

618.172
HER
h c1



**HUBUNGAN KONTRASEPSI HORMONAL
DENGAN DENSITAS MINERAL TULANG PADA
WANITA MENOPAUSE DAN PASCA MENOPAUSE**

EKA CHANDRA HERLINA

TESIS

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
OBSTETRI GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2000**

**HUBUNGAN KONTRASEPSI HORMONAL
DENGAN DENSITAS MINERAL TULANG PADA
WANITA MENOPAUSE DAN PASCA MENOPAUSE**

Diajukan kepada Bagian Obstetri Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
sebagai syarat untuk memperoleh
Gelar Dokter Spesialis
dalam bidang Obstetri Ginekologi

Oleh

EKA CHANDRA HERLINA

**BAGIAN / SMF OBSTETRI GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. KARIADI
SEMARANG
2000**

HALAMAN PENGESAHAN

Judul penelitian : HUBUNGAN KONTRASEPSI HORMONAL
DENGAN DENSITAS MINERAL TULANG PADA
WANITA MENOPAUSE DAN PASCA MENOPAUSE

Ruang lingkup : Obstetri Ginekologi

Pelaksana penelitian
Nama : Eka Chandra Herlina
NIP : 131 875 467
Pangkat / Golongan : Penata Muda Tk. I / III-b
Pembimbing : Prof. Dr. dr. Sutoto, SpOG
dr. Bantuk Hadijanto, SpOG

Semarang, Desember 2000

Peneliti



Eka Chandra Herlina
NIP 131 875 467

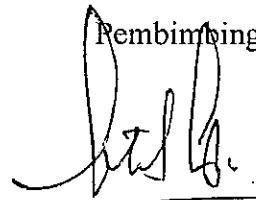
Disetujui oleh

Pembimbing I

ttd

Prof. Dr. dr. Sutoto, SpOG
NIP 131 237 477

Pembimbing II



dr. Bantuk Hadijanto, SpOG
NIP 140 067 550

Penelitian ini dilakukan
di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Obstetri Ginekologi

Hasil penelitian ini merupakan milik :

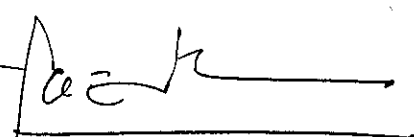
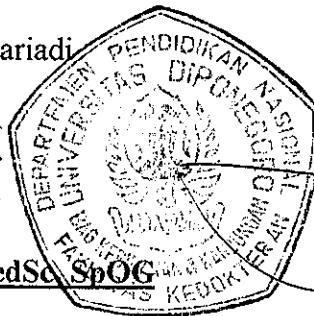
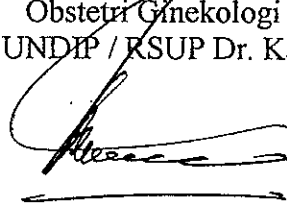
Bagian / SMF Obstetri Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi
Semarang

Telah diajukan dan disetujui

Semarang, Desember 2000

Ketua Bagian / SMF
Obstetri Ginekologi
FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi

Ketua Program Studi PPDS I
Obstetri Ginekologi
FK UNDIP



Prof. dr. Noor Pramono, MMedSc, SpOG
NIP 130 345 800

dr. Suharsono, SpOG
NIP 130 354 875

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah Swt karena atas rahmat dan karuniaNya, tesis berjudul “Efek kontrasepsi hormonal terhadap densitas mineral tulang pada wanita menopause dan pasca menopause” dapat saya selesaikan.

Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Pada kesempatan ini perkenankanlah saya untuk menyampaikan terima kasih dan penghargaan kepada seluruh pihak yang telah memberikan bantuan dan bimbingan selama mengikuti pendidikan dan penyelesaian tesis ini, kepada :

1. **Prof. dr. Noor Pramono, MMedSc, SpOG** selaku Ketua Bagian / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan ijin dan kesempatan seluas-luasnya, serta memberikan pengarahan-pengarahan yang diperlukan dalam penulisan tesis ini
2. **dr. Suharsono, SpOG** selaku Ketua Program Studi PPDS I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, yang selalu memberikan dorongan dan motivasi agar pendidikan dan penulisan tesis ini dapat segera diselesaikan.
3. **Prof. Dr. dr. Sutoto, SpOG** selaku pembimbing dalam penyusunan tesis ini yang selalu membimbing dengan penuh kesabaran serta memberikan banyak kepustakaan terbaru yang diperlukan dalam penyusunan tesis ini.
4. **dr. Bantuk Hadijanto, SpOG** selaku pembimbing dalam penyusunan tesis ini yang banyak memberikan asupan demi kesempurnaan tesis ini.
5. Semua Guru Besar dan Staf di Bagian Obstetri yang telah membimbing, mendidik, dan memberi bekal keilmuan kepada saya hingga selesainya program pendidikan dokter spesialis I ini.
6. Seluruh teman-teman residen, paramedis, tenaga administrasi dan para penderita, atas kerjasama yang baik selama saya menimba ilmu di bagian Obstetri Ginekologi ini.

7. **dr. Yuwono, dr. Sunarto, dr. Priyono Hadiluwih** dan sejawat lain di Bagian Biologi yang telah memberikan peluang bagi saya untuk melanjutkan pendidikan spesialis Obstetri Ginekologi.
8. Kepada ayah saya **Prof. dr. Untung Praptohardjo, SpOG** yang sejak masa kecil telah menanamkan kecintaan pada profesi kedokteran, mendorong untuk terus maju dan berfikir inovatif, khususnya di bidang Obstetri Ginekologi, dengan selalu memperhatikan kehidupan dan kebutuhan masyarakat yang tidak terjangkau oleh fasilitas kedokteran, serta kepada ibu saya **Siti Isbandiyah** yang melimpahi dengan kasih sayang, serta selalu mendampingi saya sejak kanak-kanak hingga dewasa.
9. Bapak mertua Almarhum **dr. Soetomo, SpTHT** dan ibu mertua **Prof. Dr. Istiati Soetomo**, yang selalu mendorong dan mendoakan saya agar dapat segera menyelesaikan pendidikan.
10. Suami tercinta, **dr. Arya Hasanuddin**, yang tiada henti selalu mendorong saya untuk terus maju dan berkarya, serta kedua anak saya **Prasasya Paramesthi** dan **Seno Radya Janardana** yang dengan doa kecilnya selalu berharap agar ibunya dapat segera menyelesaikan pendidikan. Merekalah yang sesungguhnya menjadi pendorong terbesar sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini.

Dengan kesadaran bahwa masih banyak kekurangan dalam penyusunan tesis ini, maka kritik dan saran membangun sangat diharapkan demi kesempurnaan. Saya berharap semoga tesis ini berguna untuk pengembangan ilmu Obstetri Ginekologi, khususnya dalam upaya meningkatkan kesehatan wanita pada masa menopause dan pasca menopause.

Semarang, Desember 2000

Eka Chandra Herlina

ABSTRAK

Dengan pencapaian usia harapan hidup yang lebih tinggi, maka wanita dituntut untuk meminimalkan akibat dari adanya penyakit degeneratif yang terjadi karena penurunan fungsi ovarium yang berdampak jangka panjang berupa osteoporosis. Bila hal ini terjadi maka membutuhkan biaya kuratif yang sangat besar. Dari beberapa penelitian diungkapkan bahwa penggunaan kontrasepsi hormonal kombinasi sebelum menopause akan menstabilkan atau bahkan meningkatkan massa tulang, dibandingkan dengan mereka yang tidak menggunakan kontrasepsi tersebut

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui densitas mineral tulang (DMT) pada wanita menopause dan pasca menopause dimana pada usia 40-50 tahun terpapar oleh kontrasepsi hormonal selama minimal 6 bulan.

Penelitian ini adalah penelitian potong lintang yang dilaksanakan di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bidan dan perawat pada masa menopause dan pasca menopause, dengan kriteria penerimaan sampel berbadan sehat, tidak ada gangguan aktivitas, dan bersedia menandatangani *informed consent*. Adapun syarat penolakan adalah adanya riwayat ooforektomi, pernah mendapat terapi hormonal, pengobatan steroid, anti konvulsan, anti koagulan, furosemid atau heparin, baru saja mengalami fraktur, perokok / peminum alkohol, menderita gangguan ginjal, penyakit hati, riwayat gastrektomi, sindroma malabsorpsi, hiperprolaktinemia, hiperparatiroid, penyakit *Cushing*, diabetes mellitus, tirotoksikosis dan hiperadrenalisme, defisiensi kalsium dan diet tinggi kafein, protein, dan serat. Subyek penelitian dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok I atau kelompok pembanding, kelompok II (kelompok dengan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal progesteron selama ≥ 6 bulan pada usia 40-50 tahun), dan kelompok III (kelompok dengan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal estrogen dan progesteron selama ≥ 6 bulan pada usia yang sama).

Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa DMT pada kelompok III adalah $0,462 \pm 0,07 \text{ gr/cm}^2$, pada kelompok II $0,398 \pm 0,11 \text{ gr/cm}^2$, dan pada kelompok I $0,417 \pm 0,11 \text{ gr/cm}^2$. Dari pemeriksaan ini dijumpai bahwa DMT kelompok III lebih baik daripada pada kelompok I dan II, namun belum menunjukkan signifikansi ($p=0,064$). Sedangkan rata-rata nilai T (dengan membandingkan unit simpang baku populasi dewasa muda) pada kelompok I adalah -1,47, pada kelompok II adalah -1,68, dan pada kelompok III adalah -1,08 dimana angka tersebut belum menunjukkan signifikansi ($p=0,058$). Pada penilaian *QUI* (kekerasan tulang) diperoleh hasil $78,5 \pm 17,8$ pada kelompok I, $74,9 \pm 17,7$ pada kelompok II, dan $90,6 \pm 11,6$ pada kelompok III, dan menurut uji statistik (Benferoni), terdapat perbedaan bermakna antara kelompok III dengan kelompok I dan II.

Dapat disimpulkan bahwa adanya riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal kombinasi yang mengandung estrogen dan progesteron akan berakibat positif dengan meningkatkan DMT, nilai T, dan *QUI* yang lebih tinggi apabila dibandingkan dengan kelompok tanpa riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal, ataupun dengan riwayat pemakaian kontrasepsi yang mengandung progesteron saja.

DAFTAR ISI

	hal
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL DAN GAMBAR	x
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Permasalahan	2
1.3 Tujuan penelitian	3
1.4 Manfaat penelitian	3
1.5 Keaslian penelitian	3
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Menopause	6
2.2 Tulang pada wanita dewasa	10
2.2.1 Fisiologi tulang	10
2.2.2 Komposisi tulang	11
2.2.2.1 Mineral	11
2.2.2.2 Matriks tulang	11
2.2.2.3 Sel tulang	12
2.2.3 <i>Modeling</i> tulang dan <i>remodeling</i> tulang	15
2.2.3.1 <i>Modeling</i>	15
2.2.3.2 <i>Remodeling</i>	15
2.2.4 Peranan estrogen dan kalsitriol terhadap pembangunanan pembentukan tulang	16
2.2.4.1 Estrogen	16
2.2.4.2 Kalsitriol	18
2.2.4.2.1 Vitamin D ₃	18
2.2.4.2.2 Paparan sinar matahari	20
2.2.4.3 Estrogen, kalsitriol dan pembangunan pembentukan tulang	20
2.2.5 Metabolisme kalsium	21
2.3 Metabolisme tulang, massa tulang, penyusutan tulang dan perubahan densitas tulang sesuai umur dan status menstruasi	22
2.3.1 Metabolisme tulang	22
2.3.2 Massa tulang	23
2.3.3 Penyusutan tulang dan perubahan densitas tulang sesuai umur dan status menstruasi	23
2.4 Pemeriksaan diagnostik penyusutan tulang	24
2.4.1 Tanda dan gejala	24
2.4.2 Pemeriksaan dengan alat	25
2.4.3 Pemeriksaan biokimia	28

2.5	Pengaruh kontrasepsi hormonal pada massa tulang	29
2.5.1	Efek estrogen pada massa tulang	29
2.5.2	Efek progesteron pada massa tulang	29
2.6	Osteoporosis	30
2.6.1	Fraktur osteoporosis	30
2.6.2	Faktor risiko osteoporosis	31
2.6.3	Pencegahan osteoporosis	34
2.6.4	Pengobatan osteoporosis	37
2.7	Kerangka teori	40
2.8	Kerangka konsep	41
III.	HIPOTESIS	42
IV.	CARA PENELITIAN	43
4.1	Tempat penelitian	43
4.2	Waktu penelitian	43
4.3	Rancangan penelitian	43
4.4	Populasi	43
4.4.1	Populasi target	43
4.4.2	Populasi terjangkau	43
4.5	Sampel	43
4.5.1	Syarat penerimaan sampel	43
4.5.2	Syarat penolakan sampel	44
4.6	Besar sampel	44
4.7	Cara pengambilan sampel	45
4.8	Cara pengukuran DMT	46
4.9	Cara pengolahan data	47
4.10	Definisi operasional variabel	47
4.11	Etika penelitian	50
4.12	Alur penelitian	51
V.	HASIL PENELITIAN	52
5.1	Analisis univariat	52
5.2	Gambaran DMT, <i>QUI</i> , dan nilai T pada wanita menopause	53
5.2.1	Hubungan pemakaian kontrasepsi hormonal dengan DMT	54
5.2.2	Hubungan pemakaian kontrasepsi hormonal dengan <i>QUI</i>	55
5.2.3	Hubungan pemakaian kontrasepsi hormonal dengan nilai T	56
5.3	Karakteristik responden	57
5.3.1	Umur responden	57
5.3.2	Umur menopause	58
5.3.3	Paritas	59
5.3.4	Lama pemakaian kontrasepsi hormonal	60
5.3.5	Pekerjaan responden	62

5.3.6	Kegiatan olahraga responden	64
5.3.7	Perbandingan nilai DMT, nilai T, dan <i>QUI</i> menurut frekuensi minum susu	65
5.3.8	Perbandingan nilai DMT, nilai T, dan <i>QUI</i> menurut frekuensi makan tahu-tempe	67
IV.	PEMBAHASAN	68
V.	SIMPULAN	74
VI.	SARAN	75
DAFTAR PUSTAKA		

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

- Tabel I.** Perubahan massa tulang sesuai umur
- Tabel II.** Faktor risiko osteoporosis
- Tabel III.** Hubungan antara faktor risiko dan osteoporosis
- Tabel IV.** Distribusi karakteristik subyek penelitian
- Tabel V.** Deskripsi DMT, *QUI*, dan nilai T serta hubungannya dengan kontrasepsi hormonal
- Tabel VI.** Distribusi karakteristik ibu menurut kelompok kontrasepsi
- Tabel VII.** Korelasi karakteristik subyek penelitian dengan DMT, *QUI*, dan nilai T menurut kelompok penelitian
- Tabel VIII.** Perbandingan nilai DMT, *QUI*, dan T menurut pekerjaan
- Tabel IX.** Perbandingan nilai DMT, *QUI*, dan T menurut kegiatan olahraga
- Tabel X.** Perbandingan nilai DMT, *QUI*, dan nilai T menurut kebiasaan minum susu
- Tabel XI.** Perbandingan nilai DMT, *QUI*, dan nilai T menurut kebiasaan makan tahu-tempe
-
- Gambar 1.** Masa peralihan yang dilalui seorang wanita dari setelah periode fertil ke periode senil
- Gambar 2.** Massa tulang pada pria dan wanita meningkat sampai usia 30 tahun kemudian menurun
- Gambar 3.** Hubungan kontrasepsi hormonal dengan DMT
- Gambar 4.** Hubungan pemakaian kontrasepsi hormonal dengan *QUI*
- Gambar 5.** Hubungan pemakaian kontrasepsi hormonal dengan nilai T
- Gambar 6.** Korelasi umur subyek penelitian dengan DMT
- Gambar 7.** Korelasi usia mulai menopause dengan DMT
- Gambar 8.** Korelasi paritas subyek penelitian dengan DMT
- Gambar 9.** Korelasi lama memakai kontrasepsi hormonal dengan DMT
- Gambar 10.** Kontrol hormonal pada metabolisme kalsium yang terjadi setelah menopause

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Dengan berhasilnya pembangunan dibidang kesehatan, maka usia harapan hidup wanita Indonesia-pun meningkat. Pada tahun 1971, usia harapan hidup wanita Indonesia hanya 48,05 tahun, tahun 1980 menjadi 50,9 tahun, tahun 1985 menjadi 61,7 tahun, tahun 1995 menjadi 66,7 tahun, dan pada tahun 2000 diperkirakan mencapai 70 tahun^{1,2}.

Dengan pencapaian usia harapan hidup wanita Indonesia yang lebih tinggi, maka wanita dituntut untuk dapat berperan, baik disektor formal maupun nonformal dengan kualitas hidup yang memadai. Salah satu contoh dibidang kesehatan adalah usaha untuk meminimalkan akibat dari adanya penyakit degeneratif yang terjadi karena penurunan fungsi ovarium, yang mempunyai dampak jangka pendek berupa sindrom klimakterium dan jangka panjang berupa penyakit jantung (kardiovaskuler) dan osteoporosis^{2,3}. Apabila dampak penurunan fungsi ovarium telah terjadi maka untuk pengobatannya (kuratif) dibutuhkan biaya yang sangat besar, tetapi apabila diadakan pencegahan sebelum penyakit tersebut timbul maka akan memberikan hasil yang memuaskan, juga hanya membutuhkan dana yang relatif tidak besar³⁻⁷.

Osteoporosis pasca menopause merupakan masalah kesehatan yang melibatkan 20 juta wanita di Amerika Serikat dimana mengakibatkan >1 juta fraktur pertahun. Selama kehidupan wanita, risiko terjadinya fraktur leher femur, vertebra, atau radius berkisar antara 15-32%. Fraktur leher femur yang biasanya terjadi pada tahun-tahun terakhir kehidupan, mempunyai angka mortalitas 15% dalam waktu 6 bulan².

Penyusutan tulang (*bone loss*) pasca menopause terjadi akibat penurunan hormon estrogen secara gradual. Terapi sulih hormon (TSH) terbukti efektif untuk menurunkan penyusutan tulang dan secara dramatis menunjukkan penurunan angka fraktur sebanyak 50-75%. Namun penanganan yang baik sebelum masa

menopause akan memperlambat atau mencegah pengurangan penyusutan tulang dimana proses ini telah dimulai pada usia 30-40 tahun⁸.

1.2 PERMASALAHAN

Penurunan densitas mineral tulang (DMT) terutama terjadi setelah menopause, namun \pm 10% massa tulang (*bone mass*) telah susut pada masa perimenopause. Dari beberapa penelitian diungkapkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral akan menstabilkan atau bahkan meningkatkan massa tulang, dibandingkan dengan mereka yang tidak menggunakan kontrasepsi tersebut⁸.

DeCherney melaporkan bahwa ternyata terdapat hubungan antara lama pemakaian kontrasepsi hormonal dan massa tulang. Efek estrogen berhubungan dengan dosis, dan dosis optimal adalah setara dengan 25-35 μ g etinil estradiol. Dari beberapa studi lain juga terbukti bahwa noretindron mempunyai efek positif pada masa tulang sehingga kontrasepsi hormonal secara optimal dapat dipakai sebagai kontrasepsi pada wanita premenopause dimana sebelumnya telah memakai kontrasepsi yang lain⁸.

Meskipun hanya sedikit dari wanita >35 tahun yang menggunakan kontrasepsi hormonal, namun *FDA (Food and Drug Administration)* melaporkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral dosis rendah pada wanita >35 tahun adalah aman apabila wanita tersebut sehat dan tidak merokok. Berdasarkan informasi tersebut, sangat dimungkinkan untuk merekomendasi penggunaan kontrasepsi hormonal pada wanita premenopause sehingga selain fungsinya sebagai alat kontrasepsi, maka dapat pula dipakai untuk meminimalkan penyusutan tulang sebagai keuntungan tambahan⁸.

Adanya berbagai macam jenis kontrasepsi hormonal yang beredar di Indonesia yang mengandung preparat kombinasi estrogen dan progesteron dan dengan mempertimbangkan efeknya pada DMT pada masa menopause, maka timbul permasalahan yaitu kontrasepsi hormonal manakah yang sebaiknya dipakai oleh klien / akseptor pada usia menjelang menopause (40-50 tahun) ?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

Tujuan umum

Mengetahui DMT wanita menopause dan pasca menopause dimana pada usia 40-50 tahun terpapar oleh kontrasepsi hormonal selama minimal 6 bulan.

Tujuan khusus

- Mengetahui nilai T (perbedaan hasil DMT subyek penelitian dibandingkan dengan unit simpang baku rerata dewasa muda) wanita menopause dan pasca menopause dimana pada usia 40-50 tahun terpapar oleh kontrasepsi hormonal selama minimal 6 bulan.
- Mengetahui *QUI* (kekerasan tulang) wanita menopause dan pasca menopause dimana pada usia 40-50 tahun terpapar oleh kontrasepsi hormonal selama minimal 6 bulan.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

Diharapkan hasil penelitian ini berguna sebagai :

- bahan pertimbangan dalam pilihan pemberian kontrasepsi hormonal pada akseptor atau calon akseptor Keluarga Berencana dengan mempertimbangkan efek jangka panjang khususnya pada DMT.
- bahan pertimbangan untuk memberi terapi / suplemen hormon dengan terus melanjutkan penggunaan kontrasepsi hormonal pada akseptor KB di atas umur 35 tahun

1.5 KEASLIAN PENELITIAN

Hingga saat ini, tidak banyak penelitian yang meneliti penyusutan tulang pada wanita premenopause atau perimenopause sehingga rekomendasi untuk pencegahan awal penyusutan tulang masih jarang dipublikasikan.

