

Referat

BIOMARKER REMODELING TULANG



Oleh :

dr. Huldani

UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT

FAKULTAS KEDOKTERAN

BANJARMASIN

JUNI, 2012

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	3
BAB III. PENUTUP.....	22
DAFTAR PUSTAKA	

BAB I

PENDAHULUAN

Tulang adalah jaringan aktif yang secara metabolik mengalami remodeling secara kontinyu oleh dua proses, yaitu pembentukan (formasi) dan penyerapan (resopsi) tulang. Proses ini bergantung pada aktivitas osteoklas, osteoblas, dan osteofit. Dalam kondisi normal, resopsi dan formasi berkaitan erat satu sama lain, sehingga jumlah tulang yang dihancurkan sama dengan yang dibentuk. Keseimbangan ini dicapai dan diatur melalui berbagai aksi hormon sistemik (misalnya paratiroid, vitamin D, dan hormon steroid lainnya) dan mediator lokal (misalnya sitokin, faktor pertumbuhan).¹

Untuk melihat adanya proses remodeling tulang biasanya dilakukan pemeriksaan pertanda remodeling tulang. Saat ini tersedia pemeriksaan pertanda remodeling tulang baik enzim dan peptida non enzimatis yang berasal dari kompartemen seluler dan non seluler tulang. Kebanyakan indeks biokimia resopsi tulang terkait dengan produk kolagen seperti hidrosiprolin atau berbagai cross-link kolagen dan telopeptida. Sebaliknya, penanda formasi tulang yang baik dihasilkan oleh produk dari neosintesis kolagen (misalnya propeptida dari kolagen tipe I) atau protein terkait osteoblas seperti osteocalcin (OC) dan alkaline phosphatase (AP).¹

Biomarker formasi dan resopsi tulang mencerminkan aktivitas keseluruhan osteoblas dan osteoklas pada tulang dan dalam beberapa situasi dapat digunakan sebagai pengganti untuk pemeriksaan histologis tulang. Biomarker pengganti tulang dapat digunakan untuk mendokumentasikan efek dari agen terapeutik pada beberapa pasien dengan osteoporosis dan mungkin mengurangi kebutuhan seringnya pemeriksaan

kepadatan tulang. Pada pasien kanker dengan metastasis tulang, biomarker resopsi tulang memberikan bukti kemanjuran terapi antiresoptif.²

Beberapa dari peptida tersebut sangat sedikit difiltrasi dalam urin, sementara fragmen yang lebih besar dapat dideteksi dalam darah. Marker tersebut dapat memberikan penilaian dari angka remodeling tulang, tapi hal ini dipengaruhi oleh berbagai faktor fisiologis dan patologis. Marker ini tidak dapat digunakan untuk skrining atau diagnosis penyakit tertentu.³

Kekuatan tulang dipengaruhi oleh massa tulang, mikroarsitektur, makrogeometri, dan turnover tulang. Remodeling tulang dapat dinilai dengan pengukuran marker dalam darah atau urin. Penanda formasi tulang termasuk *bone specific alkaline fosfatase*, *osteocalcin* (bone Gla-protein), *procollagen I carboxy* (PICP) dan N-terminal (PINP). Penanda resopsi tulang meliputi kadar *pyridinolines* (Pyr atau Pylalink) dalam urin, *deoxypyridinolines* (D-Pyr atau Pylalink-D), *type I collagen telopeptides* (C-telopeptide products (CTX) dan *N-telopeptide to helix* (NTX)).⁴

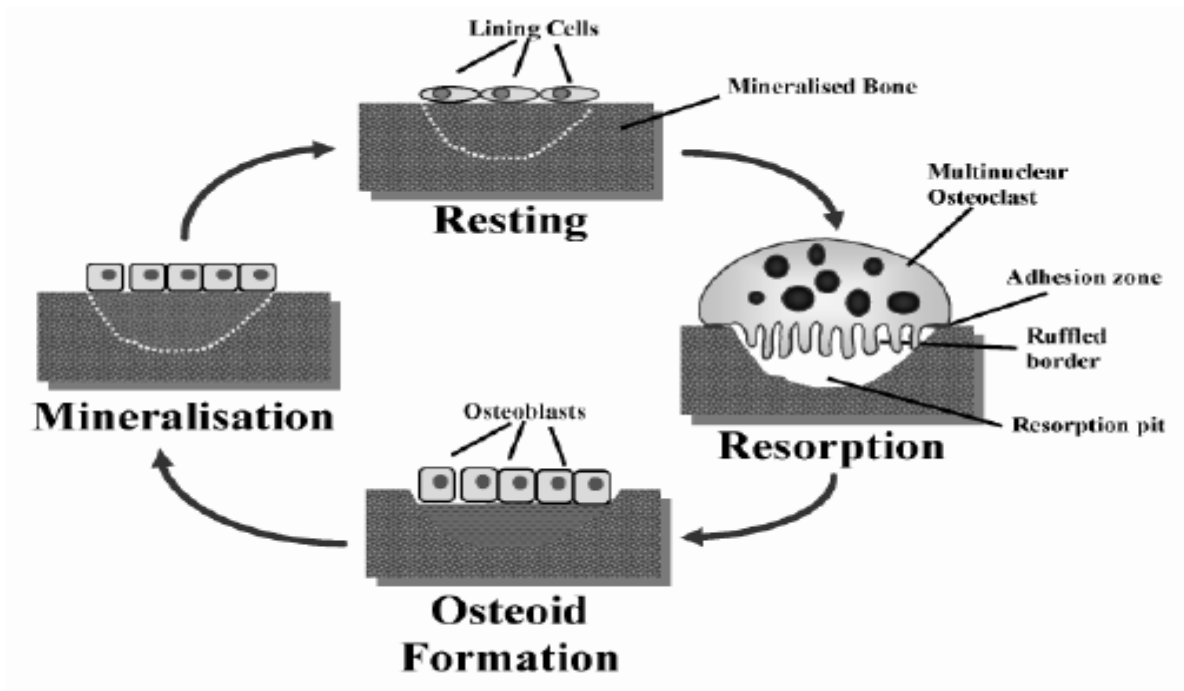
Pedoman dari *North American Menopause Society* (2010) menyatakan bahwa pemakaian rutin penanda biokimia remodeling tulang dalam praktek klinis umumnya tidak dianjurkan. Hal ini dikarenakan penanda remodeling tulang bervariasi dari hari ke hari, dipengaruhi asupan makanan, standarisasi uji klinis yang kurang membatasi utilitas klinis tes ini. Meskipun beberapa dokter telah menemukan bahwa penanda biokimia dapat mendorong kepatuhan terhadap terapi. Perubahan marker tulang timbul lebih cepat daripada perubahan Bone Mass Density (BMD) sejak mulainya terapi penghambat resopsi tulang dan dapat ditentukan dengan pengukuran biomarker remodeling tulang.^{4,5}

