalam berapa tahun kemudian dipercaya menjadi *Research Support Manager*. Untuk memperkaya pengalamannya Wiwik mendapatkan peran berbeda menjadi *Prodia National Referral Laboratory Head* selama 6 tahun, dan terakhir

diberi peran yang lebih luas lagi menjadi *Technical Quality Assurance Manager*.

Beberapa karya ilmiah berhasil dipublikasikan dalam jurnal bereputasi internasional, antara lain:

1. *Bone density and calcium intakes in postmenopausal*, Journal Bone. 2009; 44; S99–S120.
2. *Reference Interval for Hematology Parameters of School Age Children*, APFCB, 2013.
3. *Elevated plasma 8-isoprostane and Matrix Gla Protein (MGP) were Associated with Cardiovascular Calcification Index (CCI) in Chronic Kidney Disease*, APFCB, 2013.
4. *Role of 8-Isoprostane, Matrix Gla Protein (MGP) and Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) in Vascular Calcification with Chronic Kidney Disease* - Research Article – *Indones Biomed J.* 2013; 5(2): 129-36

Pengalaman yang beragam di bidang farmasi klinik menjadikan Wiwik salah seorang yang expert di bidang manajemen dan quality assurance laboratorium klinik serta riset dan pengembangan produk diagnostik laboratorium.



Claudia Jane Setianita, S.Si merupakan profesional di bidang kesehatan kerja yang saat ini bekerja di Prodia Occupational Health Indonesia sejak tahun 2020. Ia berkarier di *Department Occupational Health Business Development* pada bagian *Business Development* dengan tanggung jawab dalam pengembangan layanan dan kemitraan di bidang kesehatan kerja dan Kedokteran Okupasi.

Claudia memperoleh gelar sarjana (S1) dari Universitas Surya, Fakultas Biologi, pada Program Studi Bioteknologi. Latar belakang pendidikannya menjadi dasar bagi ketertarikannya terhadap penelitian yang berhubungan dengan interaksi antara faktor biologis dan lingkungan. Saat ini, ia melanjutkan pendidikan magister (S2) di Universitas Padjadjaran, Fakultas Farmasi Klinik.

Dalam studi pascasarjannya, Claudia melakukan penelitian mengenai hubungan antara faktor lingkungan, karakteristik manusia, dan pola konsumsi nutrisi terhadap akumulasi logam berat dalam tubuh manusia. Harapannya penelitian ini dapat memberikan kontribusi ilmiah terhadap upaya pencegahan dampak toksik logam berat pada masyarakat di sekitar kawasan industri informal.

Dengan pengalaman profesional di bidang *Occupational Health* dan latar belakang akademik di bidang farmasi dan kesehatan, Claudia berkomitmen untuk terus berkontribusi dalam pengembangan riset dan implementasi kebijakan kesehatan lingkungan dan kesehatan kerja di Indonesia.



Matthew Justyn, S.Si., M.Farm.Klin. merupakan seorang profesional di bidang bioteknologi dan farmasi klinik yang memiliki pengalaman komprehensif dalam pengembangan produk diagnostik laboratorium serta penelitian biomolekuler. Ia menyelesaikan pendidikan Sarjana Bioteknologi di Universitas Katolik Atma Jaya Jakarta pada tahun 2018. Semangatnya dalam memperdalam ilmu farmasi klinik membawanya menempuh pendidikan Magister Farmasi Klinik di Universitas Padjadjaran (UNPAD) yang diselesaikannya pada tahun 2023. Saat ini, Matthew tengah melanjutkan studi doktoral di bidang Farmasi Klinik di universitas yang sama.

Perjalanan kariernya dimulai pada tahun 2018–2019 sebagai *Scientist* di Virology Laboratory, BIOTEC – National Science and Development Agency (NSDA), Thailand. Pengalaman internasional tersebut membentuk dasar keahliannya dalam analisis virologi, biomolekuler, dan riset translasi. Pada tahun 2019, ia bergabung dengan PT Prodia Widyahusada Tbk sebagai *Product Specialist*, dengan fokus pada edukasi ilmiah dan pengembangan layanan diagnostik klinis. Sejak tahun 2024, Matthew dipercaya menjabat sebagai *Routine Product Manager*, di mana ia berperan dalam pengembangan, evaluasi, serta strategi portofolio pemeriksaan rutin di tingkat nasional.