Penelitian mengenai DMT sampai saat ini-pun belum pernah dilakukan di Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penelitian yang pernah dilakukan di RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo (1998) yaitu membandingkan densitas tulang pada wanita pasca menopause dalam terapi hormonal pengganti yang melakukan olahraga teratur dan yang tidak teratur, dimana diperoleh hasil

bahwa mereka yang mendapatkan TSH serta melakukan olahraga teratur maka DMT-nya lebih baik daripada kelompok pembanding⁹.

Hreshchyshyn dkk melaporkan hasil penelitian menggunakan *dual-photon absorptiometry* dengan membandingkan DMT pada spina lumbalis dan leher femur pada wanita yang menggunakan kontrasepsi pil, pernah memakai kontrasepsi pil, maupun belum pernah menggunakan kontrasepsi pil, dan ternyata tidak didapat korelasi bermakna diantara ketiga kelompok tersebut^{10,11}.

Lloyd dkk melakukan penelitian kuantitatif pada spina lumbalis dengan menggunakan *computerized tomography* untuk membandingkan 14 wanita pemakai kontrasepsi pil yang mengandung mestranol selama minimum 67 bulan, dengan 11 wanita yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi pil. Ternyata dari penelitian ini tidak dijumpai perbedaan densitas pada trabekular tulang¹².

Lindsay dkk melaporkan bahwa terdapat kenaikan DMT sebanyak 1% pertahun pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral, namun gagal untuk membuktikan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok yang menggunakan kontrasepsi oral dan yang tidak menggunakan kontrasepsi oral¹³.

Recker dkk meneliti 156 wanita (mahasiswi) yang diikutinya selama 5 tahun, dan mendapatkan hasil adanya peningkatan masa tulang pada dekade ke 3 kehidupan dan ternyata dijumpai peningkatan massa tulang yang lebih besar pada pemakai kontrasepsi pil¹⁴.

Kritz-Silverstein dan Barrett-Connor melaporkan bahwa dari penelitian potong lintang pada 239 wanita pasca menopause yang sebelumnya telah menggunakan kontrasepsi pil selama 6 tahun atau lebih, ternyata terdapat peningkatan DMT pada spina lumbalis dan leher femur tetapi tidak terdapat peningkatan pada pergelangan tangan¹⁵.

Cundy dkk melaporkan bahwa progestin mempunyai efek antagonis terhadap aksi estrogen terhadap DMT. Lebih jauh dikatakan bahwa kontrasepsi progestin jangka panjang tidak mempunyai efek menguntungkan pada massa tulang, bahkan dikatakan merugikan. Hal ini dijumpai pada penelitian potong lintang yang dilakukan pada 30 wanita yang menggunakan *DMPA (depomedroxyprogesteron acetate)* selama >10 tahun. Diperoleh hasil bahwa pada

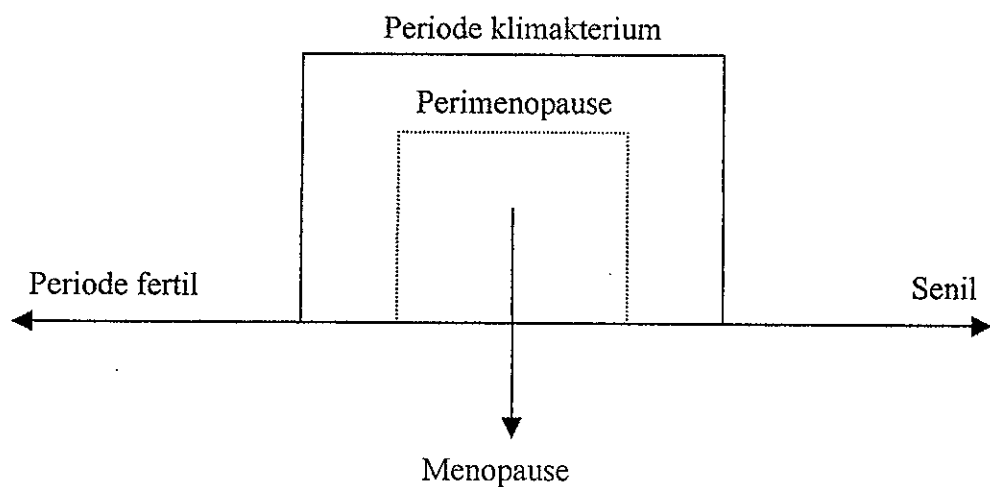
wanita yang menggunakan kontrasepsi ini, terdapat DMT pada spina lumbalis dan leher femur, apabila dibandingkan dengan kelompok pembanding. Namun, bila penggunaan progestin dihentikan maka densitas tulang akan meningkat kembali^{16,17}.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 MENOPAUSE

Menopause adalah berhentinya menstruasi yang menetap yang disebabkan karena berhentinya fungsi ovarium, dimulai dengan adanya tanpa perdarahan pervaginam paling sedikit 12 bulan. Perimenopause adalah periode dimana keluhan menopause memuncak dengan rentangan 1-2 tahun sebelum dan 1-2 tahun sesudah menopause. Periode ini ditandai dengan siklus menstruasi yang tidak teratur, siklus dapat menjadi lebih pendek atau lebih panjang serta lama perdarahan haid juga berubah. Perubahan ini tidak berlangsung secara tiba-tiba, tetapi melalui suatu proses yang lambat. Klimakterium adalah masa peralihan yang dilalui seorang wanita dari periode reproduksi ke periode nonreproduksi. Tanda dan gejala yang kemudian timbul sebagai akibat dari masa peralihan ini disebut sindrom klimakterium. Periode ini dapat berlangsung antara 5-10 tahun sekitar menopause (5 tahun sebelum dan 5 tahun sesudah menopause). Setelah periode klimakterium akan sampai pada periode pasca menopause yang dilanjutkan periode senil^{2-4, 18-20}.



Gambar 1. Masa peralihan yang dilalui seorang wanita dari setelah periode fertil ke periode senil (Dikutip dari Maj Obstet Ginekol Indones. 1999 ; 2357-72)⁴

Fakta bahwa wanita berhenti haid pada usia sekitar 50 tahun telah lama dilaporkan sejak 322 SM oleh Aristotle pada *Historia Animalium*²¹. Hurd melaporkan bahwa usia rata-rata menopause adalah 51 tahun, ditentukan oleh faktor genetik, tidak tergantung pada ras dan status nutrisi, terjadi lebih dini pada perokok, wanita dengan riwayat histerektomi dan pada nulipara²². Payer menambahkan bahwa usia menopause di Asia, Eropa dan Amerika Utara relatif sama, namun pada perokok, menopause akan datang 1,5 tahun lebih awal, sedangkan pada wanita sehat akan terjadi pada usia yang lebih tua²³. Menurut Praptohardjo, usia menopause di Indonesia sekitar 50 tahun, relatif sama dengan di negara-negara barat²³. Akan tetapi, menopause dapat juga terjadi (pada setiap saat dari masa kehidupan seorang wanita) pasca tindakan bedah bilateral ooforektomi yang disebut sebagai menopause prekoks²³.

Pada awal masa klimakterium, terjadi penurunan pada jumlah folikel di ovarium dan menurunnya kepekaan ovarium terhadap gonadotropin sehingga terjadilah kegagalan fungsi ovarium²⁵. Keadaan ini menyebabkan hormon gonadotropin meningkat untuk menstimulasi pertumbuhan folikel, dengan akibat *FSH (follicle stimulating hormone)* akan naik 10-20 kali lipat dan *LH (lutening hormone)* meningkat 3 kali lipat⁴. Pada awal menopause, kadar estradiol berkisar antara 50-300 pg/ml, sedangkan setelah menopause kadar estradiol maupun estron dapat mencapai 100 pg/ml. Pada keadaan ini, estrogen berasal dari aromatisasi androstenedion, yaitu androgen yang diproduksi terutama oleh kelenjar adrenal, dan dari ovarium pasca menopause. Proses aromatisasi ini terjadi pada otot dan jaringan lemak²².

Gejala menopause yang dikenal dengan istilah sindrom kekurangan estrogen atau sindrom klimakterium pada dasarnya dapat digolongkan sebagai berikut^{7,19,20,24,31} :

1. Vasomotor

Keluhan ini pertama kali muncul pada periode perimenopause adalah keluhan vasomotor, seperti gejalak panas (*hot flushes*), keringat malam hari (*night sweat*) dan parestesia⁵. Hurd melaporkan bahwa paling sedikit 50% wanita di negara barat mempunyai keluhan gejalak panas pada menopause yang terjadi

secara alamiah, namun angka ini meningkat pada wanita yang mengalami menopause karena pembedahan²². Pada penelitian dari Payer didapat bahwa gejala panas pada wanita Mayan (Indian) adalah 0%, sedangkan di Belanda dialami wanita sebanyak 80%²³. Menurut penelitian Flint pada wanita Jawa dan Minangkabau, diperoleh hasil bahwa gejala panas yang berat sangat jarang dijumpai, sedangkan kejadian tersering dijumpai di Minangkabau yaitu hanya 4%²². Pada wanita Asia, gejala panas ini biasanya dirasakan sebagai gangguan ringan saja, sementara di negara barat, banyak yang merasakannya sebagai sesuatu yang sangat mengganggu pekerjaan, tidur maupun aktivitas harian²⁶.

2. Perubahan psikologi

Perubahan psikologi merupakan keluhan yang bersifat nonspesifik seperti mudah tersinggung, rasa cemas, gelisah, depresi, kelelahan, hilangnya memori, sulit berkonsentrasi dan gangguan tidur¹⁹. Hal ini terjadi karena perubahan homeostasis psikologi yang berkaitan dengan hormon neuropeptida *ACTH*, β -endorfin (*β -EP*) dan β -lipotropin (*β -LPH*) yang mengatur motivasi, perhatian, konsentrasi, suasana hati, agresi, seksual, dan tingkah laku²⁷. Fungsi seksual dapat berubah karena perubahan psikologi maupun atrofi jaringan urogenital²⁸ serta faktor lingkungan, misalnya keretakan keluarga dan penyakit²⁴.

3. Sistem urogenital

Hubungan organ genital dan saluran kemih wanita secara embriologi dan anatomi sangat dekat. Defisiensi estrogen akan menyebabkan atrofi organ urogenital. Pada vagina, sel-sel yang mengandung glikogen akan berkurang, akibatnya kolonisasi laktobasil akan berkurang, pH vagina meningkat dan kolonisasi bakteri patogen (*E. coli*) meningkat. Atrofi vagina akan menyebabkan hilangnya elastisitas, sehingga vagina menjadi kaku, memendek dan menyempit, epitel vagina menjadi tipis dan sensitif (termasuk terhadap infeksi), indeks maturitas terutama menunjukkan sel-sel basal, sekresi vagina juga berkurang, sehingga menyebabkan disparenia. Perubahan epitel uretra dan trigonum kandung kemih setelah menopause juga sama seperti vagina, dimana

dapat menyebabkan pemendekan uretra, infeksi dan inkontinensia (*stress, urge* dan *overflow inkontinence*)^{19,29}.

4. Osteoporosis

Osteoporosis pasca menopause adalah kondisi yang kompleks yang disebabkan oleh banyak faktor. Fraktur yang biasanya terjadi pada tulang belakang, leher femur dan pergelangan tangan, disebabkan karena adanya kerapuhan tulang yang terjadi saat pasca menopause³⁰. Dengan bertambahnya usia, penyusutan tulang bisa terjadi pada pria dan wanita. Osteoporosis sangat jarang terjadi pada pria sebelum usia 70 tahun³¹, akan tetapi risiko kematian pada fraktur leher femur lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita (30 vs 9%)³².

Fraktur pada penderita osteoporosis akan meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas. Sebagai contoh, risiko wanita yang mengalami fraktur leher femur sama dengan risiko kematian yang terjadi pada kanker payudara. Selain itu 20-40% penderita akan meninggal dalam waktu 1 tahun setelah terjadinya fraktur leher femur dan 50% dari yang bertahan hidup akan mengalami kecacatan seumur hidup dan 25% penderita membutuhkan perawatan khusus yang terus menerus. Sedangkan fraktur vertebra akan menyebabkan deformitas nervus spinalis yang mengakibatkan kecacatan dan penurunan kualitas hidup³³.

Setiap tahun di Amerika Serikat terjadi 1,5 juta fraktur yang berkaitan dengan osteoporosis dimana 700.000 adalah fraktur vertebra, 250.000 fraktur radius distal, 250.000 fraktur leher femur dan 300.000 fraktur pada tempat yang lain³³.

5. Gangguan metabolisme

Gangguan metabolisme dan hemostasis dapat menjadi penyebab penyakit kardiovaskuler. Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab kematian terbesar pada wanita di Amerika Serikat dimana angka kematian karena serangan jantung dan stroke mencapai 500.000 orang/tahun. Angka kejadian penyakit jantung koroner (PJK) sebelum menopause $\pm \frac{1}{4}$ dibanding laki-laki pada usia yang sama, namun 10-15 tahun setelah menopause, angka kejadian PJK meningkat secara bermakna^{34,35}.

2.2 TULANG PADA WANITA DEWASA

2.2.1 Fisiologi tulang

Secara garis besar tulang dibagi menjadi 2 yaitu tulang panjang dan tulang pipih. Bagian luar kedua tulang tersebut merupakan tulang padat, disebut korteks tulang, sedangkan bagian dalamnya adalah bagian trabekular tulang, yang terdiri dari lempengan tipis tersusun seperti bunga karang. Struktur tulang seperti ini merupakan jaringan tiga dimensi dengan konstruksi teknik yang luar biasa, sehingga dengan berat tulang yang ringan menjadikan tulang mempunyai kekuatan maksimal sehingga mampu menahan berat badan maupun beban yang lebih berat^{36,37}.

Secara makroskopis tulang dibedakan menjadi tulang *woven* dan tulang berlapis (*lamellar*). Tulang *woven* adalah bentuk tulang yang paling awal pada embrio dan selama pertumbuhannya terdiri dari jaringan kolagen berbentuk iregular. Setelah dewasa tulang *woven* diganti oleh tulang berlapis yang terdiri dari korteks tulang dan trabekular tulang³⁶.

Korteks tulang jaringannya tersusun seperti osteon, yaitu suatu lapisan konsentris dari tulang yang dikelilingi oleh kanal dengan panjang >2 mm dan lebar 2 mm dimana di dalamnya terdapat osteosit (OST) dan paling sedikit sebuah pembuluh darah untuk nutrisi. Di tempat ini terjadi anastomosis pembuluh darah dari osteon yang lain, sehingga beberapa osteon saling berhubungan satu sama lain. Susunan ini dikenal sebagai sistim Haversian. Bagian trabekular tulang tidak mempunyai pembuluh darah dan memperoleh nutrisi dari permukaan. Susunan ini menerangkan mengapa trabekular tulang paling tebal sekitar 200 μm , jarak yang masih memperoleh nutrisi secara difusi³⁶.

Trabekular tulang terdiri dari sub unit yang disebut unit tulang struktural (SUT) yang terpisah satu sama lain oleh lapisan semen, dimana apabila berada di permukaan disebut unit tulang multi selular (MUT). SUT dan MUT ini ditemukan juga di permukaan sebelah dalam korteks tulang sehingga tampak seperti korteks tulang. Pada kedua tempat ini, yaitu bagian trabekular tulang dan permukaan dalam korteks tulang merupakan bagian yang paling rentan terhadap osteoporosis.

2.2.2 Komposisi tulang

Unsur-unsur yang membentuk tulang adalah :

- a. Mineral ($\pm 65\%$)
- b. Matriks ($\pm 35\%$)
- c. Sel-sel osteoblas (OBL), osteoklas (OKL), OST (osteosit)
- d. Air

Dilihat dari berat tulang, diperkirakan 65% jaringan tulang terdiri dari mineral bahan anorganis, air 5-8% dan sisanya terdiri dari bahan organis atau matriks ekstra selular. Sembilanpuluh lima persen mineral merupakan kristal hidroksiapatit, dan sisanya 5% terdiri dari bahan anorganis. Sembilanpuluh delapan persen dari bahan organis mengandung jaringan kolagen tipe I dan sisanya 2% terdiri dari beberapa protein non kolagen³⁶.

Pada osteoporosis, rasio antara zat organis dan anorganis adalah normal. Keadaan sebaliknya terjadi pada osteomalasia dimana jumlah dari jaringan organik non-mineral (osteoid) meningkat. Osteomalasia biasa terjadi pada orang tua dan apabila timbul bersama-sama dengan osteoporosis maka akan memperberat keadaan osteoporosis sehingga memudahkan terjadi fraktur³⁷.

2.2.2.1 Mineral

Mineral termasuk bentuk dari tulang anorganik. Susunan utamanya adalah kalsium yang analog dengan kristal kalsium fosfat dengan rumus kimia $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}(\text{OH})_2$, dikenal sebagai kristal kalsium hidroksiapatit. Kalsium hidroksiapatit berbentuk piringan kristal tajam seperti jarum, berada di dalam dan diantara serat kolagen, dengan panjang 20-80 nm dan tebal 2-5 nm. Kristal ini tidak murni tetapi mengandung unsur lain yaitu senyawa karbonat, senyawa sitrat, dengan unsur Magnesium, Natrium, Fluoride dan Strontium yang dapat dijumpai pada kisi dari kristal atau terserap ke dalam sampai ke permukaan kristal.

2.2.2.2 Matriks tulang

Matriks tulang adalah bentuk organis tulang. Diperkirakan 35% dari berat tulang kering mengandung 98% kolagen dan sisanya 2% terdiri dari beberapa macam

protein nonkolagen. Kolagen adalah protein dengan daya larut yang sangat rendah, berbentuk *triple helix*, terdiri dari 2 rantai α 1(I) dan α 2 (II) berbentuk silang (*cross linked*) dengan ikatan hidrogen antara hidroksi protein dan residu lainnya. Setiap molekul berada dalam satu garis bersama dengan yang lainnya dan membentuk serat kolagen. Serat kolagen berkelompok membentuk serabut kolagen.

Golongan protein nonkolagen yang jumlahnya banyak adalah osteonektin dan osteokalsin (*bone-Gla-protein*). Osteokalsin adalah protein kecil yang jumlahnya 10-12% dari protein nonkolagen dan erat hubungannya dengan fase mineralisasi tulang. Osteonektin adalah protein besar, yang disekresi oleh OBL dan berfungsi mengikat kolagen dan hidroksiapatit³⁶.

Beberapa protein matriks tulang seperti osteopontin, sialo protein tulang, glikoprotein asam tulang, trombofibrinogen, fibronektin mengandung *arginine-glycine-aspartic acid* yang bersifat asam dan berafinitas besar terhadap kalsium serta mempunyai kemampuan yang diikat oleh reseptor integrin. Faktor pertumbuhan (*growth factor*) dan sitokin seperti *beta transforming growth factor* (β TGF), *insulin growth factor* (IGF), *interleukin* (IL), *bone morphogenic protein* (BMP) ada dalam jumlah kecil di matriks tulang. Protein di atas mengikat mineral tulang dan matriks, dan dilepaskan saat terjadi proses resorpsi tulang oleh OKL.

2.2.2.3 Sel tulang

Metabolisme tulang diatur oleh sel tulang (OBL, OKL dan OST), yang memberikan respons pada pelbagai rangsang termasuk rangsang kimia, mekanis, listrik, dan magnetis. Rangsang spesifik diatur oleh reseptor sel yang ditemukan pada membran sel atau di dalam sel. Reseptor yang berada di membran sel mengikat rangsang dari luar dan mengirimkan informasi tersebut ke inti sel melalui mekanisme transduksi. Sementara itu reseptor dalam sel (di sitoplasma atau di inti) mengikat rangsang (biasanya hormon steroid) yang melewati membran sel dan masuk ke dalam sel untuk memindahkan efektor ke nukleus yang di dalamnya terdapat kompleks reseptor steroid yang terikat pada *deoxyribonucleic acid* (DNA) spesifik dari rangkaian gen.

Sel tulang tersebut adalah :

a. Osteoblas (OBL)

OBL berasal dari sel primitif mesenkim yang membentuk matriks tulang dan ditemukan pada daerah cekungan erosi setelah terjadinya proses resorpsi tulang. OBL berperan dengan mensekresi kolagen untuk membentuk matriks nonmineral, yang disebut osteoid dengan ketebalan 6-10 μm . Osteoid merupakan jaringan *preosseous* yang terdiri dari kolagen dan sejumlah protein tulang termasuk osteokalsin. Dibawah kendali dari OBL, osteoid menjadi matur dalam waktu 5-10 hari, diikuti dengan deposisi dari kristal hidroksiapatit^{7,37}.