BAB II

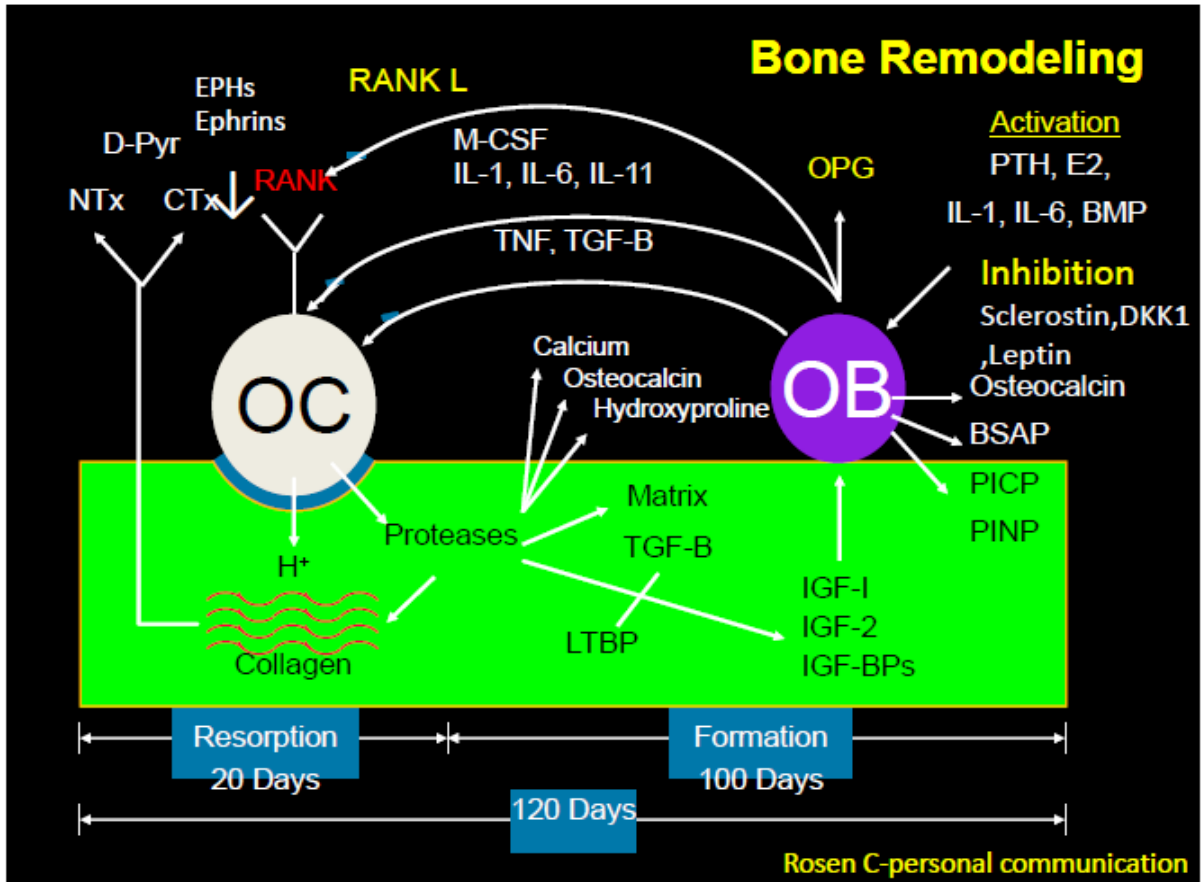
TINJAUAN PUSTAKA

A. Siklus Remodeling Tulang

Siklus remodeling tulang dimulai dengan perekrutan sel-sel prekursor osteoklas. Sel-sel ini berdiferensiasi menjadi osteoklas ketika mereka menerima sinyal dari osteoblas. Osteoklas yang matur kemudian mensintesis enzim proteolitik yang mencerna matriks kolagen. Resorpsi tulang ini adalah tahap pertama dari siklus renovasi. Fase yang panjang ini diatur oleh apoptosis osteoklas. Fase selanjutnya dari siklus remodeling preosteoblas ditarik dari stem sel mesenkimal dalam sumsum tulang. Osteoblas matur mensintesis matriks tulang, terutama kolagen tipe I dan mengatur mineralisasi tulang yang baru terbentuk. Beberapa osteoblas matur mungkin terjebak dalam mineralisasi tulang dan menjadi osteosit.³



Gambar 2.1. Proses remodeling tulang.¹



Gambar 2.2. Proses remodeling tulang secara biomolekuler.⁶

B. Marker Formasi Tulang

Marker formasi tulang adalah produk dari osteoblas beserta apa yang dihasilkan dari aktivitasnya. Osteoblas adalah sel mononuklear yang menempel pada permukaan tulang dan membentuk tulang baru. Mereka menghasilkan kolagen tipe I dan matriks komponen osteoid lainnya dan mereka juga memineralisasi osteoid dengan hidroksiapatit. Anak yang sedang tumbuh mempunyai lebih banyak osteoblas dibandingkan dengan orang tua. Pada wanita lansia, osteoblas mungkin meningkat jumlahnya dalam mengkompensasi peningkatan resorpsi tulang karena kurangnya estrogen. Pada pria

lansia, aktivitas osteoblas dapat menurun mungkin karena penurunan *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) dan testosteron. Marker formasi tulang dapat diukur dalam serum.^{2,3}

Biomarker formasi tulang terdiri dari :³

1. Propeptida Prokolagen tipe I

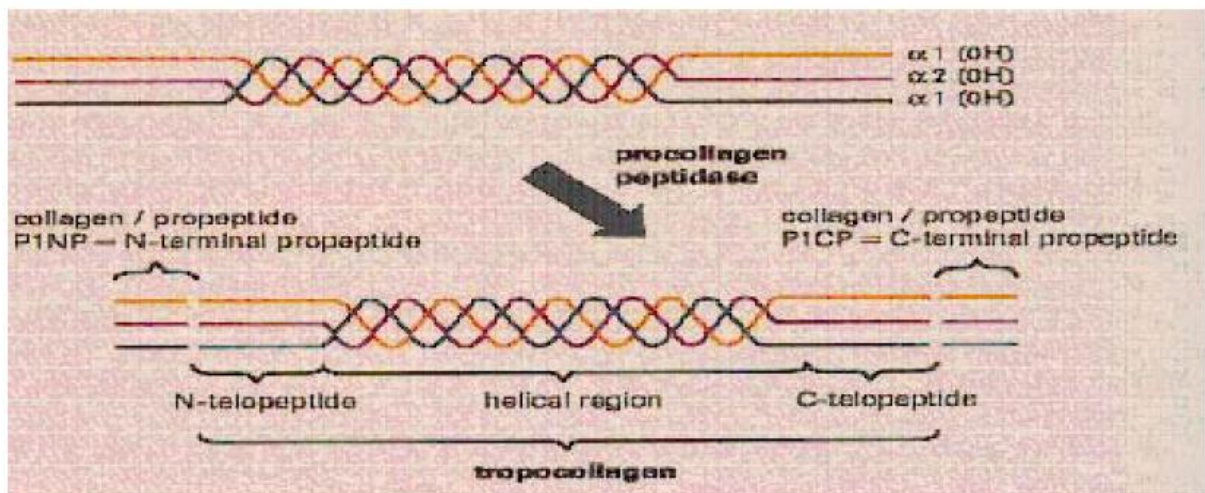
Kolagen tipe I adalah bagian dari matriks tulang. Osteoblas melepaskan prekursor tersebut yaitu prokolagen tipe I. Prokolagen ini mengalami pembelahan proteolitik dan menghasilkan aminoterminal dan carboxy-terminal propeptida dari kolagen tipe I (PINP, PICP). Konsentrasi dari PINP dan PICP dalam sirkulasi diperkirakan mencerminkan laju pembentukan tulang.³