Selain kiprah profesionalnya, Matthew juga terlibat aktif dalam kegiatan publikasi ilmiah internal Prodia. Ia menjadi Anggota Dewan Redaksi Informasi Laboratorium Prodia sejak tahun 2018 dan memimpin sebagai Ketua Dewan Redaksi Forum Diagnosticum Prodia, yang menegaskan kontribusinya dalam menyusun, mengkurasi, dan mengembangkan konten ilmiah yang kredibel dan berorientasi pada perkembangan medis terkini.

Dalam bidang akademik, Matthew telah menghasilkan karya ilmiah yang dipublikasikan dalam jurnal bereputasi internasional, antara lain:

1. *Long-term COVID-19 Effect to Endothelial Damage Through Extrinsic Apoptosis Led to Cardiovascular Disease Progression: An Update Review* (DOI: 10.22159/ijap.2023v15i6.48889) — sebuah tinjauan mutakhir mengenai mekanisme kerusakan endotel akibat COVID-19 dan implikasinya terhadap progresi penyakit kardiovaskular.
2. *The Apo Gene's Genetic Variants: Hidden Role in Asian Vascular Risk* (DOI: 10.1007/s10048-024-00757-9) — publikasi yang mengulas peran varian genetik APO terhadap risiko vaskular pada populasi Asia. Kombinasi pengalaman riset, keterlibatan ilmiah, serta peran strategisnya dalam industri diagnostik menjadikan Matthew sebagai salah satu talenta muda yang berkontribusi nyata dalam pengembangan layanan laboratorium, edukasi ilmiah, dan kajian biomolekuler di Indonesia.



Ditta Kalyani Devi, S.Si., M.Farm adalah seorang profesional di bidang pemasaran layanan kesehatan, dengan fokus pada terapi sel, bioteknologi, dan pengembangan layanan klinis berbasis inovasi. Ia bergabung pada tahun 2016 sebagai Advisor Stem Cell Therapy di PT. Prodia Stem Cell Indonesia (ProSTEM). Kemudian sejak 2018 hingga saat ini, ia menjabat sebagai *Marketing Head* di ProSTEM, dengan tanggung jawab dalam perumusan strategi pemasaran, pengembangan kemitraan ilmiah-klinis, serta perluasan jejaring kolaborasi di sektor kedokteran dan riset regeneratif.

Ditta memperoleh gelar sarjana (S1) dari Universitas Pelita Harapan pada Program Studi Bioteknologi (2011-2015), yang menjadi fondasi kuat bagi ketertarikannya dalam riset dan penerapan teknologi hayati di dunia medis. Ia kemudian di tahun 2018 melanjutkan pendidikan magister (S2) di Universitas Padjadjaran, Fakultas Farmasi Klinis, di mana ia mengambil topik penelitian yang berfokus pada bidang ortopedi, khususnya pendalaman mengenai penyakit osteoarthritis. Penelitian ini semakin memperkuat pemahamannya terhadap mekanisme penyakit muskuloskeletal dan potensi pengembangan terapi berbasis sel.

Selain aktivitas profesional dan akademiknya, sejak tahun 2019 Ditta juga aktif sebagai anggota International Society of Cell & Gene Therapy (ISCT). Keterlibatannya dalam organisasi internasional ini memberikan wawasan global mengenai standar, etika, dan perkembangan terbaru terapi sel dan gen, yang kemudian ia terapkan dalam mendorong peningkatan layanan di Indonesia.

Dengan perpaduan pengalaman, pendidikan, dan jejaring internasional, Ditta berkomitmen untuk terus berkontribusi dalam pengembangan dan implementasi terapi sel yang aman, berkualitas, dan berstandar global, khususnya dalam bidang ortopedi dan kondisi degeneratif seperti osteoarthritis.



Anggi Kartikawati, M. Kes merupakan profesional di bidang laboratorium klinik yang bekerja di PT. Prodia Widyahusada, Tbk dari tahun 2009-2025. Di awal karirnya, ia bergabung di Department Marketing dengan tanggung jawab dalam megakuisisi dan meretensi pelanggan (tahun 2009-2019), lalu ia melanjutkan karirnya sebagai kepala laboratorium di cabang Prodia Cimahi hingga tahun 2025.

Anggi memperoleh gelar sarjana (S1) dari Universitas Padjajaran, Fakultas Farmasi (tahun 2003-2007). Latar belakang pendidikannya menjadi dasar bagi ketertarikannya terhadap bidang laboratorium klinik. Ia melanjutkan pendidikan magister (S2) di Universitas Hassanudin, Fakultas Kedokteran, Jurusan Biomedik Kimia Klinik (tahun 2010-2012).