OBL adalah sel yang berinti tunggal, terdapat di permukaan luar dan dalam tulang. Dalam keadaan aktif sel OBL berbentuk kuboid dan dalam keadaan tidak aktif berbentuk pipih. Biasanya OBL yang aktif ditemukan di antara matriks sesudah mensintesis tulang diawali dengan proses mineralisasi dan terjadinya pembentukan kristal. Awal mineralisasi berarti kalsifikasi awal yang biasanya bergerak 5-10 nm dari permukaan OBL. Fungsi OBL adalah formasi tulang yang dipengaruhi oleh faktor lokal maupun sistemik. Faktor lokal meningkatkan formasi tulang : *BMP*, *TGF β* , *IGF*, estrogen, *triiodothyronin* (*T₃*), *tetraiothyronin* (*T₄*), kalsitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), prostaglandin E2 (*PGE2*). Faktor sistem yang meningkatkan formasi tulang adalah fluoride, *PTH* dan prostaglandin, sedangkan faktor sistem yang menghambat formasi tulang adalah hormon kortikosteroid. Saat menjalankan fungsinya, OBL juga memproduksi enzim alkali fosfatase yang mempunyai sifat spesifik dibandingkan dengan alkali fosfatase yang dihasilkan jaringan lainnya dengan membebaskan protein nonkolagen osteokalsin dalam pembentukan tulang. Aktivitas OBL dapat dipantau secara biokimia dengan menilai kadar enzim alkali fosfatase tulang dan osteokalsin serum. Dalam perkembangan penelitian selanjutnya telah ditemukan reseptor estrogen dan reseptor kalsitriol di OBL³⁷.

b. Osteosit (OST)

OST berasal dari sel OBL yang berhenti membentuk matriks tulang dan tersimpan di dalam tulang. Hanya 10-12% OBL yang menjadi OST, dimana

hal ini disebabkan oleh kegagalan difusi nutrisi. Sumber satu-satunya nutrisi dan pertukaran gas terbentuk setelah OST masuk melalui kanalikuli yang berasal dari bekas proses seluler yang memanjang selama OBL membentuk mineralisasi tulang. Kanalikuli berbentuk seperti tubulus penghubung, yang diduga sebagai unsur untuk komunikasi dan nutrisi.

OST diperkirakan dapat menjawab mekanisme rangsang gaya mekanik dengan memicu dikeluarkan IGF 1 dan menyebabkan OBL tidak aktif menjadi OBL aktif dan merangsang juga pembentukan OBL yang baru.

c. Osteoklas (OKL)

Sel OKL adalah sel yang berada pada permukaan korteks atau trabekular tulang, berukuran besar dengan diameter 20-100 μm , dan berinti banyak (10-20 inti). Sel ini ditemukan pada permukaan tulang yang mengalami resorpsi, dimana kemudian membentuk cekungan yang dikenal sebagai lakuna dari *Howship*⁷. Sitoplasma dari OKL terdiri dari enzim lisosom yang disekresi pada permukaan tulang dimana kemudian menyebabkan resorpsi dari tulang³⁷.

OKL meningkat jumlah dan aktivitasnya karena adanya hormon paratiroid (*PTH*), *parathyroid hormone related protein (PTHrp)*, *1,25-vitamin D*, *lymphotocin (LT)*, *alpha transforming growth factor (α TGF)*, *beta tumor necrosis factor (β TNF)*, *IL1*, *IL6*, dan *IL11*, dan menurun aktivitas dan jumlahnya dengan kalsitonin, estrogen, *TGF β* , *gamma interferon (IFN- γ)*, dan *PGE2*. Dalam proses peningkatan dan penghambatan aktivitas OKL, beberapa sitokin diproduksi oleh OBL sehingga dapat dikatakan terdapat poros OBL-OKL dalam pengendalian densitas tulang³⁸.

Petanda adanya kenaikan aktivitas OKL adalah hidroksiprolin dari urin dan senyawa piridinolin, dimana merupakan produk dari degradasi kolagen dan tartrat plasma yang menahan alkali fosfatase. Dibutuhkan 100-150 OBL untuk membentuk sejumlah tulang yang dapat menahan terjadinya patah tulang karena aktivitas satu OKL^{7,37}.

2.2.3 Modeling dan remodeling tulang

2.2.3.1 Modeling

Modeling tulang adalah proses pembentukan (formasi) tulang yang dimulai di dalam kandungan dan terus berlangsung sampai tercapai puncak massa tulang. Pembentukan tulang panjang terjadi melalui mekanisme pengerasan tulang endokondrial pada tulang panjang dan pengerasan pada tulang appendikular. Hal ini termasuk perubahan dari garis turunan sel mesenkim menjadi kondroblas selanjutnya menjadi kondrosit dengan mensintesis proteoglikan sebagai dasar dari matriks ekstraseluler. Ketika terjadi kalsifikasi matriks ekstraseluler, berlangsung juga invasi pembuluh darah termasuk prekursor OKL (yang menurunkan kalsifikasi tulang rawan) dan prekursor OBL. Kalsifikasi tulang rawan tadi disebut *the primary spongiosum bone*, dan untuk tulang yang terletak di antara jaringan disebut *the secondary spongiosum bone* yang nantinya dikenal sebagai *woven bone*³⁶.

Pembentukan tulang intramembranosa terjadi pada tulang pipih seperti tulang tengkorak dan tulang pelvis. Hal ini termasuk pembentukan tulang langsung oleh turunan sel mesenkim yang sudah mengalami pengerasan tulang endokondrial dan melebar melalui pembentukan tulang intramembranosa.

2.2.3.2 Remodeling

Setelah tulang *woven* berubah menjadi tulang berlapis, tulang terus mengalami proses resorpsi, pembentukan dan mineralisasi, yang dikenal sebagai *remodeling* (pembangunan pembentukan kembali) tulang. Proses yang berlangsung terus menerus ini dilakukan oleh OKL (resorpsi tulang) dan OBL (formasi tulang). Pembangunan pembentukan tulang juga berfungsi untuk mempertahankan keseimbangan biokimia tulang yang dilakukan dengan memperbaiki kerusakan dan memelihara tulang yang bahannya tersedia untuk homeostasis mineral.

Selama kehidupan, pembangunan pembentukan tulang pada trabekular tulang 5-10 kali lebih tinggi dari korteks tulang. Pada kondisi normal pembangunan pembentukan tulang, resorpsi tulang yang diikuti dengan formasi tulang berlangsung secara simultan dan menghasilkan massa tulang yang sesuai

dengan sebelum diresorpsi. Pembangunan pembentukan korteks tulang dilakukan dengan menggali lubang melalui tulang keras oleh OKL, dimana akan menghasilkan celah yang tampak sebagai ruang kosong. Dibelakang OKL terdapat kelompok kapiler, populasi sel endotelial dan sel mesenkim yang penuh progenitor OBL, yang segera meletakkan OST dan mengisi ruangan yang diserap tadi.

Proses pembangunan pembentukan trabekular tulang terjadi pada permukaan tulang di tempat yang spesifik yang kemudian diisi oleh tulang baru. Fase pembangunan pembentukan tulang dimulai dari fase istirahat, fase aktif, fase resorpsi, fase pembalikan, fase formasi, dan berakhir pada fase istirahat.

Keseimbangan pada proses pembangunan pembentukan tulang adalah jumlah massa tulang yang diresorpsi seimbang dengan jumlah massa tulang yang diformasi, terutama apabila masa puncak tulang telah tercapai pada usia 30 tahun. Diantara usia 30-35 tahun tetap terjadi keseimbangan pembangunan pembentukan tulang, namun setelah usia 35 tahun proses tersebut mulai tidak seimbang, dimana kecepatan formasi tulang tidak sama dengan resorpsi tulang. Pada masa ini terjadi proses *uncoupling*, yaitu proses dimulainya penuaan³⁶.

2.2.4 Peranan estrogen dan kalsitriol terhadap pembangunan pembentukan tulang

2.2.4.1 Estrogen

Estrogen adalah hormon steroid yang terutama dihasilkan oleh ovarium pada fase proliferasi, mencapai puncak pada fase ovulasi dan menurun pada fase menstruasi. Estrogen dihasilkan oleh sel granulosa folikel primer dan sekunder serta terus meningkat pada praovulasi. Estrogen mencapai kadar puncak pertama pada fase ovulasi yang dihasilkan oleh sel granulosa dari folikel dan mencapai puncak kedua pada fase luteal yang dihasilkan oleh sel teka korpus luteum. Sel granulosa yang terdapat di folikel primer dan sekunder menghasilkan estrogen dan di dalamnya terdapat reseptor *FSH*, sedangkan sel teka dari korpus luteum menghasilkan estrogen dan di dalam sel teka terdapat reseptor *LH*³⁹.

Peran estrogen terhadap tulang telah diketahui oleh Albright sejak 59 tahun yang lalu dan dikatakan pula terdapat hubungan dengan kejadian osteoporosis pada

wanita pasca menopause. Estrogen berpengaruh terhadap kehilangan kalsium yang tinggi akibat penurunan penyerapan kalsium dari usus dan pengeluaran kalsium berlebihan dari ginjal, sehingga kebutuhan kalsium meningkat. Rendahnya estrogen meningkatkan *PTH* yang mempengaruhi penurunan produksi kalsitriol ginjal dan mengakibatkan gangguan penyerapan kalsium usus, disamping peningkatan kehilangan kalsium ginjal.

Secara umum, hormon steroid melakukan kegiatannya di dalam sel melalui proses difusi ke dalam sel dan berinteraksi dengan reseptor intraseluler yang terdapat dalam sitoplasma, dimana selanjutnya hormon ini akan memindahkan efektor ke nukleus yang di dalamnya terdapat kompleks reseptor steroid yang terikat pada *deoxyribonucleic acid (DNA)* spesifik dari rangkaian gen³⁸.

Penurunan estrogen mencapai 108 pg/ml dan kadar *FSH* mencapai 25 mIU/ml merupakan awal dari perimenopause. Pada akhir perimenopause dijumpai kadar *FSH* >40 mIU/ml dan estrogen 48 pg/ml. Setelah temuan Albright hampir semua peneliti menyatakan estrogen mempunyai efek yang tidak langsung terhadap fungsi tulang. Namun sejak 1988, dua kelompok peneliti menemukan reseptor estrogen pada sel OBL. Sejak itu peneliti lain membuktikan adanya efek langsung estrogen terhadap OBL dan berperan pada metabolisme tulang. Pada penelitian selanjutnya terbukti bahwa estrogen yang meningkat akan menghambat aktivitas OKL dan pada keadaan estrogen yang rendah aktivitas OBL turun (formasi tulang turun) dimana akhirnya aktivitas OKL naik (resorpsi tulang naik) sehingga terjadilah proses *uncoupled*.

Pada wanita yang tidak menggunakan hormon estrogen pengganti, penyusutan tulang rata-rata 3-5% pertahun. Kehilangan massa tulang ini terjadi paling cepat pada 5 tahun pertama masa menopause, dimana sepanjang hidupnya dapat terjadi kehilangan masa sampai 20% pada leher femur. Tergantung usia pada saat pembedahan, menopause akibat pembedahan nampaknya menimbulkan risiko lebih tinggi dari pada menopause yang alami karena adanya waktu dengan kadar estrogen rendah yang lebih panjang.

2.2.4.2 Kalsitriol

Kalsitriol di sintesis di hati dan ginjal dengan bahan dasar vitamin D₂ dari makanan dan vitamin D₃ dari sintesis kulit akibat paparan sinar matahari. Vitamin D₃ ditemukan 75 tahun lalu dan dinyatakan sebagai obat untuk penyakit riketsia. Identifikasi vitamin D₃ diawali dengan terjadinya penyembuhan penyakit riketsia setelah penyinaran matahari.

Vitamin D yang aktif baik dari makanan maupun dari kulit menjadi hormon yang berfungsi secara biologis, dimulai dari proses hidroksilasi di hati pada karbon 25 menjadi 25(OH)D dimana proses ini tergantung dari kadar vitamin D₃. Walaupun kadar basal vitamin D₃ dan 25(OH)D tinggi secara *in vivo*, namun kadar 25(OH)D tetap dikurangi produksinya. Selanjutnya 25(OH)D yang belum aktif secara biologis diubah di dalam ginjal dengan enzim 1 α hidroksilase menjadi 1,25(OH)₂D₃ (kalsitriol), suatu metabolik aktif secara biologis, dengan 24 hidroksilasi menjadi 24,25(OH)₂D dan merupakan zat yang disekresi dari tubuh.

Peran kalsitriol adalah mengatur absorpsi kalsium dan fosfat dari usus yang akan menunjang sejumlah mineral pada tulang, yang dibentuk untuk mineralisasi tulang normal. Pengaturan kadar kalsium di dalam darah dilakukan oleh kalsitriol bersama *PTH* dan kalsitonin dengan organ usus, ginjal dan tulang.

Reseptor kalsitriol ditemukan di inti pada jaringan manusia seperti usus, ginjal, hati, kelenjar payudara, paratiroid, ginjal dan tulang. Reseptor hormon kalsitriol adalah fosfoprotein, oleh karena itu dipengaruhi fosforilasi hormon pada sel-sel yang utuh. Diduga, fosforilasi dari reseptor kalsitriol mutlak diperlukan oleh 1,25(OH)₂D₃ untuk memicu aktivitas gen. Reseptor kalsitriol terdapat di dalam sel OBL, sehingga dapat dikatakan bahwa kalsitriol berfungsi sebagai regulator bifasik untuk pembentukan tulang oleh OBL dan resorpsi tulang oleh OKL.

2.2.4.2.1 Vitamin D₃

Sumber vitamin D₃ dari sintesis kulit disebut *cholecalciferol* sedangkan sumber vitamin D₂ dari makanan (kuning telur, minyak hati ikan *kod*) disebut *ergocalciferol*. Baik vitamin D₂ dan vitamin D₃ (bahan utama) keduanya sebagai

bahan dasar pembentukan kalsitriol melalui hati dan ginjal³⁶. Beberapa makanan di Amerika Serikat diberi suplemen vitamin D₃, misalnya pada susu, mentega, roti, dan *sereal*. Kebutuhan vitamin D (D₂ dan D₃) pada manusia sehari adalah dewasa sebanyak 200 IU/hari, wanita hamil dan menyusui sebanyak 400 IU/hari, bayi (<6 bulan) sebanyak 300 IU/hari, dan anak-anak sebanyak 400 IU/hari

Sumber utama vitamin D₃ disintesis di kulit dengan bantuan paparan sinar ultra violet β (UV β) dari matahari. Paparan sinar UV β matahari dengan panjang gelombang 290-320 nm menembus epidermis menyebabkan perubahan pro vitamin D₃ menjadi pra vitamin D₃. Dalam keseimbangan suhu kulit yang stabil selama 2-3 hari, secara perlahan terjadilah isomerisasi menjadi vitamin D₃. Setelah berbentuk ikatan D₃ di sitoplasma sel epidermis, kemudian berpindah ke ruangan ekstraseluler untuk diangkut ke susunan kapiler di kulit dan diikat oleh *vitamin D binding protein (DBP)*, suatu α globulin yang spesifik protein³⁶.

Pembatasan pembentukan pra vitamin yang mempengaruhi produksi vitamin D₃ kulit adalah karena keterbatasan paparan sinar matahari sepanjang tahun, pigmentasi kulit, pelindung sinar matahari, dan usia. Sering kali paparan sinar matahari yang lama dan berlebihan ditakuti manusia karena merusak kulit. Namun paparan sinar matahari pada pagi hari atau pada sore menjelang matahari akan tenggelam adalah saat terbaik untuk sintesis hormon vitamin D₃ dari kulit terutama untuk kulit orang tua.

Kenaikan usia dan paparan sinar matahari yang lama serta menahun menyebabkan perubahan pada dermis dan epidermis. Penipisan kulit menurun secara linier, sejajar dengan kenaikan usia di atas 20 tahun. Peningkatan pigmentasi kulit (melanin) mempengaruhi sintesis vitamin D₃. Melanin melindungi kulit dari paparan radiasi berlebihan sinar matahari, berarti semakin banyak melanin di kulit semakin sedikit paparan radiasi ultraviolet untuk sintesis vitamin D₃ kulit. Jika pelbagai bangsa dari etnik yang berbeda dengan pigmentasi yang berbeda diberikan paparan sinar UV β matahari dengan dosis 27 mj/cm², maka etnik kulit putih akan diperoleh kenaikan kadar vitamin D₃ yang tinggi, tetapi orang Asia (kulit sawo matang) kenaikannya sedang dan untuk kulit hitam hanya sedikit⁴⁰.

2.2.4.2 Paparan sinar matahari

Radiasi ultraviolet dari sinar matahari yang dipancarkan ke permukaan bumi dibagi menjadi 3 bagian yaitu UV α (panjang gelombang 320-405 nm), UV β (panjang gelombang 290-320 nm), UV γ (panjang gelombang < 290 nm).

Jumlah radiasi matahari yang diterima bumi terbatas karena pengaruh perubahan sudut puncak matahari dan menurun dengan keberadaan geografis kita di atas garis lintang bumi. Dengan demikian, perubahan paparan sinar UV β berhubungan dengan variasi lokasi geografi yang mempengaruhi jumlah sintesis vitamin D₃ di kulit.

2.2.4.3 Estrogen, kalsitriol dan pembangunan pembentukan tulang

Seperti telah dinyatakan bahwa pembangunan pembentukan tulang adalah keseimbangan formasi tulang dan resorpsi tulang yang bekerja secara berpasangan. Formasi tulang terjadi karena :

1. Pelepasan kalsium yang diperlukan secara homeostasis
2. Pembentukan struktur tulang untuk fungsi mekanis yang baik
3. Adanya prakarsa terjadinya formasi tulang
4. Penggantian tulang yang tua

Aktivitas OBL dan aktivitas OKL erat berhubungan, dimana setiap OKL akan bekerja maka tempatnya telah disiapkan lebih dulu oleh OBL dengan menyingkirkan matriks tulang. Estrogen dan kalsitriol dalam batas normal akan merangsang aktivitas OBL yang akan merubah keseimbangan pembangunan pembentukan tulang, dan setelah kadar estrogen menurun akan membuat keadaan lebih parah dengan meningkatnya aktivitas OKL. Rendahnya kadar kalsitriol hanya menurunkan aktivitas OBL, sedangkan aktivitas OKL tetap, dimana hal ini akan mengakibatkan gangguan pembangunan pembentukan tulang. Pada kadar kalsitriol tinggi, maka akan terjadi peningkatan progenitor *CFU GEMM* yang membentuk OKL sehingga makin meningkat kemungkinan untuk terjadi aktivitas resorpsi tulang yang melebihi aktivitas formasi tulang³⁶.

Wanita usia reproduksi yang kurang mendapat paparan sinar UV β akan memiliki vitamin D₃ kulit yang rendah sehingga menurunkan kalsitriol dan

osteokalsin, dan akan berhadapan dengan masalah penurunan densitas tulang serta osteopenia-osteoporosis di hari tuanya. Kekurangan vitamin D₃ ini secara tidak langsung akan menurunkan kalsitriol dan berakibat menurunkan proses mineralisasi tulang serta penurunan absorpsi / penyerapan kalsium di usus. Sebaliknya penurunan kadar estrogen endogen dapat menekan aktivitas OBL disamping meningkatkan proses OKL. Kedua masalah di atas saling tumpang tindih dan mempercepat terjadinya penurunan densitas tulang, sehingga mempercepat terjadinya osteopenia-osteoporosis³⁶.

Penilaian pemberian hormon pengganti estrogen dan progesteron pada osteoporosis pascamenopause akan meningkatkan densitas tulang antara 0,8–8,4%. Pemberian kalsitriol oral dengan dosis antara 0,50 ng–0,80 ng / hari pada wanita osteoporosis pascamenopause, walaupun tidak semua penelitian menyatakan bermanfaat, tetapi sebagian besar setuju bahwa terjadi penurunan angka kejadian patah tulang. Penelitian di Jepang dengan pemberian gabungan hormon kalsitriol-kalsium akan mempertahankan sampai meningkatkan densitas tulang pada kasus osteoporosis pascamenopause⁴¹.

Penelitian di Indonesia yang membandingkan tiga cara terapi, yaitu pengobatan hormonal pengganti (konjugasi estrogen-progesteron)-kalsium, dengan hormonal pengganti-kalsium-kalsitriol dosis rendah (0,25 ng), dan hanya dengan kalsitriol dosis rendah-kalsium dengan senam beban diperoleh kenaikan densitas tulang pada tulang lumbal, femur dan radius pada ke tiga pengobatan. Ternyata penggunaan gabungan hormonal pengganti-kalsium-kalsitriol dosis rendah dan senam beban memperlihatkan peningkatan densitas tulang yang paling tinggi. Tampak pada penelitian dengan memberikan gabungan hormonal pengganti dengan dosis rendah hormon kalsitriol <0,25 ng/hari, memberikan hasil yang jauh lebih baik dalam mempertahankan atau meningkatkan densitas tulang, dan juga menurunkan angka kejadian patah tulang pada osteoporosis pascamenopause⁹.

2.2.5 Metabolisme kalsium

Di dalam tubuh hampir 99% unsur kalsium terdapat pada sistem skelet, dan sebagian kecil terdapat pada lemak, gigi, dan cairan ekstraseluler. Di dalam plasma

darah sebagian besar kalsium terikat pada albumin, dan sisanya terdapat dalam bentuk ion kalsium dan kompleks kalsium yang terdistribusi di cairan ekstraseluler. Komponen kalsium dalam bentuk ion merupakan bagian terpenting dalam proses metabolisme kalsium secara keseluruhan. Metabolisme kalsium dan tulang diatur melalui suatu proses hormonal yang rumit dan belum seluruh mekanismenya diketahui dengan pasti. Konsentrasi kalsium dalam serum dikendalikan terutama oleh *PTH*, vitamin D (1,25 vitamin D) dan kalsitonin. *PTH* yang disekresi kelenjar paratiroid memegang peranan paling besar dalam mengendalikan keseimbangan kadar kalsium plasma. Hormon ini bekerja meningkatkan resorpsi kalsium di usus melalui perangsangan sintesis 1,25 vitamin D3 oleh ginjal. Sekresi hormon ini akan meningkat bila kadar kalsium plasma menurun³⁶.