Kolagen tipe I disintesis sebagai prekursor diapit oleh C dan N-terminal dengan *extension peptides* yang dibelah ketika kolagen diendapkan untuk membentuk matriks tulang. Katabolisme kedua *extension peptides*, prokolagen 1 C terminal dan prokolagen 1 N terminal (PINP) berada di bawah kontrol hormonal, tapi konsentrasinya tidak tergantung fungsi ginjal. Kedua peptida dapat diukur dengan immunoassay dan telah menunjukkan variasi yang diharapkan untuk melihat turnover tulang baik dalam kondisi fisiologis maupun patologis.⁷

Lebih dari 90% matriks organik tulang berisi *type 1 collagen* yang akan dibentuk menjadi tulang. *Type 1 collagen* berasal dari *type 1 procollagen* yang dihasilkan fibroblast dan osteoblas. *Type 1 procollagen* mengandung *N-amino dan C carboxy terminal propeptida* yang akan diuraikan oleh enzim protease selama terjadi perubahan *procollagen* menjadi kolagen dan kemudian dibentuk matriks tulang. Pertanda tulang PINP merupakan indikator spesifik dan alat prediktor untuk menilai pembentukan tulang. PINP dilepas selama pembentukan *type 1 collagen* dan akan masuk ke dalam aliran

darah. Pasien yang diobati dengan pengobatan anabolik akan meningkat kadarnya. Normal P1NP: 5–1200 $\mu\text{g/L}$ atau ng/ml .⁸

Selain PINP, *carboxy C terminal propeptide* (PICP) dapat diukur dalam serum sebagai penanda pembentukan tulang. Immunoassay untuk kedua propeptida ini telah tersedia. PINP menunjukkan nilai diagnostik yang lebih besar dari PICP sebagai penanda formasi tulang.⁹



Gambar 2.3. Perubahan prokolagen menjadi kolagen tipe I melepaskan P1NP dan PICP.⁸

2. Alkalin Phospatase (AP)

Peranan enzim alkaline phosphatase (AP) dalam proses mineralisasi adalah bahwa enzim ini mempersiapkan suasana alkalis (basa) pada jaringan osteoid yang terbentuk, supaya kalsium dapat dengan mudah terdeposit pada jaringan tersebut. Selain itu di dalam tulang enzim ini menyebabkan meningkatnya konsentrasi fosfat, sehingga terbentuklah ikatan kalsium-fosfat dalam bentuk kristal hidroksiapatit dan berdasarkan hukum massa (*law of mass action*) kristal tersebut pada akhirnya akan mengendap di dalam tulang.¹⁰

Total AP serum terdiri dari beberapa isoform. Isoform ini berasal dari hati, tulang, usus, limpa, ginjal dan plasenta. Pada orang dewasa sehat, sekitar 50% AP serum dianggap berasal dari hati dan sisanya berasal dari tulang. AP yang spesifik untuk tulang disintesis dalam osteoblas dan mencerminkan aktivitas osteoblas selama pembentukan tulang. Berbagai metode fisik dan kimia yang digunakan untuk membedakan isoform hati dan tulang dalam serum.³

Dengan tidak adanya penyakit hati dan enzim hati dalam batas normal, AP dianggap mewakili kenaikan alkalin phosphatase yang spesifik untuk tulang. AP spesifik tulang tidak secara rutin diukur dikarenakan biaya. Konsentrasi AP secara signifikan berhubungan dengan risiko fraktur terlepas dari kepadatan mineral tulang pada perempuan pascamenopause.³

Enzim tulang dapat dipisahkan dari bentuk lain dengan serangkaian metode kimia seperti *lectin precipitation*, *heat resistance* atau elektroforesis. Automatisasi untuk spesifik *immunoassay bone-specific alkaline phosphatase* (BSALP) telah meningkatkan reproduksibilitas <5%. Sayangnya, ada reaktivitas silang yang signifikan ($\pm 15\%$) dengan AP dari hati yang secara klinis dapat relevan jika pasien menderita penyakit hati.⁷

Waktu paruh BSALP adalah 1-2 hari, sehingga kurang sensitif terhadap variasi sirkadian dibandingkan marker yang lain. Variabilitas intra individual jangka panjang dari BSALP adalah 10% dan variabilitas biologis ini merupakan komponen utama dari variabilitas sejak perbaikan dari metode analisis.⁷

Selama masa pertumbuhan tulang pada anak dan remaja, AP tulang (BAP) mendominasi dan berkontribusi hingga 90% dari total AP. Immunoassay khusus untuk BAP sekarang telah tersedia secara komersial untuk penggunaan klinis (Alkphase-B kit,

Metra Biosystems). Kemudahan dalam pengukuran, efisiensi biaya dan spesifitas yang tinggi dalam mendeteksi perubahan kecil dalam pembentukan tulang membuat BAP menjadi penanda yang baik untuk pembentukan tulang. Namun, salah satu kelemahan dari tes ini adalah residu yang rendah dan reaktivitas silang dengan AP dari hati. Oleh karena itu, pada subjek dengan AP hati yang terlalu tinggi, hasil pengukuran BAP dapat positif palsu.⁹

Nlai normal: pria 90–239 μL dan wanita di bawah 45 tahun 76–196 μL dan wanita >45 tahun 87–250 μL . Lebih spesifik lagi bila melakukan pemeriksaan isoensim dari ALP karena akan menggambarkan kelainan masing-masing isoensim yang diproduksi oleh organ tertentu. Pemeriksaan isoensim dilakukan dengan cara khusus yaitu teknik elektroforesis dan kadar isoensim ALP tulang adalah 20–120 μL .⁸