Dalam studi pascasarjannya, Anggi melakukan penelitian mengenai Hubungan 25(OH)D dengan Resistensi Insulin Melalui Adiponektin atau hs-CRP pada Pria Obesitas Sentral. Harapannya penelitian ini dapat memberikan kontribusi ilmiah terhadap upaya meningkatkan kepedulian masyarakat akan pentingnya pencegahan defisiensi vitamin D baik melalui peningkatan paparan sinar matahari atau melalui suplai vitamin D.

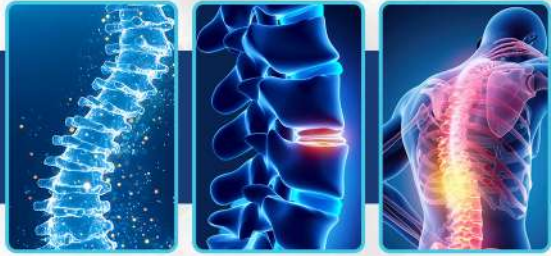


drg. Ferry Sandra, Ph.D., MIPM, PBO, FIMMA meraih gelar dokter gigi dari Universitas Indonesia pada tahun 1996 dan gelar *Doctor of Philosophy* (Ph.D.) dari Kyushu University pada tahun 2001. Setelah itu, Ferry melanjutkan program *postdoctoral* di Harvard Medical School. Selain itu, Ferry juga memperoleh sertifikasi

dalam bidang *Master of International Project Management* (MIPM). Minat riset Ferry mencakup berbagai bidang, seperti Biokimia, Biologi Molekuler, Patologi, *Stem Cell* dan Biologi Kanker serta Pensinyalan Sel.

Saat ini, Ferry bertugas sebagai pengajar di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti. Selain itu, Ferry juga aktif sebagai Wakil Presiden *Asian Cellular Therapy Organization* (ACTO) dan Wakil Ketua *Indonesian Association for the Study of Medicinals* (IASMED).

Dalam rangka memajukan ilmu biomedis di Indonesia, Ferry telah mendirikan 9 pusat penelitian yang menjembatani lingkungan akademik dan industri. Ferry juga telah menjadi *keynote speaker* di lebih dari 300 seminar, memublikasikan lebih dari 231 artikel ilmiah dan buku, serta membimbing 50 mahasiswa pascasarjana. Publikasinya telah memperoleh lebih dari 3860 sitasi dengan H-indeks sebesar 30 pada berbagai jurnal yang diakui secara internasional dan terindeks *Web of Science/ Scopus*.



Profil Editor

Dr. Dewi Muliaty, M.Si



Dewi Muliaty memulai perannya dalam pucuk pimpinan di Prodia sebagai Direktur Pengembangan (2003-2009), sebelum akhirnya menjabat sebagai Direktur Utama (2009-hingga sekarang). Ia berperan dalam transformasi Lab Klinik Prodia menjadi PT Prodia Widyahusada Tbk tercatat di bursa efek Indonesia. Selain itu Ia juga menjabat sebagai Komisaris di PT Prodia Digital Indonesia, yang berfokus pada pengembangan inovasi di bidang kesehatan digital.

Dr. Dewi Muliaty menyelesaikan pendidikan Sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran pada tahun 1987, dilanjutkan dengan gelar Magister Kimia Klinis di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tahun 2006, dan gelar Doktor Biomedis pada 2010 di universitas yang sama.

Dewi Muliaty aktif terlibat dalam berbagai organisasi profesi. Ia menjabat sebagai *Scientific Chair of Indonesian Association for Clinical Chemistry (2019 – 2025)*, setelah sebelumnya menjabat sebagai *President* organisasi tersebut pada periode 2006–2013. Selain itu, Ia juga terus berkontribusi sebagai *Scientific Chair* di *Indonesian Society for the Study of Obesity* sejak 2017 dan *Chief Editor* di *The Indonesian Biomedical Journal* sejak 2009.

Dr. Dewi Muliaty telah menghasilkan berbagai publikasi ilmiah nasional dan internasional sejak tahun 2000 di bidang kimia klinik dan kesehatan metabolik, dengan penelitian terbaru mengenai DNA mitokondria bebas untuk prediksi gangguan kognitif pada lansia Indonesia (2025). Selain itu, Ia juga aktif sebagai dosen program magister dan doktor di Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran sejak 2017.