2.3 METABOLISME TULANG, MASSA TULANG, PENYUSUTAN TULANG DAN PERUBAHAN DENSITAS TULANG SESUAI UMUR DAN STATUS MENSTRUASI

2.3.1 Metabolisme tulang

Metabolisme kalsium pada anak dipengaruhi oleh pertumbuhan, dimana terdapat kenaikan kandungan kalsium dari 0,1-0,2% berat (bebas lemak) pada janin muda sampai 2% berat pada dewasa. Dengan kata lain kira-kira terdapat kenaikan dari 25 gram saat lahir sampai 900-1300 gram saat matur. Pada 7 tahun pertama kehidupan, kebutuhan kalsium harian adalah 100 mg, naik sampai 350 mg perhari pada pubertas. Setelah tulang tidak tumbuh lagi, retensi kalsiumnya sebanyak 15 mg perhari^{7,36}.

Beberapa tahun setelah tulang tidak tumbuh lagi, massa tulang meningkat untuk mengkonsolidasi tulang rangka. Tulang rangka pria yang telah matur memiliki 30-50% massa tulang lebih banyak daripada wanita. Setelah puncak massa tulang tercapai, terdapat sedikit ketidak-setimbangan antara proses resorpsi dan formasi, dimana jumlah tulang yang diresorpsi oleh OKL tidak seluruhnya diganti oleh OBL, jadi terdapat penurunan massa tulang tergantung dari umur.

2.3.2 Massa tulang

Massa tulang sangat berhubungan dengan kekuatan tulang. Dengan kata lain, penurunan massa tulang merupakan faktor utama dalam mencegah terjadinya fraktur oleh trauma ringan atau bahkan tanpa trauma sama sekali. Massa tulang dapat diperiksa pada seluruh tulang rangka atau pada bagian-bagian tertentu misalnya tulang belakang, tulang femur atau pergelangan tangan. Prosedur diagnostik ternyata sangat kompleks karena pada tulang yang berbeda terdapat perbedaan rasio antara trabekular dan korteks tulang dan perbedaan rerata penyusutan tulang. Sehingga pengukuran massa tulang pada suatu tempat mungkin tidak akurat dalam menentukan massa tulang pada tempat yang lain³⁷.

2.3.3 Penyusutan tulang dan perubahan densitas tulang sesuai dengan umur dan status menstruasi

Pada beberapa orang, penyusutan tulang lebih cepat daripada pada orang lain. Penyusutan tulang yang cepat menimbulkan kerusakan pada trabekular dan korteks tulang, sehingga menambah risiko terjadinya fraktur³⁷.

Secara umum, wanita menopause dapat dibagi menjadi 2 kelompok yaitu pertama kelompok wanita menopause dengan penyusutan tulang normal (<3% / tahun). Sedangkan ke dua adalah kelompok wanita menopause dengan penyusutan tulang cepat (>3% / tahun), dimana 15 tahun kemudian kira-kira massa tulangnya tinggal 25-30% pada pergelangan tangan, tulang belakang, dan leher femur, sehingga terdapat ancaman terjadinya fraktur osteoporosis di belakang hari⁷.

Tulang terbentuk pada tahun pertama kehidupan dan densitas tulang mencapai puncaknya pada usia 35-40 tahun. Pada wanita dengan siklus menstruasi yang teratur, setelah usia ini densitas tulang tidak bertambah atau berkurang, atau apabila penyusutan tulang terjadi maka tidak lebih dari 0,5% pertahun. Pada wanita dimana terjadi periode amenorea 6 bulan atau lebih misalnya pada kehamilan, anoreksia nervosa, olahraga yang berlebihan atau disfungsi ovarium, maka cenderung untuk terjadi penyusutan tulang yang lebih besar⁴².

Sejak menopause densitas trabekular tulang menurun dimana pada vertebra spinalis rata-rata penurunannya 1-8% pertahun dan pada leher femur, terutama

karena penyusutan pada korteks tulang, rata-rata 0,5-1,0% pertahun (tabel 1, grafik 1). Walaupun penyusutan tulang adalah bervariasi, namun pada umumnya polanya adalah eksponensial. Akselerasi penyusutan tulang terjadi 5-10 tahun setelah menopause (3,0-5,0%) dan menurun setelah waktu tersebut (0,5-1,0%). Jumlah total penyusutan tulang kira-kira 15% dari puncak massa tulang pada tahun-tahun pertama pasca menopause dan jumlah penyusutan tulang sepanjang hidup adalah 30-40%^{7,42}.

Tabel I. Perubahan massa tulang sesuai umur⁷

Penyusutan tulang terjadi bila resorpsi tulang lebih besar dari pada pembentukan (formasi) tulang

Trabekular tulang (vertebra, leher femur, distal radius)

Puncak massa tulang tercapai sampai usia 35-40 tahun

Penyusutan tulang terjadi mulai usia 40-45 tahun

40-50 tahun 0,5-1,0 % pertahun

50-60 tahun 3,0-5,0 % pertahun

> 60 tahun 0,5-1,0 % pertahun

Korteks tulang (tulang panjang dari lengan dan tungkai)

Puncak massa tulang tercapai sampai usia 35-40 tahun

Penyusutan tulang mulai usia 40-45 tahun, dengan kecepatan penyusutan rata-rata 0,5-1,0 % pertahun

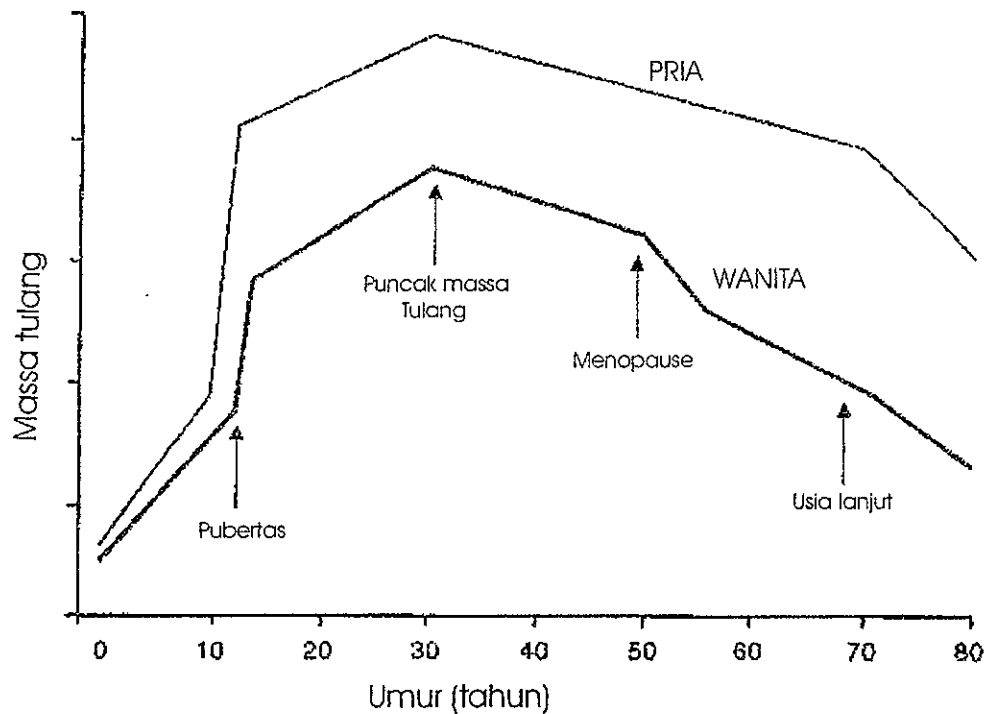
Kecepatan penyusutan tulang bervariasi antar individu., sehingga pemeriksaan densitas tulang sebaiknya dilakukan dengan interval 2 tahun, atau petanda (*marker*) biokimia sebaiknya dilakukan dengan interval yang teratur^{7,42}.

2.4 PEMERIKSAAN DIAGNOSTIK PENYUSUTAN TULANG

2.4.1 Tanda dan gejala

Sangat jarang penderita datang ke dokter dengan keluhan osteoporosis. Biasanya penderita datang setelah terjadi komplikasi setelah patah tulang karena trauma yang ringan, bungkuk ataupun dengan keluhan nyeri pinggang terutama bagian bawah.

Fraktur yang terjadi pada leher femur dapat mengakibatkan hilangnya kemampuan mobilitas penderita baik yang bersifat sementara maupun menetap. Fraktur pada distal radius akan menimbulkan rasa nyeri dan terdapat penurunan kekuatan genggaman, sehingga akan menurunkan kemampuan fungsi gerak. Sedangkan tanda dan gejala fraktur vertebra adalah nyeri punggung, penurunan gerakan spinal, spasme otot di daerah fraktur, dan penurunan berat badan.



Gambar 2. Massa tulang pada pria dan wanita meningkat sampai usia 30 tahun, kemudian menurun. (Dikutip dari Hologic 1997, diadaptasi dengan ijin dari ABPI 1996)³³

Semua keadaan di atas menyebabkan adanya keterbatasan dalam melaksanakan aktivitas sehari-hari, misalnya untuk mandi, makan dan berganti pakaian³³.

2.4.2 Pemeriksaan dengan alat

DMT umumnya didasarkan pada pemeriksaan radiologi, namun prosedur ini tidak dapat dipakai untuk deteksi dini dari osteoporosis. Diperkirakan osteoporosis baru

akan nampak pada prosedur radiografi jika kalsium tulang sudah hilang 30-50%. Keadaan seperti ini sangat tidak menguntungkan karena seperti diketahui bahwa hasil akhir osteoporosis adalah fraktur yang disebabkan oleh trauma ringan atau terjadi secara spontan⁴³.

Dengan berkembangnya teknologi mutakhir, sekarang dapat digunakan alat canggih untuk mendeteksi osteoporosis secara dini baik kualitatif maupun kuantitatif. Alat-alat tersebut yang sekarang banyak digunakan adalah^{6,7,22,36,42,43} :

1. *Single Photon Absorptiometry (SPA)* menggunakan Iodine 125, biasanya dilakukan pemeriksaan pada tulang radius. Pada subyek yang normal terdapat korelasi yang baik antara kandungan mineral tulang dipertengahan tulang radius dengan batang tulang femur. Tetapi korelasi antara kandungan mineral yang diukur pada sisi appendikular ini dengan massa trabekular tulang pada kolum femoris atau korpus vertebra tidak adekuat untuk tujuan prediksi karena tak menggambarkan peningkatan risiko patah tulang di sisi tersebut. Keuntungan utama *SPA* adalah relatif mudah dan adekuat untuk melihat penurunan massa korteks tulang. Waktu yang diperlukan untuk peneraan alat ini adalah 10-15 menit, dengan tingkat presisi 1-3% dan paparan radiasi 5-10 mrem.

2. *Dual Photon Absorptiometry (DPA)*

Pengukuran *DPA* menggunakan Gadolinium 153 dengan 2 energi penyerapan oleh jaringan lunak. Pengukuran kandungan mineral tulang biasanya dilakukan pada korpus vertebra lumbalis, kolum femoris dan seluruh tubuh. Metode ini mempunyai presisi 2-4% dan mampu mengukur material radio-opak yang dilalui sinar misalnya osteofit, perkapuran dalam aorta atau ligamen. Karena harganya yang mahal dan membutuhkan waktu lama, alat ini tidak dipakai untuk skrining rutin masyarakat. Waktu peneraan alat ini 15-30 menit dengan paparan radiasi 5-10 mrem.

3. *Quantitative Computed Tomography (QCT)*

Mengukur massa trabekular tulang secara selektif tanpa superposisi dengan korteks tulang maupun jaringan lainnya dengan membuat irisan aksial pada vertebra L1, L2 dan L3. Keterbatasan penggunaan adalah karena dosis radiasi

yang tinggi hanya mengukur bagian vertebra dan memerlukan teknik yang canggih. Waktu yang dibutuhkan untuk peneraan 10-20 menit, tingkat presisi 3-15% (rata-rata 7%), dan paparan radiasi 100-1000 mrem.

4. *Dual Energy X ray Absorptiometry (DEXA)*

Prinsip pengukuran sama dengan *DPA*, hanya sumber radiasi memakai sinar foton yang dihasilkan oleh tabung sinar X (paparan radiasi <3 mrem), sedangkan energi yang digunakan adalah 70 dan 140 kv. Dikatakan ketepatannya melebihi pemeriksaan *DPA*, waktu pemeriksaan singkat dan dosis radiasi rendah. Pengukuran dilakukan pada tulang vertebra lumbal, femur bagian proksimal, radius, ulna dan seluruh tubuh. *DEXA* saat ini telah banyak menggantikan *DPA* untuk skrining karena presisi yang lebih tinggi (<1%), mudah dipakai, bebas dari berbagai artefak teknis dan dapat dipakai untuk anak-anak. Waktu yang diperlukan untuk peneraan 5-10 menit.

5. *Ultrasonography*

Adalah cara diagnostik yang tidak menggunakan sinar X atau bentuk radiasi lain, bisa digunakan untuk mengetahui adanya osteoporosis. Prinsipnya adalah berdasarkan gelombang eko (*echo sounding*) dengan frekuensi 200-1000 KHz. Saat ini penggunaan *ultrasonography (USG)* adalah untuk skrining osteoporosis dan umumnya yang diperiksa adalah tulang kalkaneus. Pemeriksaan ini berdasarkan pada intensitas eko yang telah menembus dan dipantulkan kembali oleh tulang kalkaneus. Dengan *USG* pengukuran DMT dilaksanakan dengan cara yang tidak berbahaya (tidak ada paparan radiasi), relatif murah, dengan sensitivitas 90,2% dan spesifitas 87,7%⁴². Pantulan gelombang ultra (*ultrasound*) mungkin juga memberikan petunjuk tentang keadaan jaringan sekitar tulang yang jarang diteliti secara mendalam. Beberapa cara telah dikembangkan untuk mengukur kecepatan *ultrasound* dalam tulang, dimana tempat yang diteliti antara lain tibia, radius, patella, yang semuanya mudah dicapai. Menurut Llewellyn-Jones, sekalipun kecepatan sinar X di tulang dapat menilai baik fungsi, massa maupun bentuk kelenturan tulang, namun tidak pernah ada penelitian yang meneliti apakah kecepatan suara dapat

mengukur kualitas tulang dan merupakan bentuk penilaian yang lebih tepat tentang kerapuhan tulang dibandingkan dengan *densitometri* tulang⁷.

2.4.3 Pemeriksaan biokimia

Tulang wanita pasca menopause secara primer akan terjadi peningkatan resorpsi tulang dan secara sekunder akan terjadi peningkatan pembentukan tulang. Pada masa lalu untuk menentukan aktivitas tingkat aktivitas OBL (*bone formation*) dipergunakan parameter biokimiawi kadar alkali fosfatase serum, sedangkan untuk aktivitas OKL (*bone resorption*) adalah hidroksiprolin. Pengembangan dan pemahaman kemudian mengenai metabolisme tulang menunjukkan bahwa kedua parameter tersebut ternyata memiliki spesifitas dan sensitivitas yang rendah. Alkali fosfatase ternyata selain diproduksi oleh OBL (50%) ternyata dibuat pula di hati (50%) dan usus (minimal). Teknologi saat ini telah mampu untuk menera keberadaan alkali fosfatase yang hanya diproduksi OBL dan dikenal sebagai *BAP* (*bone specific alkaline phosphatase*) serta osteokalsin serum. Kedua zat terakhir ini merupakan materi penguat ikatan mekanik antara molekul kolagen dan serat kolagen^{22,43}.

Dari penelitian yang intensif saat ini telah ditemukan parameter yang dapat diandalkan, yang merupakan produk kolagen tulang yang akan dilepaskan kedalam sirkulasi darah bila terjadi gangguan *coupling* secara dini. Parameter ini adalah *deoxypyridinoline* dan *pyridinoline cross links* (rasio *pyridinolin* / kreatinin dalam urin menunjukkan nilai *cross links*). Parameter ini relatif spesifik untuk kolagen tulang, dan dilepaskan setelah terjadi degradasi kolagen, dan tidak dimetabolisme oleh hati⁴³.

Saat ini pemeriksaan hidroksiprolin sudah tidak dilakukan lagi, sedangkan pemeriksaan kadar *deoxypyridinoline* atau *pyridinoline cross links* sulit dilakukan pada penelitian ini karena keterbatasan peralatan yang dimiliki oleh Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dan Laboratorium Klinik RS Dr. Kariadi serta adanya keterbatasan dana .

2.5 PENGARUH KONTRASEPSI HORMONAL PADA MASSA TULANG

2.5.1 Efek estrogen pada massa tulang

Untuk mendapatkan keuntungan optimal estrogen pada massa tulang, maka formulasi kontrasepsi harus benar-benar dipikirkan. Dengan adanya risiko trombosis pada dosis estrogen yang berlebihan, maka *FDA* merekomendasikan penggunaan dosis estrogen serendah mungkin⁸. Dosis estrogen <20 µg/ hari akan menurunkan risiko trombosis, namun dengan dosis serendah ini, efek estrogen pada tulang menjadi hilang. Horsman dkk melaporkan bahwa dari 120 penderita, dijumpai penurunan massa tulang dengan pemberian etinil estradiol sebanyak <15 µg dan dijumpai peningkatan massa tulang dengan pemberian dosis >25 µg. Respon dengan dosis yang sama juga terjadi pada pemakaian oral 17β-estradiol dan pemakaian transdermal estradiol, sehingga tampak bahwa kontrasepsi oral pada wanita premenopause akan memberikan efek yang menguntungkan pada tulang apabila dosisnya ekuivalen dengan etinil estradiol ≥ 20 µg/hari⁸.

2.5.2 Efek progesteron pada massa tulang

Komponen progesteron pada kontrasepsi oral juga mempengaruhi densitas tulang, meskipun tidak sebaik estrogen. Mekanisme progesteron pada metabolisme tulang belum diketahui secara pasti. Cundy melaporkan bahwa DMT pada spina lumbalis akan meningkat apabila penderita menghentikan pemakaian *DMPA*, dan dari penelitian terbarunya dilaporkan bahwa penderita yang mendapatkan medroksiprogesteron oral dosis tinggi, untuk berbagai macam kelainan ginekologi, akan mengakibatkan penurunan DMT pada spina lumbalis secara drastis^{16,17}.

Pada penelitian Adachi dkk dengan menggunakan medroksiprogesteron asetat 10 mg, 20 mg dan plasebo bersama-sama dengan terapi estrogen pada wanita berusia 18-45 tahun yang telah mengalami histerektomi ternyata tidak terdapat perbedaan bermakna DMT pada ke 3 kelompok penelitian⁵.

Pada tikus, noretindron mempunyai kemampuan menyerupai estrogen, dan menunjukkan adanya interaksi dengan reseptor estrogen. Pada wanita perimenopause, sebagian dari noretindron mengalami konversi *in vivo* menjadi etinil estradiol. Uji klinis menunjukkan ekskresi kalsium urine menurun dan massa

tulang menjadi stabil atau meningkat dengan penggunaan progesteron dengan atau tanpa estrogen⁸.

Noretindron, bila digunakan bersama dengan *gonadotropin-releasing hormone (GnRH)* agonis maka akan mempertahankan DMT. Surrey dkk meneliti keuntungan penambahan noretindron antara 0,35 – 3,5 mg / hari untuk terapi *GnRH* agonis pada 10 penderita dengan endometriosis dan setelah 24 minggu didapatkan bahwa DMT pada radius distal dipertahankan pada tingkat / keadaan yang sama dengan sebelum pengobatan. Pada penelitian lain dengan pemberian *GnRH* agonis pada 17 penderita endometriosis, pada kelompok pembanding didapat penurunan DMT sebanyak 6%, namun pada kelompok dengan penambahan noretindron 1,2 mg / hari tidak terjadi penurunan DMT⁸.

Stevenson dkk mengevaluasi efek estradiol transdermal dan noretindron pada wanita pasca menopause dan mendapatkan peningkatan DMT pada vertebra dan femur proksimal. Hal yang sama didapat oleh Ribon dkk, dimana secara setelah 2 tahun penelitian, dijumpai peningkatan DMT sebanyak 7% pada kelompok yang diterapi dengan 17 β -estradiol dan 1 mg noretindron, dan terdapat penurunan DMT sebanyak 4,4% pada kontrol. Disini tampak bahwa preparat progesteron khususnya noretindron, menghasilkan efek positif pada massa tulang, sehingga apabila kontrasepsi oral dibutuhkan, maka dapat dipilih kontrasepsi yang mengandung preparat noretindron⁸.

2.6 OSTEOPOROSIS

2.6.1 Fraktur osteoporosis

Wanita sangat berisiko untuk terjadinya fraktur, dan kejadian fraktur pada wanita lebih banyak daripada pria. Keadaan ini terjadi berhubungan dengan rendahnya DMT dan peningkatan hilangnya massa tulang pasca menopause. Wanita hidup lebih lama secara bermakna daripada pria dimana hal ini menyebabkan angka fraktur osteoporosis 6 kali lebih banyak pada wanita daripada pria di beberapa negara termasuk Amerika Serikat, Eropa Utara dan Hong Kong. Pada pria, angka kejadian fraktur naik secara substansial setelah usia 75 tahun, sedangkan pada wanita naik setelah usia 45 tahun. Setelah usia wanita 65 tahun, kenaikan angka

kejadian fraktur terutama terjadi pada fraktur pergelangan tangan. Setelah usia ini, fraktur pada leher femur dan tulang belakang banyak terjadi baik pada pria dan wanita^{7,32,37}.