3. Osteocalcin (OC)

Osteocalcin (OC) adalah protein yang disintesis oleh osteoblas yang mengikat hidroksiapatit dalam matriks tulang. Selain fungsinya dalam mengatur remodeling tulang melalui mekanisme umpan balik negatif, protein ini merupakan faktor endokrin dalam mengatur hemostasis glukosa. Osteocalcin ini tidak stabil sehingga pengujiannya tidak banyak ditawarkan. Osteocalcin yang rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko patah tulang.³

OC adalah protein yang diproduksi oleh osteoblas yang tergantung pada vitamin K dan vitamin D. OC adalah 1 dari 3 protein yang diproduksi oleh osteoblas yang tergantung pada vitamin K. Vitamin K adalah ko-faktor esensial untuk post translasi γ – karboksilasi dari osteocalcin.¹¹

Osteocalcin memiliki irama sirkadian dan lebih tinggi di pagi hari. Osteocalcin di eksresi oleh filtrasi glomerulus dan konsentrasinya meningkat ketika ketika filtrasi glomerulus menurun. Osteocalcin dapat diukur dengan beberapa metode immunoassay, tapi pengukurannya rumit karena adanya variabel beberapa fragmen dengan standarisasi yang tidak seragam, dan degradasinya dalam serum tanpa adanya hemolisis menyebabkan masalah preanalitik yang penting.⁷

Salah satu petanda proses pembentukan tulang adalah osteokalsin atau *bone-GLA (g-carboxyglutamil acid)-protein (BGP)*, yang merupakan protein non kolagen dalam matriks tulang, yang disintesis oleh osteoblas, dan disekresi ke dalam cairan jaringan penyokong utama tulang. Osteokalsin merupakan protein nonkolagen terbanyak dalam tulang dan diproduksi oleh sel osteoblas (sel yang berperan pada proses pembentukan tulang), suatu protein yang bersifat *dependent* terhadap vitamin K dan vitamin D.¹²

Fragmen osteokalsin juga akan dilepaskan ke dalam peredaran darah dan dapat diukur kadarnya. Dalam aliran darah terdapat bentuk osteokalsin utuh dan *N-MID-fragment*. Oleh karena itu pemeriksaan Osteokalsin merupakan parameter yang baik untuk menentukan gangguan metabolisme tulang dalam hal pembentukan tulang dan *turn over* tulang, dan dapat digunakan untuk memprediksi kecepatan penurunan densitas massa tulang dan keberhasilan pengobatan.¹²

Osteocalcin merupakan protein nonkolagen yang terdapat paling banyak dalam tulang dan diproduksi sel osteoblas. Osteocalcin berperan penting dalam proses mineralisasi dan proses homeostasis ion kalsium. Maka pemeriksaan osteocalcin merupakan parameter yang baik untuk menentukan gangguan metabolisme tulang pada saat pembentukan tulang dan penggantian tulang (*bone turn over*). Pemeriksaan

osteocalcin sering dipakai sebagai biomarker awal pada pengobatan obat pembentuk tulang dan untuk menilai efektivitas hasil pengobatan. Hasil pemeriksaan osteocalcin cukup akurat dan stabil dalam menilai proses pembentukan tulang. Metode pemeriksaan *osteocalcin* adalah *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Nilai normalnya adalah: $10,1 \pm 9,4$ ng/ml.⁸

Setelah disintesis, OC dilepaskan ke sirkulasi dan memiliki waktu paruh pendek hanya 5 menit setelah itu dibersihkan oleh ginjal. Beberapa immunoassay telah dikembangkan untuk mengukur konsentrasi OC serum. Karena tidak ada standar internasional untuk pengukuran OC, hasil uji dapat bervariasi. Kemampuan untuk mendeteksi fragmen OC dari berbagai tes berbeda-beda karena sebagian besar molekul OC utuh dengan cepat diubah menjadi komponen besar N-terminal mid-molecule (1-43 amino acids).⁹

C. Marker Resopsi Tulang

Osteoklas adalah sel berinti banyak yang berfungsi dalam penyerapan tulang. Sel-sel ini memulai remodeling tulang dan membantu membentuk tulang yang sedang tumbuh yang banyak pada anak-anak. Sel-sel ini membebaskan kalsium pada tulang untuk mempertahankan konsentrasi kalsium serum normal. Marker resopsi tulang diukur dalam serum dan urin. Indikator resopsi tulang yang langsung adalah fragmen kolagen tulang yang diproduksi oleh aktivitas osteoklas.²

Biomarker resopsi tulang terdiri dari :^{3,5}

1. Pyridinoline crosslinks

Pyridinoline (PYD) dan deoxypyridinoline (DPD) adalah bagian kecil dari struktur amino siklik yang menghubungkan rantai peptide molekul kolagen. Selama proses resorpsi struktur ini dilepaskan ke sirkulasi. Molekul kecil ini dapat dideteksi dalam urin, di mana sekitar 40% terikat dengan berbagai protein. Konsentrasi pyridinoline dan deoxypyridinoline dalam urin mencerminkan tingkat degradasi kolagen. Konsentrasi umumnya tidak dipengaruhi oleh diet. Sampel urin pagi hari atau urin tamping 24 jam direkomendasikan untuk sampel pemeriksaan.³

Marker ini hanya mencerminkan kolagen. Deoxypyridinoline (DPD) hanya ditemukan dalam jaringan tulang. Saat metabolisme tulang normal, 50% dari ikatan silang ini bebas dan 50% terikat peptida. Marker ini mengikuti irama sirkadian dan lebih tinggi di pagi hari.⁷

Marker ini dilepaskan ke sirkulasi dan dikeluarkan melalui urin. Keduanya dapat dideteksi dengan RIA dan ELISA. Marker ini juga dihasilkan oleh tulang rawan, tendon, dan ligament. Namun, karena tulang mempunyai omset jaringan yang lebih tinggi dibandingkan sumber PYD lain, mayoritas PYD dalam sirkulasi dan urin berasal dari tulang.⁵

2. Teloptides

N dan C Terminal dari kolagen yang matur dihasilkan selama resorpsi tulang dapat dideteksi dalam sirkulasi. Meskipun N-terminal (NTX) telopeptida dapat diukur dalam serum, konsentrasi C-terminal (CTX) telopeptida lebih berguna dalam memantau kemajuan dalam osteoporosis dan resorpsi tulang pada multiple mieloma. Pengukuran juga dapat berguna dalam memantau respon terhadap obat antiresorptif seperti bifosfonat. Pengujian C-terminal telopeptida menunjukkan variabilitas yang tinggi antar individu

karena dipengaruhi oleh variasi diurnal dan makanan. Puasa saat pagi untuk pengambilan sampel darah direkomendasikan.³