Dalam dunia bisnis kesehatan Ia diakui melalui berbagai penghargaan di tingkat internasional, diantaranya *Asia's Power Business Woman 2020 – 25 Outstanding Leaders in Asia Pacific* dari Forbes, *50 Over 50 & Indonesia Inspiring Women (2022)* dari Forbes Asia, dan *The Most Influential Woman in Asia* dari Forbes Asia. Ia juga meraih sejumlah penghargaan nasional seperti *Perempuan Bintang 2018 Kategori Bintang Profesional* dari Media Bintang Indonesia Group, *Business Woman of the Year 2019* dari SWA, serta. Pada tahun 2021, Ia dianugerahi *Iconomics Inspiring Women 2021*, *The Most Committed GRC Leader 2021*, dan *Indonesian Best Women Empowerment HerStory 2021*. Pada tahun 2022 dianugerahi penghargaan *SWA Business Leader*, serta *Iconomics Inspiring Women 2022*.

Dewi Muliaty juga memperkenalkan dan mengembangkan bisnis berkelanjutan dalam implementasi ESG di lingkungan perusahaan dan sektor kesehatan, mengutamakan inovasi yang mendukung kemajuan kesehatan sekaligus memberikan dampak positif bagi lingkungan dan masyarakat.

Misteri Tulang Rapuh (Osteoporosis)

Mengungkap Peran Mikrobiota Usus, Probiotik, dan miRNA

Osteoporosis seringkali disebutkan sebagai '*silent disease*' karena biasanya tidak bergejala. Kesehatan tulang jarang menjadi perhatian khusus, bahkan pemeriksaan skrining atau *medical check up* hampir tidak pernah memasukkan pemeriksaan kepadatan tulang sebagai parameternya, sehingga osteoporosis seringkali diketahui terlambat setelah masuk dalam kondisi patah tulang. Selain faktor genetik, faktor usia, pola hidup seperti kecukupan nutrisi termasuk vitamin dan mineral, aktivitas fisik termasuk kegiatan berolah raga, pola tidur, kebiasaan merokok, stress, dapat memengaruhi faktor hormonal dan imunitas yang sangat erat kaitannya dengan metabolisme pembentukan atau pengurangan masa tulang yang menentukan kualitas kepadatan tulang. Kondisi ini terjadi karena ketidakseimbangan antara aktivitas resorpsi/pelepas masa tulang (osteoklas) dan pembentuk masa tulang (osteoblas). Beberapa penyakit atau kelemahan tubuh juga menjadi faktor penyebab sekunder yang menimbulkan gangguan keseimbangan *bone remodeling*, hal ini berkaitan dengan proses inflamasi yang terjadi dan kondisi imunitas tubuh. Pemberian obat-obatan tertentu juga dapat mengakibatkan proses kerapuhan tulang.

Peran mikrobiota usus menjadi sangat penting dalam menjaga kesehatan usus terkait dengan *gut-bone axis* yang berperan dalam kesehatan tulang. Beberapa metabolit sebagai senyawa bioaktif mikrobiota seperti *short chain fatty acid* menjadi sumber energi utama bagi sel epitel usus. Keseimbangan mikrobiota usus menjadi sangat penting dalam menyediakan mikrobioma usus yang baik bagi kesehatan tulang. Dalam hal ini probiotik dapat menjadi pilihan terapi pendukung kesehatan usus dalam perbaikan masa tulang. Pada buku ini dijelaskan secara rinci bagaimana peranan mikrobiota usus dalam menjaga kesehatan tulang.

Mekanisme molekuler yang melibatkan miRNA memiliki peranan penting dalam mengatur aktivitas osteoklas, yaitu sel tulang yang berfungsi khusus untuk melakukan pelepasan masa tulang. miRNA merupakan molekul RNA *non-coding* endogen berukuran kecil dan memiliki fungsi penting sebagai regulator pascatranskripsi dalam regulasi ekspresi gen. Di dalam buku ini dibahas tentang peranan miRNA pada *bone remodeling*, dan bagaimana peran miRNA dalam arah terapi osteoporosis di masa depan. Hal yang menarik pula diungkapkan pada buku ini tentang gut mikrobiota sebagai regulator ekspresi miRNA dalam proses osteoporosis, sehingga modulasi mikrobiota dapat berpotensi mengatur ekspresi miRNA, salah satunya melalui pendekatan pemberian probiotik dan prebiotik.

Buku ini menjadi suatu pandangan baru tentang bagaimana menjaga kesehatan tulang dimulai dengan memahami proses terjadinya penurunan masa tulang sampai dengan mekanisme molekuler terbaru tentang *bone remodeling* serta potensi pengobatannya, yang bermanfaat bagi pencegahan – pemeliharaan – dan pengobatannya.

ISBN 978-634-04-6766-6 (PDF)



9 786340 467666