Sepanjang kehidupan wanita, massa tulang total meningkat selama dekade ke 2, mengalami puncak pada dekade ke 3, kemudian stabil. Pada dekade ke 5, \pm 10% massa tulang vertebra hilang. Pada dekade ke 6-8 (setelah menopause), penyusutan tulang meningkat secara cepat, sehingga seringkali kemudian terjadi osteoporosis yang mengakibatkan fraktur leher femur. Penyusutan tulang terjadi mulai dari femur proksimal, radius distal, metakarpal dan kolumna vertebralis. Penyusutan tulang terbanyak terjadi pada trabekular tulang dari spina lumbalis dan radius distal, sedangkan penyusutan tulang pada korteks tulang terbanyak pada femur proksimal⁵⁻⁷.

Sebagian besar wanita pada usia dibawah 50 tahun memiliki DMT normal, yaitu tidak lebih dari 1 *SD* (*standard deviasi* atau simpang baku) dibawah nilai rerata puncak massa tulang pada wanita dewasa muda. Namun pada usia 80 tahun hanya 3% wanita yang memiliki DMT normal dan 70% mengalami osteoporosis dengan DMT >2 *SD* dibawah nilai rerata puncak massa tulang pada wanita dewasa muda dan secara bermakna berhubungan peningkatan angka kejadian fraktur³³.

Sejak periode awal pasca menopause, DMT wanita mengalami laju penurunan dengan cepat dibandingkan pada periode sebelumnya. Penyusutan tulang yang terjadi pada bagian korteks dan trabekular tulang adalah tidak sama. Diperkirakan bahwa penyusutan tulang terjadi 10 tahun sebelum menopause, dimana pada korteks tulang rerata penyusutan tulang adalah 0,3-0,5% pertahun, sedangkan pada trabekular tulang 1,2% pertahun. Rerata penyusutan tulang ini meningkat menjadi lebih dari 2-3% pertahun setelah menopause dan bertahan selama 8-10 tahun. Setelah itu laju penyusutan tulang menjadi lebih lambat³⁰.

2.6.2 Faktor risiko osteoporosis

Dua faktor utama yang menentukan ketahanan tulang terhadap kejadian fraktur adalah puncak massa tulang dan kecepatan penyusutan tulang saat amenorea atau menopause. Dari hasil pengamatan ternyata efek disfungsi ovarium terhadap

densitas tulang lebih besar daripada efek karena ketuaan. Selain pembicaraan mengenai puncak massa tulang dan kecepatan penyusutan tulang, beberapa prediksi yang relevan terhadap kejadian osteoporosis dilihat pada tabel 2³⁰; sedangkan hubungan antara faktor risiko dan osteoporosis terdapat pada tabel 3. Adapun beberapa obat-obatan yang dapat mempengaruhi risiko terjadinya osteoporosis adalah obat steroid, obat antikonvulsan, heparin, antasida aluminium, metotreksat dan terapi pengganti tiroksin²⁴.

Tabel II. Faktor risiko osteoporosis (dikutip dari Tang G, Ma HK 1997)³⁰

Riwayat keluarga dengan osteoporosis	
Ras :	Kulit putih Oriental
Status menstruasi :	Menopause Kegagalan ovarium dini (<i>premature ovarian failure</i>) <i>Gonadal dysgenesis</i>
Nutrisi :	Konsumsi kalsium tidak adekuat Konsumsi vitamin D tidak adekuat Diet tinggi kafein
Kebiasaan hidup :	Perokok Kurang aktivitas fisik Alkoholism
Keadaan kesehatan :	Gastrektomi Sindrom malabsorpsi Hiperprolaktinemia Hiperparatiroid Penyakit Cushing Diabetes mellitus Tirotoksikosis Hiperadrenalism

Tabel III. Hubungan antara faktor risiko dan osteoporosis

FAKTOR RISIKO	KETERANGAN
Seks	Osteoporosis pada pria lebih rendah daripada wanita karena massa tulang yang lebih tinggi, tidak mengalami masa menopause, keseimbangan tubuh lebih baik, dan angka harapan hidup lebih rendah ³²
Etnik / ras	Wanita kulit hitam lebih jarang mengalami osteoporosis daripada kulit putih atau wanita Asia; DMT kulit hitam lebih tinggi daripada kulit putih; DMT kembar monosigot lebih

	rendah daripada disigit; wanita kurus lebih sering mengalami osteoporosis daripada wanita gemuk; adanya riwayat keluarga dengan osteoporosis akan meningkatkan insidensi osteoporosis ⁴⁴⁻⁴⁶
Meningkatnya umur	Defisiensi estrogen, PTH & sensitivitas osteoklas meningkat menyebabkan resorpsi tulang meningkat; kadar vitamin D plasma menurun menyebabkan formasi tulang menurun; penurunan kadar kalsitonin mengakibatkan perubahan aktivitas osteoklas ^{45,47}
Defisiensi estrogen	Defisiensi estrogen pada usia subur, apapun penyebabnya, dimana akan menyebabkan amenorea atau menopause dini ⁴⁹
Obat glukokortikoid	Terjadi supresi pembentukan tulang (penurunan konversi sel prekursor ke osteoblas, penurunan sintesa osteoid oleh osteoblas matang, supresi faktor lokal pembentukan tulang) dan peningkatan resorpsi tulang (penurunan absorpsi kalsium di usus, penurunan resorpsi kalsium oleh tubulus renal dan peningkatan ekskresi lewat urin, hiperparatiroidisme sekunder akibat malabsorpsi kalsium dan pengeluaran lewat urin, aktivasi osteoklas sekunder terhadap hiperparatiroid) dengan hasil akhir kecepatan resorpsi lebih tinggi daripada kecepatan formasi ⁴⁵
Obat anti kejang	Obat ini meningkatkan enzim hati yang mendegradasikan vitamin D di hati ⁴⁸
GnRH analog	Biasanya diberikan pada kasus endometriosis dimana akan mengakibatkan keadaan hipo-estrogenisme sehingga mempercepat terjadinya penyusutan tulang ⁴⁶
Antasida	Penggunaan antasida yang mengandung aluminium berhubungan dengan lama pemberian (4-5 bulan) dan dosis ($\geq 15.000 \mu$ sehari) dapat menyebabkan peningkatan resorpsi tulang oleh karena meningkatnya jumlah osteoklas dan oleh karena bertambahnya osteoklas individual ⁴⁹
Alkohol berlebihan	Alkohol mempunyai efek langsung pada tulang dan efek tak langsung (atau efek modulasi) melalui hormon regulasi mineral seperti metabolit vitamin D, hormon paratiroid dan kalsitonin ⁴⁹
Wanita perokok	Merokok mempengaruhi metabolisme estrogen (meningkatkan katabolisme estrogen); mempercepat rata-rata usia menopause (1 tahun) dan berpengaruh pada puncak massa tulang ⁷
Malnutrisi	Nutrisi yang tidak adekuat, khususnya asupan kalsium yang rendah selama periode pertumbuhan tulang, akan mengakibatkan puncak massa tulang yang rendah sehingga berisiko lebih besar terhadap osteoporosis; jika asupan kalsium tidak mencukupi pada masa dewasa, maka kalsium akan dimobilisasi dari matriks tulang ³³
Testosteron rendah	Pada laki-laki berhubungan dengan hipogonadisme ⁴⁹

2.6.3 Pencegahan osteoporosis

a. Kalsium

Kalsium sangat diperlukan untuk perkembangan tulang sejak masa anak-anak dan dewasa dan untuk mempertahankan kualitas tulang pada dewasa. Pada beberapa penelitian klinik telah terbukti bahwa suplemen kalsium dapat mengurangi penyusutan tulang dan risiko fraktur pada wanita pasca menopause. Namun, keuntungan terbesar suplemen kalsium terjadi setelah 5 tahun pasca menopause karena pada 5 tahun pertama menopause, penyusutan tulang terjadi terutama karena defisiensi estrogen, sehingga suplemen kalsium saja tidaklah mencukupi⁴².

Sumber kalsium terbaik dalam diet berasal dari susu dan hasil olahannya misalnya keju dan *yogurt*. Di Amerika Serikat konsumsi susu dan hasil olahannya memberikan kontribusi kalsium sebanyak 76% dari kebutuhan setiap hari, sedangkan di Jepang hanya memenuhi kebutuhan kalsium sebanyak 26%⁵⁰. Pada wanita pasca menopause, dianjurkan untuk mengkonsumsi 1000-1500 mg kalsium setiap hari. Kalsium sebaiknya diperoleh dari makanan, namun apabila dari diet tidak mencukupi maka dapat diberikan tambahan / suplemen kalsium. Kalsium sebaiknya diberikan satu atau dua kali sehari dengan dosis tidak lebih dari 500-700 mg dan diikuti dengan minum satu atau dua gelas air. Asupan kalsium termasuk yang berasal dari makanan tidak boleh lebih dari 1000-1500 mg tiap hari karena dapat menimbulkan efek samping. Pada penderita dengan riwayat batu ginjal, maka penggunaan kalsium dosis tinggi tidak dianjurkan tanpa pemeriksaan yang memadai⁴².

b. Vitamin D

Vitamin D sangat penting untuk regulasi metabolisme kalsium. Defisiensi vitamin D dimana akan mengakibatkan penurunan level serum 1,25-vitamin D dapat menimbulkan riketsia pada anak-anak dan osteomalasia pada dewasa. Sumber terbaik vitamin D adalah paparan sinar matahari. Paparan sinar matahari selama 30 menit akan menjamin produksi vitamin D yang cukup pada kulit. Pada masyarakat yang tinggal di lintang utara atau karena alasan tradisi jarang mendapatkan sinar matahari, maka asupan vitamin D akan sangat

tergantung dari makanan. Vitamin D sangat melimpah pada minyak hati ikan (*fish liver oils*) dan dalam jumlah yang lebih sedikit pada ikan laut, telur, mentega, margarin dan susu. Di Amerika Serikat, dianjurkan untuk mendapatkan suplemen 800 IU vitamin D. Beberapa penelitian klinik pada negara berkembang menunjukkan bahwa suplemen vitamin D pada orang lanjut usia dapat menurunkan penyusutan tulang dan kejadian fraktur⁴².

c. Estrogen

Beberapa penelitian membuktikan bahwa estrogen menurunkan kecepatan penyusutan tulang pada wanita pasca menopause. Pada penelitian estrogen jangka panjang menunjukkan bahwa estrogen akan menghentikan penyusutan tulang perifer al paling sedikit selama 10 tahun. Efek pengobatan akan terus berlangsung selama terapi diberikan dan ketika estrogen dihentikan, penyusutan tulang akan terjadi lagi. Pada keadaan di atas, terjadinya penyusutan tulang tidak secepat apabila estrogen tidak pernah diberikan sama sekali. Penurunan kecepatan penyusutan tulang pun akan tampak pada wanita yang mendapat terapi beberapa tahun setelah menopause, namun pemberian estrogen paling baik diberikan secepat mungkin saat fungsi ovarium mulai turun. Dosis efektif estrogen konjugasi oral adalah 0,625 mg/hari. Semua bentuk estrogen juga efektif, baik yang diberikan secara oral maupun non-oral⁴².

Beberapa penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa terapi estrogen menurunkan jumlah fraktur osteoporosis pada wanita pasca menopause. Efek estrogen pada wanita dengan risiko terjadinya fraktur leher femur dan distal radius berkurang sebanyak 50%. Pada penelitian epidemiologi yang lain menunjukkan bahwa estrogen memberikan proteksi terjadinya fraktur, dan pada penelitian kasus-kontrol menunjukkan bahwa pemakaian estrogen jangka panjang akan mengurangi kasus deformitas vertebra sebagai prekursor terjadinya fraktur vertebra. Dari bukti-bukti di atas dapat disimpulkan bahwa penggunaan estrogen jangka panjang akan menurunkan risiko fraktur osteoporosis secara bermakna pada populasi wanita lanjut usia⁴².

d. Fitoestrogen

Fitoestrogen adalah tumbuh-tumbuhan dimana memiliki substansi atau fungsi yang hampir sama dengan estradiol (E_2). Kelompok fitoestrogen ini memiliki dua gugus yaitu *lignans* dan *isoflavones*, sedangkan *isoflavones* yang banyak terdapat dalam kacang kedelai adalah *genistein* dan *daidzein*. Fitoestrogen ini mampu berikatan dengan reseptor estrogen dengan potensi estrogenik untuk *genistein* adalah 0,084 sedangkan untuk *daidzein* adalah 0,013 dimana potensi untuk estradiol adalah 100. Efek *genistein* adalah *tissue-specific*, dimana efek pada massa tulang hampir sama dengan efek estrogen, sedangkan pada dosis yang sama tidak berefek pada uterus^{35,50,51}.

Eden melaporkan bahwa pemberian makanan dengan kandungan kacang kedelai yang tinggi akan memperbaiki 50-60% gejala menopause setelah 12 minggu, dimana pada plasebo hanya memberikan efek sebanyak 25-30%⁵².

Selain kacang kedelai, tumbuh-tumbuhan yang banyak terdapat di Indonesia dengan kandungan fitoestrogen tinggi adalah bawang putih, lobak, padi, apel, wortel, kentang dan kacang⁵².

e. Olahraga

Peningkatan aktivitas fisik juga merupakan salah satu cara untuk mencegah penyusutan tulang. Aktivitas fisik dan peningkatan tekanan mekanis akan merangsang pertumbuhan tulang dan mencegah penyusutan tulang karena pengaruh usia. Pada kelompok wanita sehat pasca menopause dimana selama 22 bulan melakukan latihan beban, terjadi peningkatan densitas tulang pada spina lumbalis 6,1%. Sedangkan pada wanita yang tidak melakukan olahraga pada periode yang sama, terjadi penyusutan tulang. Hubungan antara olahraga dan massa tulang sampai saat ini masih belum diketahui secara jelas, demikian pula jenis latihan beban yang efektif untuk mencegah penyusutan tulang-pun belum diketahui. Olahraga juga meningkatkan koordinasi dan keseimbangan badan, sehingga menghindari cedera akibat jatuh³³.

f. Perubahan kebiasaan hidup

Penyusutan tulang berhubungan dengan kebiasaan merokok dan minum alkohol. Dengan menghindari kebiasaan di atas, maka akan mencegah penyusutan tulang secara progresif.

2.6.4 Pengobatan osteoporosis

Tujuan terapi adalah bersifat spesifik yaitu mencegah fraktur, peningkatan massa tulang, mengurangi keluhan fraktur dan deformitas tulang, dan memaksimalkan fungsi fisik. Terdapat beberapa cara pengelolaan medis pada fraktur karena osteoporosis yang berat; namun apabila diagnosis ditegakkan pada saat awal terjadinya penurunan massa tulang, maka akan terdapat pilihan terapi yang lebih banyak. Beberapa pengobatan osteoporosis untuk memperlambat penyusutan tulang atau merangsang pembentukan tulang adalah :

a. Vitamin D

Penelitian longitudinal pada wanita yang melalui masa premenopause menuju masa pasca menopause gagal membuktikan adanya perubahan konsentrasi serum dari metabolit vitamin D. Namun, penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa level serum vitamin D turun sesuai dengan berjalannya umur dan tempat tinggal (lintang utara), dimana umumnya pada dewasa muda kadarnya diatas 100 nmol/l, sedangkan pada usia > 80 tahun, maka nilainya turun menjadi <30 nmol/l. Beberapa penelitian klinik menunjukkan bahwa vitamin D atau analog-nya hanya memiliki sedikit atau bahkan sama sekali tidak berefek pada penyusutan tulang pasca menopause. Namun, pada beberapa penelitian di Denmark dan Jepang menunjukkan bahwa 1α -vitamin D mempunyai efek terhadap peningkatan massa tulang dan frekuensi fraktur. Respon pengobatan tergantung dari rekrutmen pasien dimana pada pasien dengan derajat osteoporosis berat akan memberikan respon yang sangat baik. Pada penelitian di Selandia Baru, kalsitriol menunjukkan penurunan fraktur secara bermakna dibandingkan dengan suplemen kalsium⁴².

b. Estrogen

Pada penelitian telah terbukti bahwa estrogen dapat meningkatkan densitas tulang pada spina lumbalis dan femur dari wanita pasca menopause. Pemberian estrogen dengan berbagai macam cara pemberian, semua menunjukkan efektifitasnya. Lebih jauh lagi, semua bentuk kombinasi baru pada terapi estrogen/progesteron tidak menimbulkan perdarahan pervaginam. Hal ini secara khusus dapat diterima pada wanita lanjut usia dengan atrofi endometrium yang sudah terjadi bertahun-tahun. Terapi hormonal ini adalah terapi yang praktis dan dapat diberikan pada wanita dengan gejala osteoporosis⁴².

Adanya penambahan progesteron tidak menurunkan efektifitas estrogen; derivat *nandrolone* bahkan dapat meningkatkan respon tulang⁴².

c. Kalsitonin

Kalsitonin secara langsung mensupresi aktivitas osteoklas. Kalsitonin dapat diisolasi dalam jumlah yang besar dari binatang. Kalsitonin yang berasal dari ikan memiliki potensi terbesar untuk setiap unit berat, dan bagi manusia ternyata bersifat paling tahan terhadap degradasi. Saat ini belum diketahui apakah kalsitonin dari spesies lain juga memiliki efektifitas yang sama⁴².

Kalsitonin saat ini diterima di banyak negara untuk terapi osteoporosis. Secara keseluruhan, kalsitonin (injeksi maupun semprot hidung) menghentikan penyusutan tulang pada penderita osteoporosis. Kalsitonin dapat meningkatkan massa tulang kecuali pada penderita dengan "*high bone turnover*", dan tidak ada data mengenai efek jangka panjang baik pada massa tulang maupun terhadap angka kejadian fraktur. Kalsitonin juga memiliki efek analgesia, sehingga pada penderita osteoporosis dengan keluhan adanya nyeri tulang, tidak perlu mendapatkan analgesia⁴².

d. Bisfosfonat

Bisfosfonat adalah analog yang stabil dari pirifosfat yang berikatan dengan permukaan tulang dan menghambat aktifitas osteoklas. Disodium etindron dapat meningkatkan densitas tulang belakang pada wanita dengan osteoporosis lebih tinggi dibandingkan pada kelompok plasebo. Insidensi fraktur lebih sedikit pada kelompok yang mendapatkan terapi bisfosfonat daripada kelompok kontrol.

Potensi dari bisfosfonat seperti tiludronat dan aminohidroksipropiliden difosfonat sudah berkembang. Aminohidroksipropiliden difosfonat menyebabkan peningkatan densitas tulang lumbal 3% pertahun; pada beberapa penderita bahkan terjadi peningkatan densitas tulang sampai 50% setelah 4 tahun terapi^{42,49}.

Bisfosfonat saat ini menempati kedudukan istimewa sebagai komponen non-hormonal untuk terapi osteoporosis. Penelitian lebih lanjut sedang dilakukan untuk membuktikan keuntungan bisfosfonat untuk pencegahan maupun terapi osteoporosis^{42,49}.