NTX dapat diukur dalam serum ataupun urin. Pengukuran NTX dalam urin 24 jam memiliki keuntungan karena tidak dipengaruhi variabilitas karena irama sirkadian pergantian tulang. Seperti NTX, tes untuk mendeteksi CTX serum dan urin telah dikembangkan, termasuk *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), *radioimmunoassay* (RIA), dan *electrochemiluminescence assay*. Rasio α -CTX mewakili kolagen yang baru disintesis dan β -CTX mewakili usia dari kolagen. α -CTX dan β -CTX meningkat pada penyakit Paget.⁵

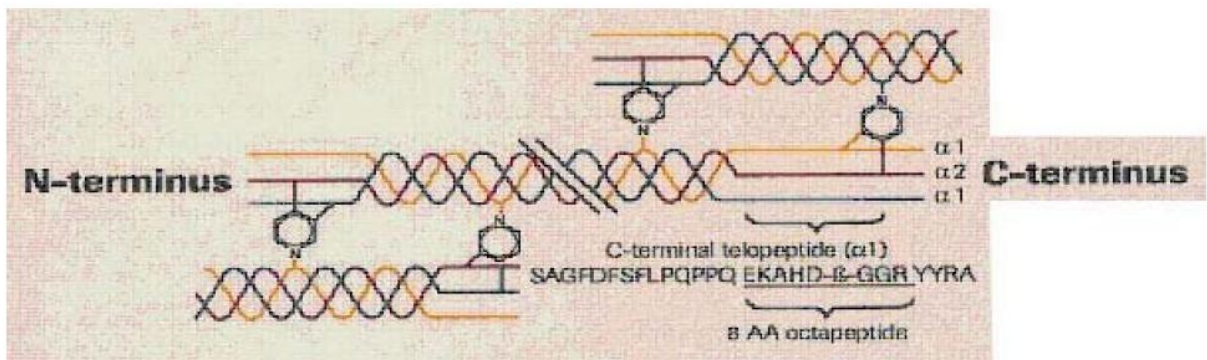
Molekul-molekul yang diukur adalah *trimetric carboxyterminal telopeptide* (ICTP) yang diukur dalam serum dengan radioimmunoassay atau peptida sintetik yang mengandung bagian crosslink yang dapat diukur dalam serum atau urin (C-terminal crosslinked telopeptide of type I collagen (CTX)). Nilai CTX dalam serum dan urin sangat berkorelasi. Marker ini mengikuti irama sirkadian dan lebih tinggi pada pagi hari.⁷

Saat ini telah dikembangkan pemeriksaan β -Cross Laps yang dapat digunakan sebagai marker resorpsi tulang yang sensitif dan spesifik. Sensitivitas mencapai >70% dan spesifisitas 80%. β -CrossLaps adalah hasil pemecahan protein kolagen tipe I yang spesifik untuk tulang dan merupakan produk metabolisme atau pembongkaran tulang secara langsung. Perombakan tulang yang dilakukan oleh osteoklas akan menghancurkan kolagen tipe I dan terbentuk bentuk α dan β . Bentuk β ini disebut β -CrossLaps dan kadarnya dapat diukur dari serum, plasma atau urin. Kadar β -CrossLaps dipengaruhi usia, jenis kelamin dan siklus sirkadian dengan puncak tengah malam dan kadar terendah sore

hari. Diduga pada saat puncak kadarnya 66% lebih tinggi dibandingkan dengan kadar rata-rata.⁸

Pemeriksaan β -CrossLaps dapat dipakai sebagai alat pemantau terapi terutama pada pengobatan dengan anti-resorptif seperti bisphosphonate. Dalam waktu 3 minggu seharusnya terjadi penurunan kadar β -CrossLaps dalam darah atau urin sehingga dokter yang memberi pengobatan dapat memprediksi hasil pengobatan. Pemeriksaan kadar β -CrossLaps lebih sensitif dalam menilai perbaikan metabolisme tulang dibandingkan dengan pemeriksaan BMD.⁸

Teknik pemeriksaan β -CrossLaps dengan cara *electrochemiluminescent sandwich immunoassay*. Nilai normalnya: pria usia 30– 50 tahun: 0,016 – 0,584 ng/ml. Usia 50–70 tahun: 0,104 – 0,704 ng/ml sedang usia >70 tahun: 0,104 – 0,854 ng/ml. Wanita premenopause: 0,025 – 0,573 ng/ml dan pasca menopause: 0,104 – 1,008 ng/ml.⁸

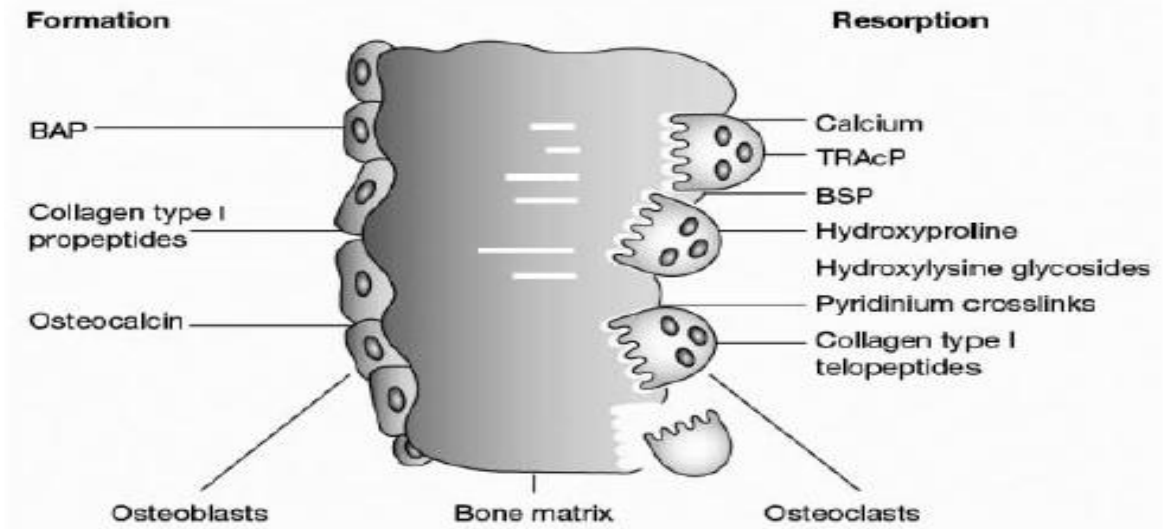


Gambar 2.4. β -CrossLaps dilepas dari kolagen tipe I saat resorpsi tulang.⁸

3. Tartrate-Resistant Acid Phosphate (TRACP5b)

Asam fosfatase ada dalam enzim lisosom. Khususnya yang ada dalam osteoklas yaitu 5b isoform (TRACP5b), yang digunakan sebagai penanda resorpsi tulang. Kenyataannya, itu adalah satu-satunya penanda aktivitas osteoklas. TRACP5b biasanya

meningkat pada kondisi pergantian tulang yang tinggi, seperti pada penyakit Paget, metastase tulang, multiple mieloma, dan setelah ovariectomy. Namun, belum diterima untuk osteoporosis mungkin karena sensitivitas dalam melaporkan pergantian tulang dalam mengikuti terapi antiresorptif belum konsisten seperti marker yang lain.⁵



Gambar. 2.5. Proses remodeling tulang dan marker yang dihasilkan.¹

Marker	Clinical source	Assay
Amino terminal telopeptide (NTX)	Serum or urine	Osteomark
Carboxyterminal telopeptide (CTX)	Serum or urine	Elecsys 2010
Deoxypyridinoline (DPD)	Urine	Automated HPLC (Chromsystems Instruments & Chemicals); ACS: 180
Pyridinoline (PYD)	Urine	Automated HPLC (Chromsystems Instruments & Chemicals)
Serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP)	Serum	BoneTRAP
Osteocalcin (OC)	Serum	Elecsys 2010
Alkaline phosphatase (ALP)	Serum	Cobas Mira Plus Automated Chemistry System Alkaline
Bone-specific alkaline phosphatase (bone ALP)	Serum	Access Ostase; Hitachi 917
Procollagen type 1 N-terminal propeptide (PINP)	Serum	Elecsys 2010
Procollagen type 1 C-terminal propeptide (PICP)	Serum	NA

Gambar 2.6. Marker formasi dan resorpsi tulang.⁵

Table 1. Bone turnover markers commonly available in Australia			
Bone resorption	Also known as:	Specimen	Within person variation (CV)
C-terminal telopeptide of type 1 collagen	CTX, CrossLaps	Serum/plasma	10%
N-terminal telopeptide of type 1 collagen	NTX	Urine, serum	25% (urine) 12% (serum)
Pyridinium crosslinks: deoxypyridinoline, pyridinoline	DPD, PYD	Urine	12%
Bone formation			
Alkaline phosphatase (total)	ALP	Serum/plasma	8%
Alkaline phosphatase (bone specific)	B-ALP	Serum/plasma	10%
Procollagen type 1 N propeptide	P1NP	Serum/plasma	8%
Osteocalcin		Serum	8%

Gambar 2.7. Marker tulang yang umumnya dipakai di Australia.¹³

D. Aplikasi Klinis Biomarker Tulang

Menurut National Osteoporosis Foundation (NOF) 2013 dalam sebuah pedoman umum, bahwa marker biokimia tulang dapat :¹⁴

1. Memprediksi risiko patah tulang terpisah dari kepadatan tulang.
2. Memprediksi besarnya penurunan risiko patah tulang setelah 3-6 bulan pengobatan dengan terapi yang disetujui FDA.
3. Memprediksi besarnya peningkatan BMD dengan terapi yang disetujui FDA.
4. Memprediksi kecepatan pengeroposan tulang.
5. Membantu menentukan kepatuhan pasien terhadap terapi osteoporosis
6. Membantu menentukan durasi puasa obat dan jika pengobatan harus diulang kembali.

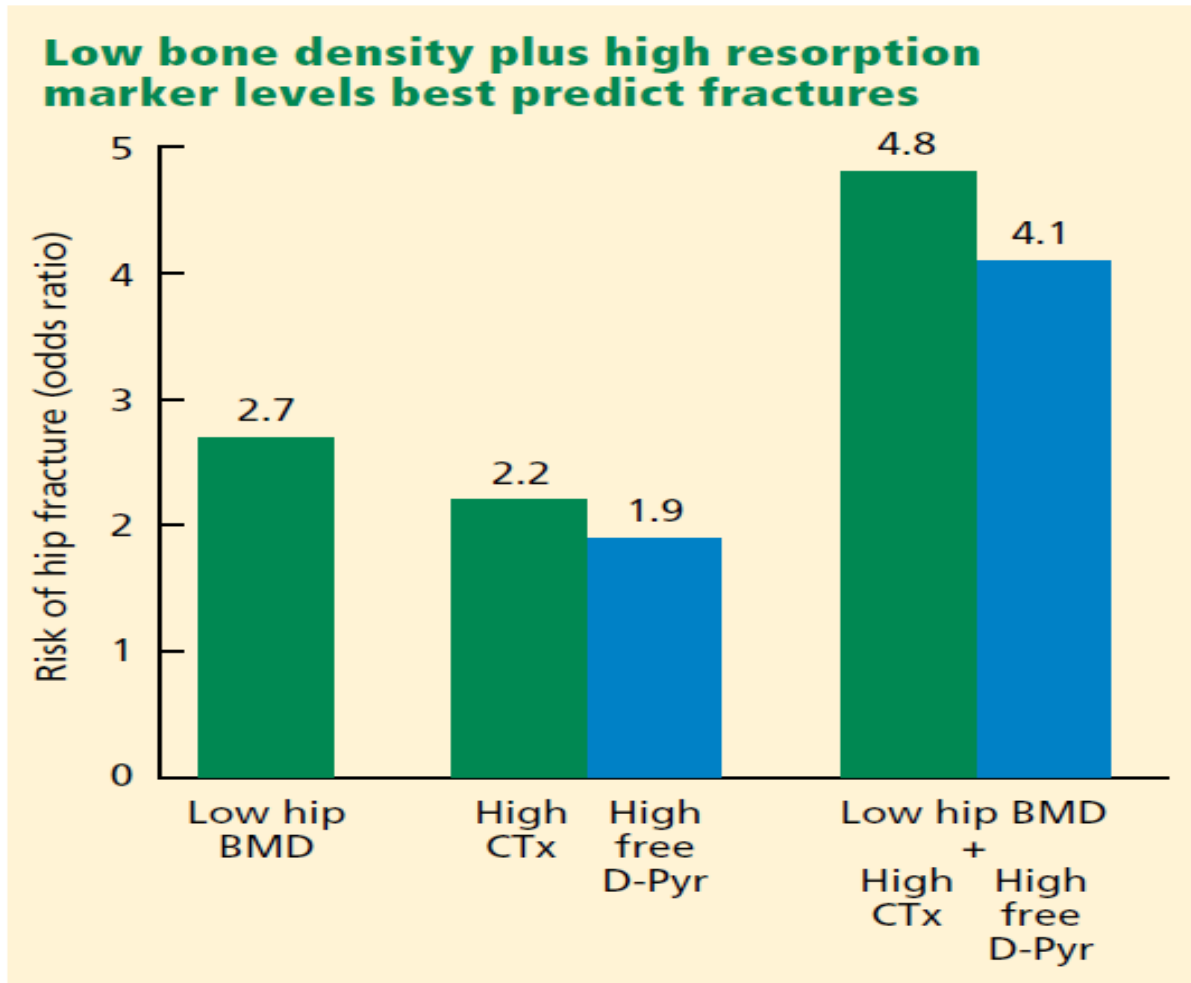
Menurut Singer dkk (2008), aplikasi klinis marker turnover tulang berguna pada keadaan :²