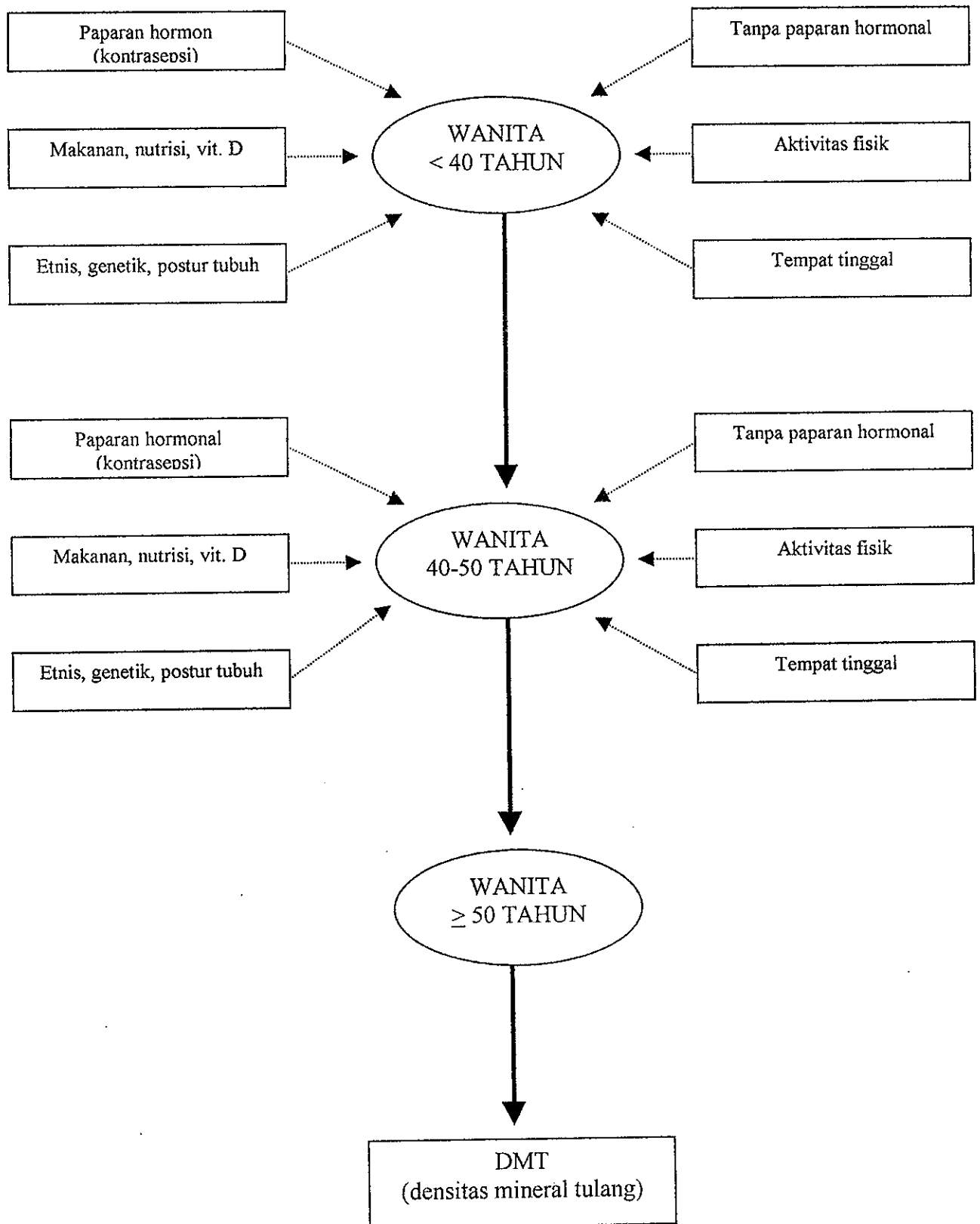
e. Fluoride

Fluoride merangsang formasi tulang dengan meningkatkan populasi osteoblas sehingga meningkatkan massa tulang. Banyak penelitian melaporkan bahwa sodium fluoride atau monofluorofosfat dapat meningkatkan densitas tulang, khususnya pada spina lumbalis. Kejadian fraktur vertebra dapat diturunkan apabila diberikan fluoride dengan dosis tepat. Massa tulang yang baru terbentuk berbeda daripada tulang normal, tetapi tampaknya memiliki kekuatan tertentu. Bila fluoride dosis besar diberikan tanpa preparat yang lain, maka akan dijumpai kerusakan mineralisasi, dimana bisa mengakibatkan osteomalasia. Namun, pemberian kalsium dan vitamin D, dapat menghilangkan efek ini⁴².

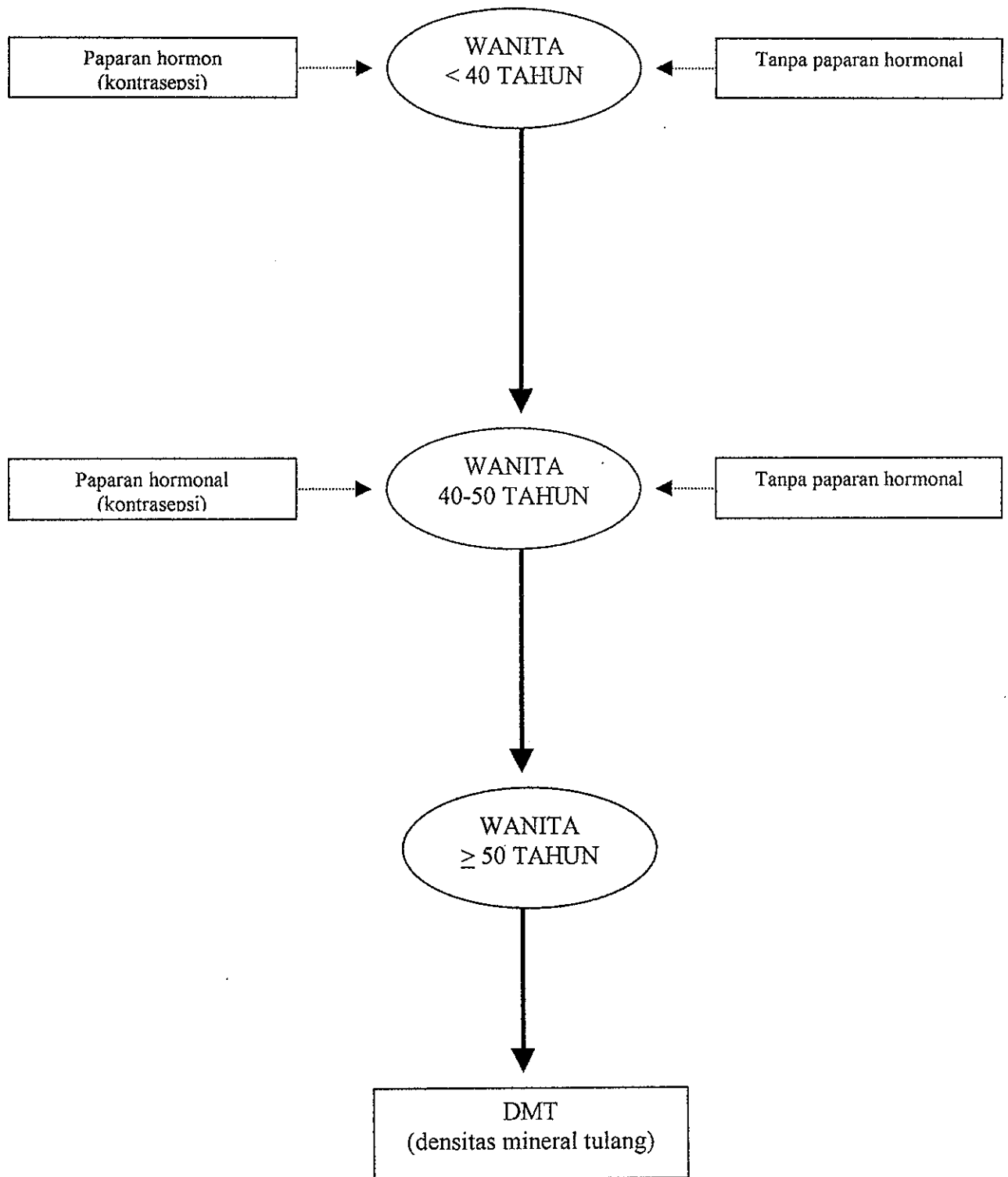
Efek fluoride bervariasi tergantung dari keadaan pasien. Pada penderita muda akan memberikan sedikit respon karena aktifitas sel tulang yang masih tinggi sehingga sulit untuk bertambah. Pada penelitian lain menunjukkan bahwa 30-50% penderita mengalami efek samping yang buruk yaitu iritasi lambung dan nyeri pada ekstremitas inferior. Gejala pada lambung akan dirasakan sebagai nyeri, mual, muntah dan kadang-kadang perdarahan sehingga bisa mengakibatkan anemia⁴².

Efek fluoride pada tulang korteks masih menjadi perdebatan. Insiden fraktur leher femur pada beberapa penelitian meningkat, namun pada penelitian yang lain tidak memberikan hasil yang sama seperti di atas. Adanya beberapa respon yang bervariasi ini akibat terapi ini maka terapi osteoporosis dengan fluoride hanya boleh dilakukan pada senter khusus saja⁴².

2.7 KERANGKA TEORI



2.8 KERANGKA KONSEP



BAB III

HIPOTESIS

Penggunaan kontrasepsi hormonal kombinasi estrogen-progesteron pada usia 40-50 tahun akan mengakibatkan DMT yang lebih baik bagi wanita pada masa menopause atau pasca menopause, dibandingkan apabila sebelumnya wanita tersebut menggunakan kontrasepsi yang mengandung progesteron saja atau tidak memakai kontrasepsi hormonal sama sekali.

BAB IV

CARA PENELITIAN

4.1 TEMPAT PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Kariadi Semarang.

4.2 WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan mulai bulan April sampai dengan Oktober 2000.

4.3 RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi potong lintang pada para bidan dan perawat di RS Dr. Kariadi Semarang yang berada pada masa menopause dan pasca menopause.

4.4 POPULASI (TARGET & TERJANGKAU)

4.4.1 Populasi target

Wanita menopause dan pasca menopause di Kotamadya Semarang.

4.4.2 Populasi terjangkau

Bidan dan perawat di RS Dr Kariadi Semarang

4.5 SAMPEL

4.5.1 Syarat penerimaan sampel

Syarat penerimaan sampel adalah :

- Bidan dan perawat di RS Dr. Kariadi Semarang
- Berada pada masa menopause atau pasca menopause
- Berbadan sehat, ada pernyataan tidak adanya gangguan aktivitas sehari-hari dan masih aktif bekerja sebagai bidan / perawat
- Untuk kelompok pembanding, tidak pernah menjadi akseptor KB hormonal
- Untuk kelompok kasus / intervensi, pernah menjadi akseptor KB hormonal (progesteron atau estrogen dan progesteron) minimal selama 6 bulan pada saat klien berusia antara 40-50 tahun

- Jarak waktu antara pemakaian kontrasepsi yang terakhir dan penelitian ini tidak lebih dari 20 tahun
- Bersedia menjadi peserta penelitian dengan menandatangani formulir kesediaan (*informed consent*) setelah mendapat keterangan cukup

4.5.2 Syarat penolakan sampel

Syarat penolakan sampel adalah :

- Adanya riwayat ooforektomi
- Pernah / sedang mendapatkan terapi hormon atau terapi sulih hormon
- Mendapatkan pengobatan steroid, anti konvulsan, anti koagulan, furosemid atau heparin
- Baru saja mengalami fraktur
- Perokok atau peminum alkohol berat
- Menderita gangguan ginjal (gagal ginjal kronik, batu ginjal), penyakit hati kronis, adanya riwayat gastrektomi, sindrom malabsorpsi, hiperprolaktinemia, hiperparatiroid, penyakit *Cushing*, diabetes mellitus, tirotoksikosis dan hiperadrenalisme
- Adanya defisiensi kalsium dan diet tinggi kafein, protein dan serat

Pada penelitian ini, penolakan sampel hanya berdasarkan dari hasil wawancara dengan subyek penelitian, sehingga hal ini merupakan kelemahan dari penelitian ini

4.6 BESAR SAMPEL

Penelitian ini terdiri dari 3 kelompok yaitu :

- Kelompok I : adalah kelompok pembanding, dimana sampel tidak pernah mendapat paparan kontrasepsi / obat-obatan hormonal
- Kelompok II : adalah kelompok kasus, dimana sampel sedang / pernah mendapat paparan kontrasepsi yang mengandung progesteron saja misalnya pil mini, KB implan dan injeksi *DMPA* atau *noretindron enantat* minimal selama 6 bulan pada usia 40-50 tahun

- Kelompok III : adalah kelompok, dimana sampel sedang / pernah mendapat paparan kontrasepsi yang mengandung estrogen dan progesteron, misalnya pil kombinasi dan injeksi Cyclofem[®] minimal selama 6 bulan pada usia antara 40-50 tahun

Untuk menguji hipotesis tersebut di atas dengan menggunakan *power* 84% dan atas dasar penelitian Scholes dkk dimana diperoleh hasil bahwa DMT pada wanita yang menggunakan kontrasepsi *DMPA* adalah $1,093 \pm 0,014 \text{ gr/ cm}^2$, sedangkan yang tidak memakai kontrasepsi tersebut adalah $1,104 \pm 0,013 \text{ gr/cm}^2$, maka diperoleh besar sampel minimal sebanyak^{53,54} :

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) S}{(X_1 - X_2)} \right]^2$$

$$n = 2 \left[\frac{(1,96 + 0,84) 0,014}{(0,011)} \right]^2$$

$$= 25,40$$

α	= 0,05	$Z_{\alpha} = 1,96$ = derajat kepercayaan
β	= 0,2	$Z_{\beta} = 0,84$ = kekuatan (<i>power</i>)
S	= simpang baku dari ke 2 kelompok ⁵³	
$X_1 - X_2$	= perbedaan klinis yang diinginkan ⁵³	

4.7 CARA PENGAMBILAN SAMPEL

Semua bidan dan perawat di RS Dr Kariadi Semarang dilakukan pendataan. Setelah data terkumpul, maka dilakukan wawancara sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan dalam penelitian ini. Karena masing-masing kelompok penelitian (3 kelompok) dibutuhkan sampel sebanyak minimal 26, maka pemilihan sampel adalah berdasarkan urutan daftar nama yang tercatat pada daftar nama bidan atau perawat, mulai dari nomor / urutan 1 sampel sampai diperoleh jumlah sampel

yang dibutuhkan. Kemudian sampel penelitian yang telah terpilih diminta untuk mengisi data yang dibutuhkan dalam kuesioner, dan dilakukan pemeriksaan keadaan umum.

Selanjutnya penderita dilakukan pemeriksaan DMT dengan menggunakan *Clinical Bone Sonometer SAHARA*[®] (Hologic.Sahara, version 1.32) di RSUP Dr Kariadi Semarang pada waktu dan tempat yang ditentukan.

4.8 CARA PENGUKURAN DMT

Pada penelitian ini digunakan *Clinical Bone Sonometer SAHARA*[®] (Hologic.Sahara Versi 1.32), komputer pribadi (*personal computer*) dengan perangkat lunak SPSS, tensimeter, pengukur berat badan, pengukur tinggi badan, dan alat tulis. Dengan menggunakan alat *Clinical Bone Sonometer SAHARA*[®] akan diperoleh nilai DMT, nilai T dan *QUI (Quantitative Ultrasound Index)*⁵⁵.

Sebelum melakukan pemeriksaan pada penderita, maka perlu dilakukan persiapan alat dengan prosedur sebagai berikut :

1. Tekan tombol *ON*. Pada saat ini secara otomatis alat mulai aktif bekerja dengan mendekatnya kedua transduser selama beberapa detik, kemudian transduser akan menjauh kembali
1. Olesi masing-masing permukaan transduser dengan $\frac{1}{4}$ sendok the *jelly*
2. Tekan tombol *OPEN/PREP*, dan alat ini telah siap untuk dipakai

Setelah alat dipersiapkan, maka langkah selanjutnya yang dilakukan persiapan subyek yaitu :

1. Subyek dipersilakan duduk pada kursi dengan jarak 30-45 cm dari alat, dan bersandar pada sandaran punggung kursi
2. Subyek diminta untuk melepaskan sepatu, sandal atau kaos kaki, selanjutnya tumit kanan atau kiri dibersihkan dari segala kotoran
3. Kaki yang akan dilakukan pemeriksaan diletakkan pada alat di antara kedua transduser, sedangkan tumit berada pada tepi belakang alat
4. Agar posisi kaki tidak bergerak, maka dipasang fiksasi pada kaki bagian depan dan diikat dengan pembalut elastis

Setelah dilakukan persiapan alat dan subyek pemeriksaan, maka dilakukan pengukuran, dengan cara :

1. Cek ulang posisi kaki subyek
2. Tekan tombol *MEASURE*, dimana selanjutnya kedua transduser akan mendekat pada kaki yang diperiksa (waktu yang diperlukan < 10 detik)
3. Selanjutnya transduser akan menjauh, dan tampak perintah *Remove foot, press PREP* dan *Clean* (keluarkan kaki dari alat, tekan *PREP* dan bersihkan transduser dari *jelly*)
4. Beberapa saat kemudian, pada layar panel akan muncul hasil pemeriksaan yaitu nilai *DMT*, *QUI*, dan nilai *T*. Hasil ini dapat dicetak dengan cara menekan tombol *PRINT/FEED*

Untuk menjamin bahwa alat *Clinical Bone Sonometer* dalam keadaan baik dan layak dipakai untuk pemeriksaan, maka sebelum dioperasikan dilakukan prosedur kontrol kualitas dengan cara menera alat tersebut dengan *phantom* (tulang buatan), dimana alat tersebut layak dipakai apabila pada layar panel muncul kata *PASSED*.

4.9 CARA PENGOLAHAN DATA

Data yang diperoleh dituangkan dalam bentuk tabel, dan analisis data dilakukan secara deskriptif dengan menyajikan data secara univariat dan bivariat. Analisis data demografi untuk melihat hubungan antara 2 variabel baik dengan skala pengukuran nominal maupun ordinal dilakukan dengan uji *Chi-square*, sedangkan untuk membandingkan densitas mineral tulang, nilai *T* dan *QUI* pada ketiga kelompok penelitian digunakan uji *ANOVA*⁵³.

4.10 DEFINISI OPERASIONAL

a. Menopause

Adalah berhentinya menstruasi yang permanen yang disebabkan karena hilangnya fungsi ovarium, dimulai dengan adanya tanpa perdarahan pervaginam paling sedikit 12 bulan^{2-4,18,19}.

Pada penelitian ini, saat terjadinya menopause diperoleh dari hasil wawancara dengan subyek penelitian mengenai kapan saat terakhir terjadinya menstruasi dimana diikuti dengan periode tanpa perdarahan pervaginam selama sedikitnya 12 bulan.

b. Pasca menopause

Adalah periode menopause setelah masa klimakterium berakhir, dimana kemudian akan dilanjutkan dengan periode senil^{2-4,18,19}.

Periode ini dapat diketahui karena terjadi setelah menopause berlangsung

c. Sindrom klimakterium / sindrom kekurangan estrogen

Tanda dan gejala yang timbul pada masa klimakterium, sebagai akibat dari menurunnya fungsi ovarium^{19,24}.

Sindrom ini meliputi :

- Gejala vasomotor yaitu gejalak panas, keringat malam hari, dan parestesia
- Perubahan psikologi yaitu mudah tersinggung, cemas, gelisah, depresi, kelelahan, hilangnya memori, sulit berkonsentrasi dan gangguan tidur
- Sistem urogenital yaitu atrofi vagina dengan gejala disparenia, pemendekan uretra, infeksi dan inkontinensia
- Osteoporosis
- Penyakit kardiovaskuler (PJK dan strok)

d. Osteoporosis

Keadaan dimana massa atau kepadatan tulang per unit volume berkurang (berkurangnya kuantitas tulang) pada tulang yang mengalami mineralisasi normal sehingga mencapai ambang fraktur, dengan akibat tulang menjadi keropos dan mudah fraktur oleh trauma kecil saja²².

Pada penelitian ini, keadaan osteoporosis dari subyek penelitian diketahui dari hasil pemeriksaan dengan alat digunakan *Clinical Bone Sonometer SAHARA*[®] (Hologic.Sahara Versi 1.32)

e. Terapi sulih hormon (TSH)

TSH estrogen atau estrogen dan progesteron sebagai substitusi / pengganti hormon estrogen yang diproduksi oleh ovarium dengan tujuan untuk mencegah sindrom klimakterium dan meningkatkan kualitas hidup^{1,2}.

Ada atau tidak adanya riwayat penggunaan TSH ini didapat dari hasil wawancara dengan subyek penelitian.

h. Densitas mineral tulang (DMT)

Kandungan mineral tulang per unit area (gr/cm^2).

Nilai DMT akan didapat secara langsung dan tampak pada layar panel alat *Clinical Bone Sonometer* setelah dilakukan pemeriksaan pada subyek pemeriksaan.

World Health Organization (WHO) memberikan batasan penilaian hasil pengukuran DMT berdasarkan simpang baku (*SD* atau *standard deviasi*) dari DMT subyek terhadap referensi (*Z*), sebagai berikut³³ :

1. Normal, jika nilai DMT berada dalam 1 *SD* dari rerata dewasa muda (*young adult mean*) rujukan
2. Osteopenia, yaitu DMT lebih dari 1 *SD*, tetapi kurang dari 2,5 *SD* dibawah rerata dewasa muda ($-2,5 < Z < -1$).
3. Osteoporosis, yaitu nilai DMT lebih atau sama dengan 2,5 *SD* dibawah rerata dewasa muda.
4. Osteoporosis berat (*severe / established osteoporosis*), jika nilai DMT lebih dari 2,5 *SD* dibawah rerata dewasa muda dan adanya satu atau lebih fraktur fragilitas.

Nilai *Z* akan diperoleh dengan cara memasukkan angka DMT ke dalam grafik DMT pada populasi sesuai dengan umur subyek penelitian sehingga diperoleh unit simpang baku populasi sesuai dengan umur subyek penelitian.

i. Nilai T

Perbedaan antara nilai / hasil yang diperoleh dari penderita dibandingkan dengan hasil pada rerata dewasa muda, yang ditunjukkan dengan unit dari simpang baku populasi dewasa muda. Dari *reference database*, secara matematika nilai T dapat dirumuskan sebagai⁵⁵:

$$(P - YN) / SD_{YN}$$

P = hasil pemeriksaan dari penderita

YN = rerata dewasa muda

SD = simpang baku dari populasi dewasa muda

Nilai T akan didapat secara langsung dan tampak pada layar panel alat *Clinical Bone Sonometer* setelah dilakukan pemeriksaan DMT.

j. *Quantitative Ultrasound Index (QUI)*

Nilai *QUI* atau dikenal sebagai *stiffness* (kekerasan / kekuatan tulang) akan memberikan hasil pengukuran diagnosis yang lebih sensitif karena menggabungkan sensitifitas dari *BUA (Broadband Ultrasound Attenuation* atau atenuasi simpai gelombang ultra) dan *SOS (Speed of Sound* atau kecepatan suara yang melalui tuit). Nilai *QUI* akan didapat secara langsung dan tampak pada layar panel alat *Clinical Bone Sonometer* setelah dilakukan pemeriksaan DMT.