1. Osteoporosis Pada Postmenopause

a. Memperkirakan risiko fraktur

Penanda turnover tulang meningkat seiring dengan meningkatnya risiko patah tulang, secara tidak langsung menilai kepadatan mineral tulang (BMD). Secara umum, marker turnover tulang cenderung lebih tinggi pada pasien dengan kepadatan tulang yang rendah. Namun, korelasi ini tidak mutlak dalam individu. Tingkat marker yang sangat tinggi (lebih dari 1,5 kali dari nilai tertinggi) tidak khas pada osteoporosis postmenopause dan harus mencari penyebab lain. Sebagai contoh, setelah fraktur marker meningkat sampai 6 bulan. Penyebab lain yang

dapat menyebabkan tingginya turnover seperti hiperparatiroidisme atau hipertiroidisme, penyakit Paget, keganasan termasuk mieloma, atau gagal ginjal.¹³



Gambar 2.8. Prediksi fraktur berdasarkan BMD dan marker resorpsi tulang.²

b. Monitoring Efek Pengobatan

BMD adalah pengganti umum keberhasilan pengobatan osteoporosis. Namun, karena efek yang relatif kecil dari pengobatan terhadap ketepatan hasil pengujian, tidaklah praktis untuk mengulang BMD pada interval kurang dari 2 tahun. Selain itu, berkurangnya risiko fraktur pada pengobatan jauh lebih besar daripada yang

diprediksi oleh BMD. Beberapa studi menunjukkan peningkatan kepatuhan untuk pengobatan ketika hasil penanda turnover diperlihatkan kepada pasien. Marker resorpsi tulang biasanya menurun lebih dari 40% dalam waktu 3 bulan setelah dimulai terapi dengan bifosfonat. Hal ini diikuti oleh penurunan marker formasi tulang selama 6-12 bulan berikutnya.²

Denosumab menghasilkan penurunan yang sangat cepat dari marker resorpsi tulang. Perubahan marker pada terapi antiresorptif terkait dengan pengurangan risiko fraktur. Jika marker turnover tulang tidak turun selama terapi antiresorptif, bisa terjadi karena ketidaksesuaian terapi, malabsorpsi, penyerapan yang buruk, makan terlalu cepat setelah minum bifosfonat secara oral, atau mungkin ada penyebab sekunder dari osteoporosis yang membutuhkan pencarian lagi. Teriparatide, sebaliknya merangsang pembentukan tulang baru, dan P1NP meningkat 2 kali lipat dalam 1 bulan pertama pengobatan dan terus meningkat dalam 6 bulan pertama.¹³

c. Monitoring Setelah Penghentian Bifosfonat

Tidak ada konsensus mengenai berapa lama terapi bifosfonat harus diberikan. Beberapa penelitian telah mengusulkan penghentian obat mungkin tepat pada pasien risiko rendah setelah 5 pengobatan terus menerus, berdasarkan bukti pencegahan fraktur lanjutan dan mengurangi risiko komplikasi yang jarang termasuk atipikal fraktur. Beberapa ahli bedah mulut menggunakan CTX untuk menilai risiko osteonekrosis rahang (ONJ) setelah prosedur gigi invasif pada pasien yang diterapi dengan bifosfonat. Dalam sebuah penelitian kecil, risiko ONJ lebih tinggi jika CTX kurang dari 200 pg/ml.¹³

d. Monitor Terapi Teriparatide

Teriparatide telah dilaporkan memiliki efikasi jangka panjang sebagai obat anabolik yang diperkirakan dengan mengukur marker tulang 1-3 bulan dari awal terapi. Kenaikan PICP serum setidaknya 46 ng/ml pada 1 bulan dan kenaikan serum PINP minimal 17,2 ng/ml pada 3 bulan hampir selalu memprediksi peningkatan yang signifikan dari kepadatan tulang.²

2. Osteoporosis yang Diinduksi Glukokortikoid

Terapi glukokortikoid menyebabkan hilangnya massa tulang dan peningkatan insiden patah tulang ketika diberikan dalam dosis tinggi atau untuk waktu yang lama baik secara oral, parenteral, atau inhalasi. Selama terapi glukokortikoid, nilai marker tulang umumnya rendah dari orang normal. Pemberian bifosfonat selama terapi glukokortikoid cukup efektif dalam meningkatkan pembentukan tulang.²

3. Osteoporosis yang Diinduksi Immobilisasi

Dalam suatu studi pada orang normal yang beristirahat di tempat tidur menunjukkan bahwa CTX dan NTX urin meningkat secara signifikan setelah 24 jam. Tidak diragukan lagi hal ini mencerminkan peningkatan pesat dalam aktivitas osteoklas. Dalam suatu studi cross-sectional pria yang menderita kelumpuhan jangka panjang dengan cedera tulang belakang. Selama 1 tahun pertama setelah cedera, ekskresi deoxy pyridinoline urin meningkat nyata, sedangkan total alkalin phosphatase darah dan osteocalcin sedikit lebih tinggi. Selama 30 tahun setelah cedera, penanda resopsi tulang kembali ke tingkat normal dan marker formasi tulang kembali normal. Kejadian fraktur naik tapi datar setelah 20 tahun.²

4. Inflammatory Bowel Disease

Pasien dengan penyakit inflamasi usus, terutama penyakit Crohn, memiliki massa tulang yang rendah dan berisiko mengalami fraktur. Komplikasi ini disebabkan oleh terapi glukokortikoid, hipogonadisme, kekurangan vitamin D, dan sitokin aktif yang dilepaskan oleh usus yang mengalami inflamasi. Sitokin berupa IL-1, IL-6, TNF- α mungkin bertanggung jawab terhadap meningkatnya resopsi tulang.²

5. Rheumatoid Arthritis

Insiden osteoporosis dan patah tulang juga meningkat pada pasien dengan rheumatoid arthritis (RA). Seperti pada pasien dengan inflammatory bowel disease, berbagai faktor dapat berkontribusi pada keroposnya tulang, termasuk terapi glukokortikoid, hipogonadisme, kurangnya vitamin D, imobilitas, dan peningkatan sitokin aktif. Umumnya terjadi peningkatan marker resopsi tulang yang berasal dari kolagen tipe 1. Meskipun pada pasien RA terjadi peningkatan pada TRAP yang dimungkinkan berasal dari makrofag atau sel dendritik.²

6. Hiperparatiroidisme Primer

Hipersekresi hormon paratiroid meningkatkan aktivitas osteoklastik dengan sekundernya adalah peningkatan aktivitas osteoblastik. Rata-rata, pasien dengan penyakit ini apabila tidak diobati akan memiliki tingkat marker resopsi maupun formasi yang tinggi, kecuali pada kasus yang ringan. Marker tulang kembali normal dalam waktu 6 bulan sampai 1 tahun setelah paratiroidektomi yang sukses.²