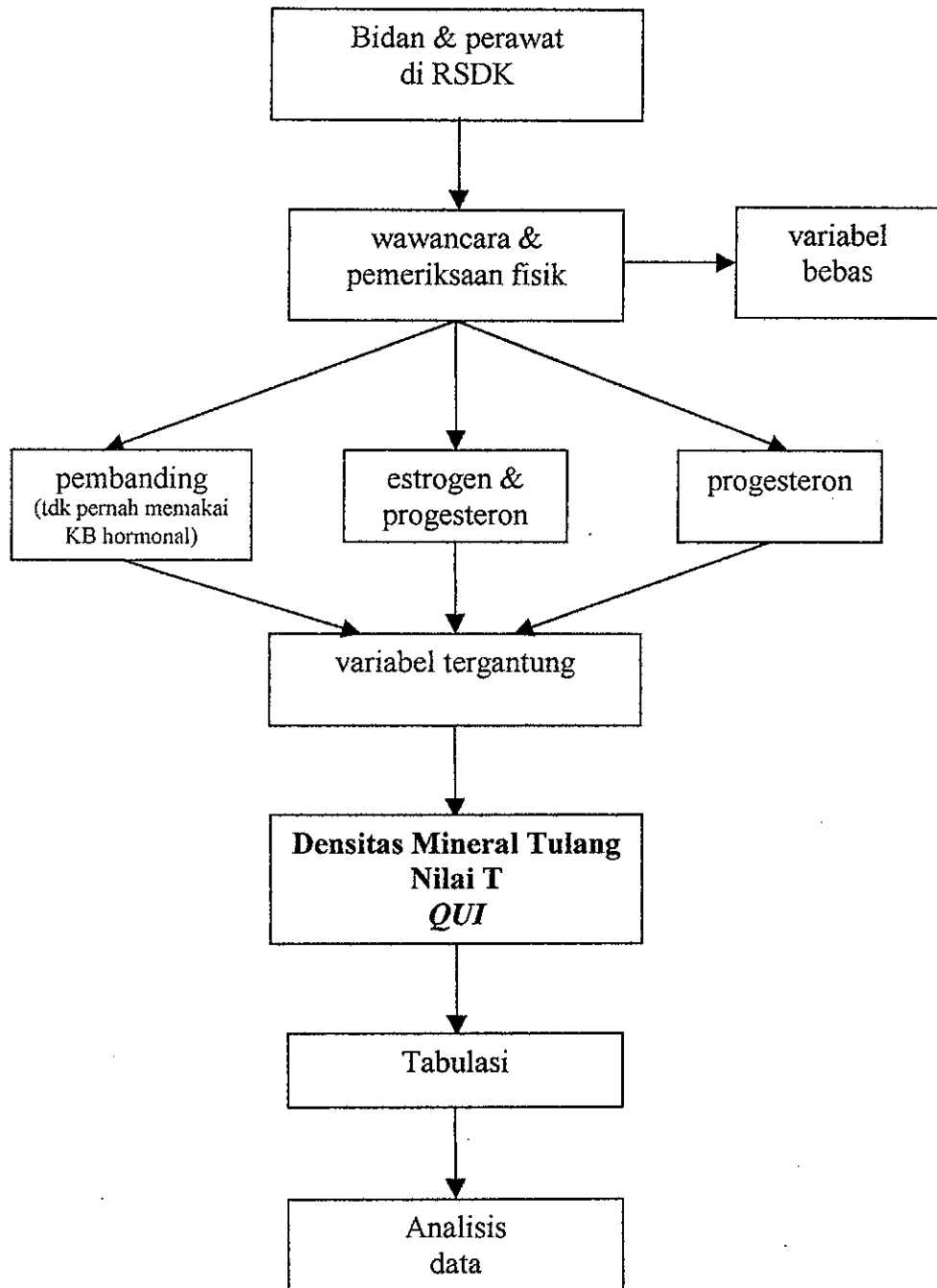
4.11 ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada bidan dan paramedis di RS Dr Kariadi, bersifat sukarela, tidak merugikan, dan subyek penelitian diberikan keleluasaan untuk menolak / menghentikan penelitian bila dikehendaki. Sebelum penelitian dimulai, subyek telah diberi penerangan tentang tujuan dan cara penelitian serta menandatangani surat persetujuan (*informed consent*).

Penelitian ini berguna bagi bidan dan perawat secara khusus dan sesama wanita pada umumnya, serta dengan dasar bahwa pertama, secara observasional bidan dan perawat telah mengetahui keadaan kesehatan dirinya, kedua, penelitian ini tidak memberikan beban biaya bagi bidan yang mengikuti penelitian ini, dan ketiga, hasil penelitian densitas tulang ini secara individual akan diinformasikan kembali pada bidan tersebut, maka apabila dianggap perlu, bidan dan perawat tersebut dianjurkan untuk mendapatkan pengobatan sebagaimana mestinya.

Penelitian ini tidak membebani institusi serta tidak melanggar etika medis, agama dan kesusilaan masyarakat. Hasil penelitian ini tidak menyebut nama dan kerahasiaan pribadi tetap akan dijaga.

4.12 ALUR PENELITIAN



BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 ANALISIS UNIVARIAT

Pada penelitian ini telah diperoleh 78 subyek penelitian (bidan dan perawat di RS Dr. Kariadi Semarang) yang terbagi dalam tiga kelompok penelitian yaitu kelompok pembanding (kelompok I), kelompok kasus dengan riwayat paparan kontrasepsi yang mengandung progesteron (kelompok II), dan kelompok kasus dengan riwayat paparan kontrasepsi kombinasi yang mengandung estrogen dan progesteron (kelompok II).

Analisis univariat ini dilakukan untuk mengetahui distribusi data dan normalitas data dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov.

Tabel IV. Distribusi karakteristik subyek penelitian

	Mean	SD	Min	Max	Uji K-S	p (N/TN)
Umur	52,5	3,3	42	67	1,5406	0,017 (TN)
Umur menopause	49,8	2,7	41	58	1,3157	0,627 (N)
Paritas	3,2	1,2	1	7	2,1395	0,000 (TN)
Lama pakai kontrasepsi	3,6	2,2	0,5	1,0	1,3338	0,570 (N)
DMT (g / cm ²)	0,426	0,103	0,233	0,634	0,7582	0,613 (N)
T	- 1,41	0,93	- 2,90	0,50	0,7064	0,700 (N)
QUI	81,3	17,1	50,0	112,3	0,9204	0,365 (N)

Rata-rata umur subyek penelitian adalah 52,5 tahun dengan simpang baku 3,3 tahun. Umur termuda dari subyek di atas adalah 42 tahun, sedangkan umur tertua adalah 67 tahun. Uji pengaruh umur terhadap DMT, nilai T dan *QUI* dilakukan dengan uji korelasi regresi linier.

Rata-rata saat terjadinya menopause dari subyek penelitian adalah kurang lebih 3 tahun yang lalu. Umur rata-rata terjadinya menopause adalah 49,8 tahun dengan simpang baku 2,7 tahun dan mereka memiliki anak (telah melahirkan bayi)

rata-rata 3,2 anak dengan simpang baku 1,2 anak. Dari keseluruhan subyek penelitian, kisaran jumlah anak yang dimiliki adalah antara 1 dan 7 anak.

Subyek pada kelompok II dan III adalah bidan atau perawat yang menggunakan kontrasepsi dan rata-rata mereka telah menggunakan selama 3,6 tahun dengan simpang baku 2,2 tahun.

Hasil pengukuran rata-rata DMT adalah $0,426 \text{ gr/cm}^2$ dengan simpang baku $0,103 \text{ gr/cm}^2$. DMT paling rendah adalah $0,233 \text{ gr/cm}^2$, sedangkan DMT paling tinggi adalah $0,634 \text{ gr/cm}^2$. Selain pemeriksaan DMT, dengan alat *Clinical Bone Sonometer SAHARA*[®] dapat diukur pula nilai T dan *QUI*. Rata-rata nilai T adalah -1,41 SD dengan simpang baku 0,93 SD. Angka terkecil untuk nilai T ini adalah -2,90 sedangkan angka terbesar adalah 0,50. Rata-rata nilai *QUI* adalah 81,3 dengan simpang baku 17,1 SD, dengan nilai terendah adalah 50,0 dan nilai tertinggi 112,3.

Berdasarkan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov, karena variabel umur dan paritas diperoleh kurva yang tidak normal, maka untuk uji beda rata-rata antar kelompok di gunakan uji non parametrik yaitu uji Kruskal Wallis dan untuk perbedaan masing-masing diuji dengan Wilcoxon. Sedang variabel lainnya seperti usia menopause, lama pakai kontrasepsi, DMT, nilai T dan *QUI* diperoleh distribusi yang normal, sehingga uji beda antar kelompok digunakan *oneway Anova*, dan untuk perbedaan masing-masing kelompok dilakukan dengan uji Benferonni.

6.2 GAMBARAN DMT, *QUI* DAN NILAI T PADA WANITA USIA MENOPAUSE

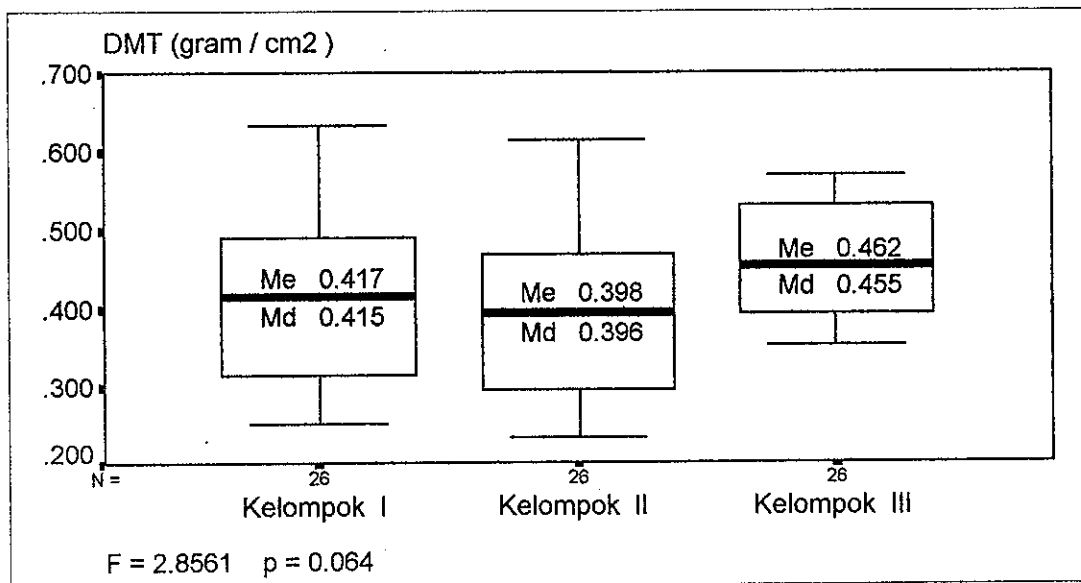
Pada beberapa penelitian disebutkan bahwa pemakaian kontrasepsi hormonal pada saat perimenopause dapat mengakibatkan terjadi perubahan densitas mineral tulang. Sedangkan pada penelitian ini selain dilihat hasil DMT-nya, akan dilihat lebih jauh lagi pengaruhnya terhadap nilai T dan *QUI*.

Tabel V. Deskripsi DMT, *QUI* dan nilai T serta hubungannya dengan kontrasepsi hormonal

	Kelompok						ANOVA p	Homogeneity Levene test p
	I		II		III			
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
DMT gr/cm ²	0,417 ± 0,11		0,398 ± 0,11		0,462 ± 0,07		2,8561 (0,064)	2,3119 (0,106)
	Median		Median		Median			
Nilai T	- 1,47 ± 1,00		- 1,68 ± 1,00		- 1,08 ± 0,66		2,9560 (0,058)	3,0736 (0,052)
	- 1,50		- 1,90		- 1,05			
QUI	78,5 ± 17,8		74,9 ± 17,7		90,6 ± 11,6		6,8485 (0,002)	2,4490 (0,093)
	78,8		72,1		90,8			

6.2.1 Hubungan pemakaian kontrasepsi hormonal dengan DMT

Pada kelompok III dimana subyeknya mempunyai riwayat pemakaian kontrasepsi kombinasi estrogen-progesteron, diperoleh nilai rata-rata DMT yang paling tinggi yaitu 0,462 gr/cm² dengan simpang baku 0,07 gr/cm². Hal tersebut tampak lebih jelas pada gambar 3 dengan nilai median dari DMT adalah 0,455 gr/cm² (garis tebal adalah garis median).



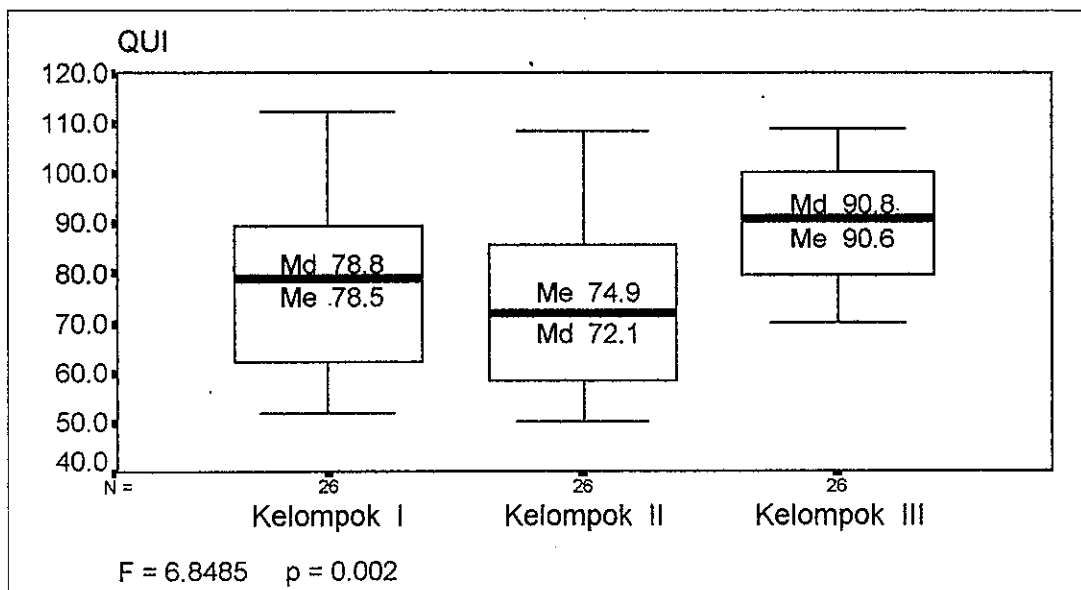
Gambar 3. Hubungan kontrasepsi hormonal dengan DMT

Pada kelompok I (tidak ada riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal), ternyata rata-rata DMT-nya adalah 0,417 gr/cm² dengan simpang baku 0,11 gram/cm². Sebaliknya pada kelompok II yaitu kelompok dengan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal yang mengandung progesteron saja, rata-rata DMT-nya adalah paling rendah yaitu 0,398 gr/cm² dengan simpang baku 0,11 gr/cm².

Meskipun rata-rata DMT pada kelompok III lebih tinggi dibanding rata-rata DMT kelompok I dan kelompok II, akan tetapi hasil tersebut belum menunjukkan tingkat signifikansi yang bermakna ($p = 0,064$).

5.2.2 Hubungan pemakaian kontrasepsi hormonal dengan *QUI*

Rata-rata nilai *QUI* pada kelompok III dengan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal kombinasi yaitu 90,6 dengan simpang baku 1,16 dan nilai median 90,8. Rata-rata nilai *QUI* lebih tinggi secara bermakna apabila dibanding rata-rata *QUI* pada kelompok II yaitu 78,5 dengan simpang baku 17,8, maupun pada kelompok III yaitu 74,9 dengan simpang baku 17,7.

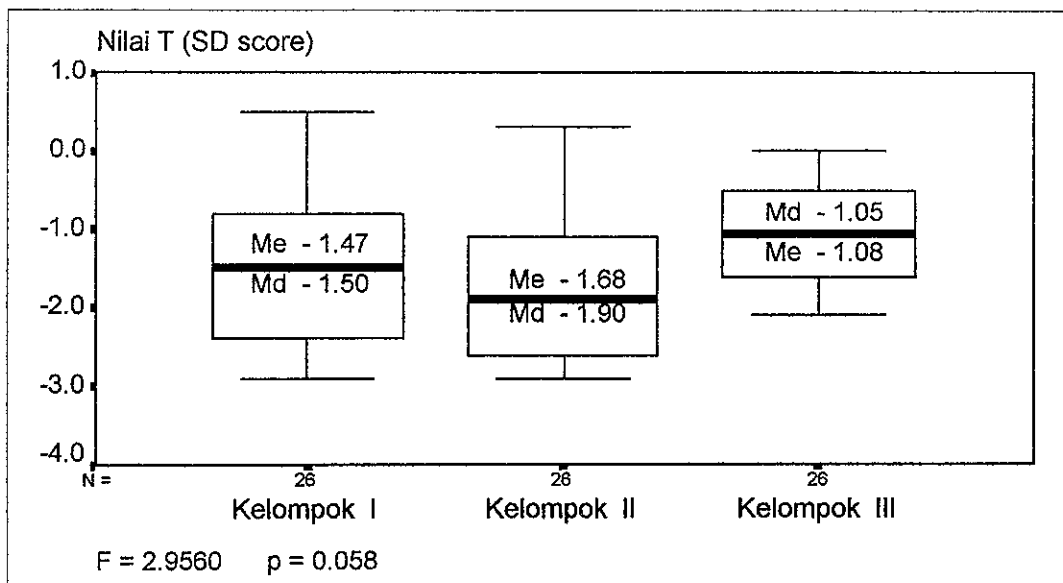


Gambar 4. Hubungan pemakaian kontrasepsi hormonal dengan *QUI*

Rata-rata *QUI* menurut uji Benferroni pada kelompok II tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, sedangkan perbedaan bermakna hanya terjadi antara kelompok III dengan kelompok I dan kelompok II. Tampak disini bahwa pengaruh hormonal pada usia perimenopause akan lebih jelas dampaknya terhadap kekerasan tulang pada masa menopause dan pasca menopause, karena dengan melihat nilai *QUI* maka akan memberikan hasil yang lebih sensitif.

5.2.3 Hubungan pemakaian kontrasepsi hormonal dengan nilai T

Pada kelompok III dengan riwayat pemakaian kontrasepsi kombinasi, diperoleh rata-rata nilai T paling tinggi yaitu -1,08 SD dengan simpang baku 0,66 SD. Hal tersebut tampak lebih jelas pada gambar 5, dimana terlihat nilai median dari DMT adalah -1,05 SD (garis tebal adalah garis median).



Gambar 5. Hubungan pemakaian kontrasepsi hormonal dengan nilai T

Pada kelompok I yaitu kelompok dengan riwayat tidak menggunakan kontrasepsi hormonal, rata-rata nilai T-nya adalah -1,47 SD dengan simpang baku 1,00 SD. Sebaliknya, pada kelompok II dengan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal mengandung progesteron saja, rata-rata nilai T-nya adalah paling rendah yaitu -1,68 SD dengan simpang baku 1,00 SD.

Meskipun rata-rata nilai T pada kelompok III lebih tinggi dibanding rata-rata nilai T pada kelompok I dan kelompok II, akan tetapi angka tersebut belum menunjukkan tingkat signifikansi yang bermakna ($p = 0,058$).

6.3 KARAKTERISTIK RESPONDEN

6.3.1 Umur responden

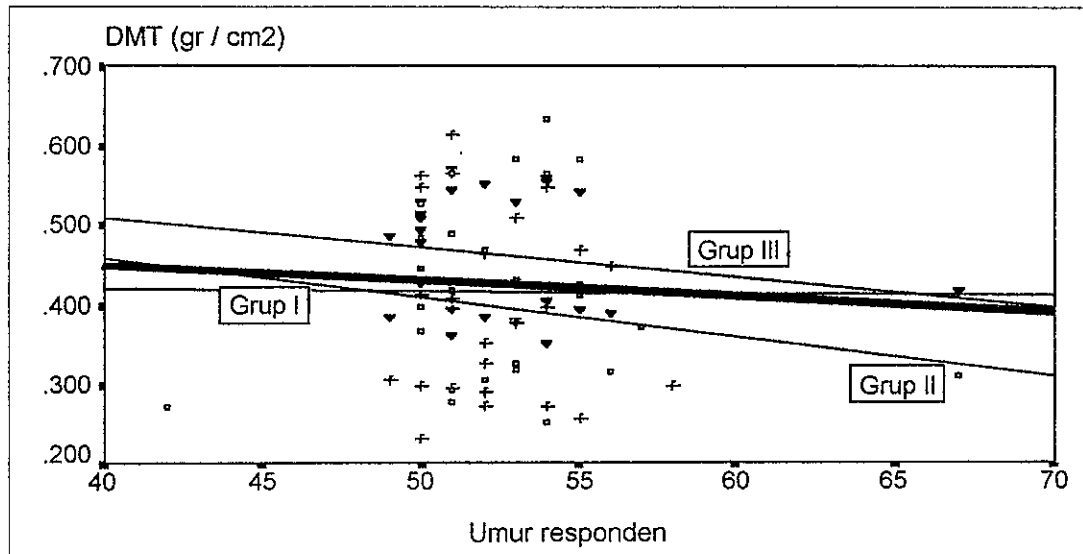
Rata-rata umur untuk seluruh sampel adalah 52,5 tahun, sedangkan rata-rata umur subyek penelitian pada kelompok I adalah 52,7 tahun dengan simpang baku 4,1 tahun, hampir sama dengan rata-rata umur subyek penelitian pada kelompok III yaitu 52,6 tahun dengan simpang baku 3,6 tahun. Rata-rata umur subyek penelitian pada kelompok II adalah yang paling rendah yaitu 52,3 tahun dengan simpang baku 2,2 tahun. Dengan uji Kruskal-Wallis, perbedaan rata-rata umur responden diantara ketiga kelompok tersebut tidak berbeda secara bermakna ($p = 0,829$). Di tunjang pula oleh uji homogenitas tes Levene yang menunjukkan umur responden homogen ($p = 0,417$), maka bisa dikatakan bahwa umur responden tersebar secara merata pada ketiga kelompok tersebut. Dengan demikian pengaruh faktor umur terhadap nilai DMT, T dan *QUI* dapat di kontrol.