7. Osteomalacia dan Rickets

Osteomalacia dan rickets dari setiap penyebab mempunyai karakteristik peningkatan aktivitas osteoblas. Jika penyebabnya adalah kekurangan vitamin D, cacat genetik, defek genetik atau didapat pada sintesis kalsitriol, atau resistensi vitamin D,

maka hiperparatiroidisme dengan peningkatan resopsi tulang adalah hal kedua yang diutamakan.²

Aktivitas total alkalin phospatase serum telah menjadi penanda yang berguna untuk aktivitas penyakit selama bertahun-tahun meskipun penanda baru kecuali osteocalcin serum berpotensi lebih sensitif. Marker resopsi tiulang meningkat pada defisiensi vitamin D tetapi tidak banyak digunakan dalam praktek klinis. Hormon paratiroid adalah cara tidak langsung yang sangat baik guna menilai peningkatan resopsi tualng dan respon terhadap terapi.²

8. Renal Osteodistrophi

Pemeriksaan mikroskopis dari biopsi tulang masih dianggap baku emas untuk diagnosis dan pengukuran serum paratiroid adalah panduan penting untuk diagnosis dan terapi. Namun, studi terbaru menunjukkan bahwa penanda serum formasi dan resopsi tulang mungkin memberikan informasi tambahan untuk menilai turnover tulang. Saat ini belum diketahui secara pasti apakah salah satu penanda baru lebih unggul daripada total alkalin phospatase serum.²

9. Kanker

Pada keganasan yang metastase ke tulang dapat diklasifikasikan sebagai osteolitik, osteoblastik, atau campuran atas dasar radiografi. Penanda biokimia remodeling tulang telah terbukti berguna dalam menilai besarnya metastase, respon terhadap terapi, bahkan prognosis untuk survival. Metastase osteolitik, yang umum pada kanker payudara, berhubungan dengan peningkatan marker resopsi tulang dan setelah pengobatan bifosfonat IV dapat menurunkan hamper 70% marker.²

Pasien dengan NTX urin yang tinggi memiliki risiko lebih tinggi terhadap komplikasi skeletal dan perkembangan penyakit dibandingkan pasien dengan kadar yang rendah. Pada metastase osteoblastik misalnya pada pasien kanker prostat yang sebagian besar lesi bersifat osteoblastik, memiliki aktivitas total alkalin phosphatase yang tinggi dan penanda tulang lainnya.²

10. Penyakit Paget

Pada pasien dengan penyakit poliostotik luas, resopsi tulang dan tingkat penanda formasi tulang mungkin lebih tinggi daripada semua gangguan tulang lainnya. Pengecualian adalah serum osteocalcin yang biasanya tidak akurat mencerminkan tingkat formasi tulang. Jumlah serum alkalin phosphatase mungkin digunakan untuk menilai aktivitas penyakit dan melihat respon terhadap terapi.²

E. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Hasil Pemeriksaan

1. Variabilitas diurnal dan harian

Ini adalah faktor biologis paling penting dalam aktivitas formasi dan resopsi tulang. Tingkat penanda turnover tulang tertinggi di pagi hari dan terendah di sore dan malam hari. Tingkat penanda dalam urin dapat bervariasi dari 20% sampai 30% dari yang tertinggi sampai terendah. Penanda serum dapat berubah ke tingkat yang lebih kecil kecuali CTX serum, yang dapat bervariasi lebih dari 60% dalam sehari.²

2. Makan dan Asupan Kalsium

Darah sebagai sampel pengukuran CTX harus diambil pagi hari setelah puasa saat malam hari untuk menghindari penurunan besar yang terjadi setelah makan. Peningkatan asupan kalsium juga dapat menurunkan tingkat marker resopsi tulang, terutama pada

orang yang sebelumnya asupan kalsiumnya kurang. Sepertinya efek ini dimediasi oleh penghambatan sekresi hormon paratiroid.²

3. Penanganan Sampel

Pengumpulan secara tidak benar dan penanganan spesimen yang tidak seirus dapat mempengaruhi hasil. Waktu yang optimal untuk mengumpulkan sampel adalah pagi hari. Jika urin diperlukan, mengumpulkan kedua spesimen urin pagi hari, sementara sisanya saat puasa untuk mengurangi variasi.^{2.13}

BAB III

PENUTUP

Kesimpulan :

1. Aktivitas osteoblas dan osteoklas menghasilkan penanda tulang yang dapat diukur dengan berbagai macam metode.
2. Sampel dapat diambil dari serum ataupun urin.
3. Aplikasi klinis pada umumnya digunakan untuk bukan untuk skrining arau diagnosis tetapi untuk monitoring terapi.
4. Pemeriksaan rutin umunya tidak dianjurkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover part I : biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 2005; 26: 97-122.
2. Singer, FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleveland Clinic Journal* 2008; 75(10): 739-750.
3. Thomas SDC. Bone turnover markers. *Aust Prescr* 2012; 35: 156-158.
4. Anonymous. Clinical policy bulletin : biochemical markers of bone remodeling. Aetna, 2013. Accessed on October 2013. Available at : http://www.aetna.com/cpb/medical/data/500_599/0562.html.
5. Civitelli R, Villareal RA, Napoli N. Bone turnover markers : understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int* 2009; 20: 843-851.
6. Lane NE. Bone turnover markers : definitions and clinical use today. *International Bone Densitometry Workshop*, 2012.
7. Blackwell. Biomarkers of bone turnover. *Int J Clin Pract CME* 2009; 63(1): 19-26.
8. Priyana A. Peran pertanda tulang dalam serum pada tatalaksana osteoporosis. *Universa Medicina* 2007; 26: 152-159.
9. Grey EEV, Wauchope AD, Atkinson SA. Bone health in childhood : usefulness of biochemical biomarkers. *eJIFCC* 2008; 19(2): 1-14.
10. Yudaniayanti IS. Aktifitas alkaline phosphatase pada proses kesembuhan patah tulang femur dengan terapi CaCO₃ dosis tinggi pada tikus jantan. *Media Kedokteran Hewan* 2005; 21(1): 15-18.
11. Lee AJ, Hodges S, Eastell R. Measurement of osteocalcin. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 432-446.
12. Sunu WP. Perbedaan kadar osteokalsin pada wanita postmenopause riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal injeksi depo medroksiprogesteron asetat dengan kontrasepsi non hormonal. *FKUNS*, 2010.
13. Coates P. Bone turnover markers. *Australian Family Physician* 2013; 42(5): 285-287.

14. National Osteoporosis Foundation (NOF). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington DC, 2013. Accessed on October 2013. Available at : <http://www.nof.org/files/nof/public/content/file/917/upload/481.pdf>.