Selain itu, dengan uji koefisien korelasi Kendall, tidak menunjukkan korelasi yang kuat antara faktor umur dengan DMT ($r = -0,0424$ $p = 0,603$), umur dengan *QUI* ($r = -0,0474$ $p = 0,561$), dan umur dengan nilai T ($r = -0,0170$ $p = 0,837$).

Tabel VI. Distribusi karakteristik ibu menurut kelompok kontrasepsi

	Kelompok						K-W Anova p	Homogeneity Levene test p
	I		II		III			
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
Umur	52,7 ± 4,1		52,3 ± 2,2		52,6 ± 3,6		0,3739 (0,829)	0,8855 (0,417)
Usia menopause	49,6 ± 3,1		50,2 ± 2,4		49,7 ± 2,5		0,3494 (0,706)	0,4749 (0,624)
Paritas	3,2 ± 1,2		3,2 ± 1,3		3,2 ± 1,2		0,0676 (0,967)	0,0450 (0,956)
Lama pakai kontrasepsi	-		3,86 ± 2,24		3,33 ± 2,25		0,7471 (0,391)	0,0318 (0,859)

Korelasi umur dengan DMT, *QUI* dan nilai T pada tiap-tiap kelompok juga tidak berhubungan secara kuat (tabel VII). Walaupun tidak bermakna, namun hubungan yang paling kuat adalah hubungan antara umur dengan *QUI* pada kelompok III.



Gambar 6. Korelasi umur subyek penelitian dengan DMT

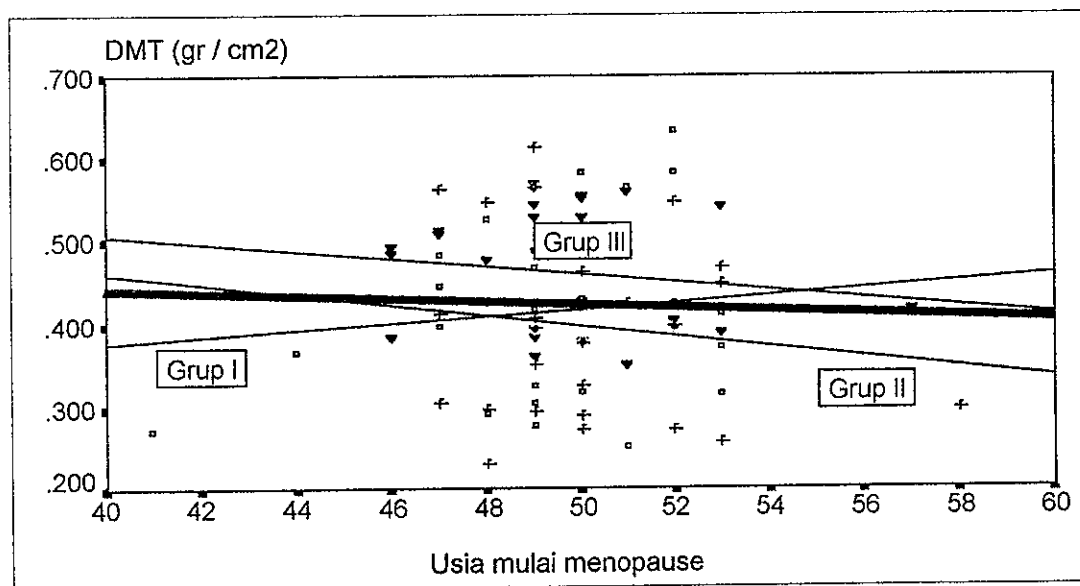
5.3.2 Umur menopause

Diantara ketiga kelompok penelitian tampak bahwa rata-rata umur menopause yang paling lambat terjadi pada kelompok II yaitu 50,2 tahun dengan simpang baku 2,4 tahun. Selisih rata-rata usia menopause antar kelompok tersebut tidak begitu menyolok (kurang dari 1 tahun), dimana rata-rata usia menopause pada kelompok III adalah 49,7 tahun dengan simpang baku 2,5 tahun, dan pada kelompok I adalah 49,6 tahun dengan simpang baku 3,1 tahun. Ketiga rata-rata usia menopause tersebut tidak berbeda secara statistik ($p = 0,706$), dan homogen ($p = 0,624$), sehingga usia menopause tersebar secara merata di tiga kelompok penelitian dan pengaruhnya terhadap DMT, nilai T dan *QUI* dapat dikontrol.

Hal ini juga diperkuat dengan uji koefisien korelasi Pearson yang menyatakan tidak ada korelasi antara umur menopause dengan DMT, *QUI* dan nilai T. Berturut-turut korelasi umur menopause dengan DMT adalah ($r = -0,0463$

$p = 0,688$), dengan QUI ($r = -0,0408$ $p = 0,723$) dan dengan nilai T ($r = -0,0309$ $p = 0,788$).

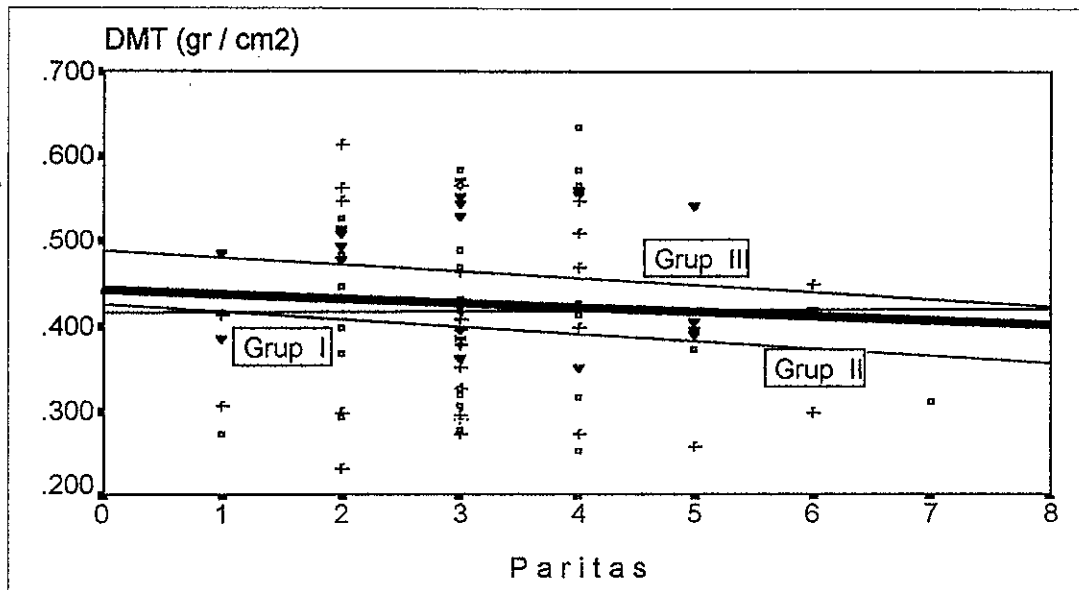
Korelasi usia menopause dengan DMT, QUI dan nilai T pada tiap-tiap kelompok juga tidak ada yang kuat (tabel VII). Walaupun tidak bermakna, namun hubungan yang paling kuat adalah hubungan usia menopause dengan QUI pada kelompok III.



Gambar 7. Korelasi usia mulai menopause dengan DMT

5.3.3 Paritas

Pada ketiga kelompok penelitian, tampak bahwa rata-rata jumlah anak yang pernah dilahirkan subyek penelitian (paritas) adalah sama yaitu 3,2 kali. Sementara yang berbeda hanya pada simpang bakunya usia saat terjadinya menopause yaitu yang paling lambat adalah pada kelompok II (50,2 tahun dengan simpang baku 1,2 dan 1,3). Dengan adanya kesamaan angka rata-rata tersebut tentunya tidak terjadi perbedaan secara statistik dimana dijumpai rata-rata paritas diantara ketiga kelompok ($p = 0,967$) dan homogenitas dengan $p = 0,956$. Dengan demikian paritas anak juga tersebar merata diketiga kelompok sehingga pengaruhnya terhadap DMT, QUI dan nilai T dapat dikontrol.



Gambar 8. Korelasi paritas subyek penelitian dengan DMT

Uji koefisien korelasi Kendall yang digunakan untuk menentukan arah dan kuatnya hubungan dua variabel memberikan hasil korelasi paritas dengan DMT menunjukkan arah yang negatif (subyek penelitian yang paritasnya banyak akan memberikan nilai DMT yang rendah), akan tetapi korelasi ini tidak bermakna secara statistik ($r = -0,0224$ $p = 0,793$). Hal serupa juga terjadi pada korelasi antara paritas dengan *QUI*, yaitu terjadi arah hubungan yang negatif dan tidak bermakna dengan $r = -0,0151$ $p = 0,860$ (paritas responden yang banyak akan memberikan nilai *QUI* nya rendah). Sedangkan hubungan paritas dengan nilai T, terjadi hubungan yang positif, meskipun tidak memberikan perbedaan yang bermakna ($r = 0,0071$ $p = 0,935$).

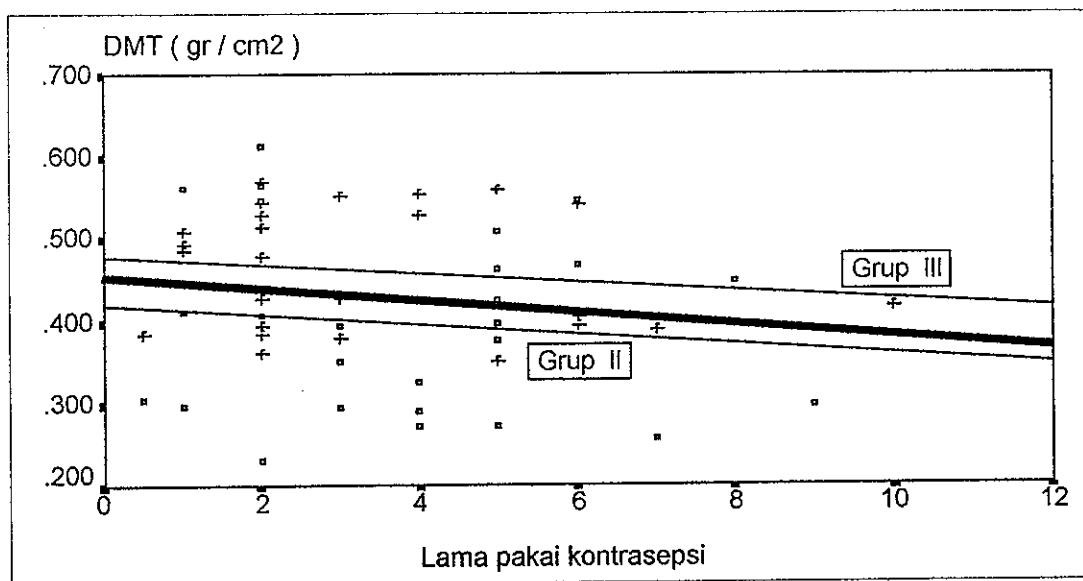
Korelasi paritas dengan DMT, *QUI* dan nilai T pada tiap-tiap kelompok juga tidak ada yang kuat (tabel VII). Walaupun tidak significant, hubungan yang paling kuat adalah hubungan paritas dengan *QUI* pada kelompok III.

5.3.4 Lama pemakaian kontrasepsi hormonal

Kelompok II dan III terdiri dari bidan dan perawat dengan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal pada masa perimenopause. Pada kelompok II (dengan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal yang mengandung progesteron saja),

rata-rata lama pemakaian kontrasepsinya adalah 3,86 tahun dengan simpang baku 2,24 tahun, sedangkan pada kelompok III (riwayat memakai kontrasepsi kombinasi) rata-rata lama pemakaian kontrasepsinya adalah 3,33 tahun dengan simpang baku 2,25 tahun. Meskipun kelompok II memakai kontrasepsi sedikit lebih lama dibanding kelompok III, akan tetapi keduanya tidak menunjukkan perbedaan secara statistik yang bermakna ($p = 0,391$) dan kedua kelompok adalah homogen ($p = 0,859$).

Uji koefisien korelasi Pearson antara lama memakai kontrasepsi hormonal dengan DMT menunjukkan arah negatif ($r = -0,1642$) akan tetapi hubungan tersebut tidak cukup kuat secara statistik ($p = 0,245$).



Gambar 9. Korelasi lama memakai kontrasepsi hormonal dengan DMT

Korelasi dengan *QUI* juga menunjukkan arah negatif dan sedikit lebih erat, akan tetapi belum cukup kuat secara statistik ($p = 0,116$); sedangkan hubungan dengan nilai *T* yang lebih lemah ($p = 0,386$), juga menunjukkan arah hubungan yang negatif ($r = -0,1227$). Subyek penelitian yang berumur >40 tahun atau sudah menopause dan dengan adanya riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal yang

lama, maka akan mengakibatkan DMT, *QUI* dan nilai T nya akan menurun. Akan tetapi perubahan nilai ini tidak bermakna secara statistik.

Korelasi lama memakai kontrasepsi dengan DMT, *QUI* dan nilai T pada tiap-tiap kelompok juga tidak ada yang kuat (tabel VII), namun walaupun tidak terdapat kemaknaan, hubungan yang paling kuat adalah hubungan lama memakai kontrasepsi dengan *QUI* pada kelompok III.

Tabel VII. Korelasi karakteristik subyek penelitian dengan DMT, *QUI* dan nilai T menurut kelompok penelitian.

	Kelompok I r (sig.)	Kelompok II r (sig.)	Kelompok III r (sig.)
DMT			
1. Umur	0,0163 (0,911)	-0,0525 (0,720)	-0,0622 (0,671)
2. Usia menopause	0,1195 (0,561)	-0,1390 (0,490)	-0,1630 (0,426)
3. Paritas	0,0605 (0,693)	-0,0636 (0,676)	-0,0393 (0,797)
4. Lama kontrasepsi		-0,1186 (0,564)	-0,1606 (0,433)
<i>QUI</i>			
1. Umur	0,0714 (0,623)	-0,0458 (0,754)	-0,1990 (0,173)
2. Usia menopause	0,2220 (0,276)	-0,1393 (0,497)	-0,3129 (0,120)
3. Paritas	0,1136 (0,458)	-0,0564 (0,710)	-0,1957 (0,198)
4. Lama kontrasepsi		-0,1066 (0,604)	-0,3185 (0,113)
Nilai T			
1. Umur	0,0613 (0,693)	-0,0833 (0,575)	0,0793 (0,591)
2. Usia menopause	0,1222 (0,552)	-0,2086 (0,307)	-0,0174 (0,933)
3. Paritas	0,0142 (0,945)	-0,1005 (0,515)	0,0865 (0,573)
4. Lama kontrasepsi		-0,1869 (0,361)	0,0597 (0,722)

6.3.5 Pekerjaan responden

Pekerjaan semua subyek penelitian adalah paramedis wanita, yang terdiri dari 44 perawat dan 34 bidan, dan beberapa diantaranya sudah pensiun. Disini tampak bahwa kontribusi perawat dan bidan diketiga kelompok penelitian tidak merata. Di antara 44 perawat, sebagian besar (43,2%) berada pada kelompok III, sedangkan diantara 34 bidan, sebagian besar (47,1 %) berada pada kelompok I. Perbedaan distribusi ini bermakna secara statistik (*Chi-Square* 6,3610, $p = 0,042$), sehingga

faktor pekerjaan belum bisa di abaikan pengaruhnya terhadap DMT, *QUI*, dan nilai T.

Jumlah perawat dan bidan pada kelompok II relatif seimbang, sehingga faktor pekerjaan pada kelompok ini tidak menimbulkan masalah.

Berdasarkan perbedaan rata-rata nilai DMT, *QUI* dan T menurut jenis pekerjaannya (perawat atau bidan), maka baik secara total maupun dibagi menurut kelompok penelitian, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis pekerjaan dengan nilai DMT, *QUI* dan T. Rata-rata nilai DMT pada perawat sedikit lebih tinggi ($0,434 \pm 0,101 \text{ gr/cm}^2$) dibanding rata-rata DMT bidan ($0,415 \pm 0,105 \text{ gr/cm}^2$), namun kedua rata-rata tersebut tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($t = 0,80 \quad p = 0,427$).

Tabel VIII. Perbandingan nilai DMT, *QUI* dan T menurut pekerjaan

	Kelompok I			Kelompok II			Kelompok III		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
DMT									
1. Perawat	10	0,426	0,097	15	0,392	0,124	19	0,472	0,069
2. Bidan	16	0,412	0,123	11	0,406	0,096	7	0,438	0,081
F Anova		0,0983			0,1021			1,1207	
Signififant		(0,756)			(0,752)			(0,300)	
<i>QUI</i>									
1. Perawat	10	79,5	15,3	15	73,7	18,6	19	93,1	10,7
2. Bidan	16	77,9	19,7	11	76,7	17,1	7	83,8	12,0
F Anova		0,0490			0,1840			3,5586	
Signififant		(0,827)			(0,672)			(0,071)	
Nilai T									
1. Perawat	10	-1,39	0,87	15	-1,69	1,07	19	-1,10	0,67
2. Bidan	16	-1,51	1,10	11	-1,66	0,95	7	-1,01	0,66
F Anova		0,0885			0,0032			0,0841	
Signififant		(0,769)			(0,955)			(0,774)	

Hal yang sama juga pada nilai *QUI*, dimana rata-rata *QUI* pada perawat adalah $83,4 \pm 17,0$, lebih tinggi dibanding rata-rata *QUI* pada bidan yaitu $78,7 \pm 17,3$, namun demikian perbedaan ini juga tidak bermakna secara statistik ($t = 1,19 \quad p = 0,239$).

Rata-rata nilai T pada perawat adalah $-1,37 \pm 0,89$ SD *score*, lebih tinggi dibanding rata-rata nilai T pada bidan yaitu $-1,46 \pm 0,98$ SD *score*, dengan demikian tidak ada perbedaan statistik yang bermakna antara kedua rata-rata diatas ($t = 0,44$ $p = 0,663$).

Secara rinci perbandingan nilai-nilai DMT, QUI dan T pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel VIII.

5.3.6 Kegiatan olah raga responden

Berdasarkan hasil wawancara, ternyata subyek penelitian sebagian besar (73,1 %) tidak pernah melakukan kegiatan olah raga. Aktifitas olah raga tersebut ternyata tersebar secara merata pada ketiga kelompok, sehingga faktor olah raga pengaruhnya terhadap DMT, QUI dan T bisa dikendalikan.

Rata-rata DMT pada subyek penelitian yang tak berolah-raga adalah $0,430$ gr/cm² dengan simpang baku $0,105$ gr/cm², sedangkan rata-rata DMT responden yang berolah-raga adalah $0,416$ gr/cm² dengan simpang baku $0,10$ gr/cm². Kedua rata-rata tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik ($t = 0,52$ $p = 0,606$).

Rata-rata nilai QUI pada subyek penelitian yang tidak olah raga adalah $82,2$ dengan simpang baku $17,6$, sedangkan rata-rata QUI subyek penelitian yang berolah raga sedikit lebih rendah yaitu $78,9$ dengan simpang baku $15,9$. Disini tampak bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna diantara kedua rata-rata QUI tersebut. ($t = 0,75$ $p = 0,456$).

Rata-rata nilai T antara subyek penelitian yang berolah-raga dengan yang tidak relatif hampir sama yaitu $-1,40 \pm 0,93$ SD pada responden yang tidak berolahraga, dan $-1,42 \pm 0,94$ SD pada yang berolahraga, sehingga memberikan hasil tidak bermakna pada uji beda rata-rata nilai T antara kedua kelompok tersebut ($t = 0,07$ $p = 0,942$). Sedangkan rata-rata nilai T yang jarang melakukan olahraga adalah paling rendah pada masing-masing kelompok penelitian, akan tetapi perbedaan nilai T pada masing-masing kelompok tidak ada yang bermakna (lihat tabel IX).

Tabel IX. Perbandingan nilai DMT, *QUI*, dan T menurut kegiatan olahraga

Olah raga	Kelompok I			Kelompok II			Kelompok III		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
DMT									
1. Sering	3	0,333	0,03	4	0,368	0,11	5	0,430	0,06
2. Jarang	3	0,475	0,10	3	0,406	0,14	3	0,490	0,12
3. Tak pernah	20	0,421	0,12	19	0,403	0,11	18	0,467	0,07
F Anova		1,3032			0,1567			0,7185	
Signififant		(0,291)			(0,856)			(0,498)	
<i>QUI</i>									
1. Sering	3	73,3	13,5	4	69,9	16,3	5	82,4	7,6
2. Jarang	3	82,1	21,4	3	73,8	20,0	3	92,8	19,6
3. Tak pernah	20	78,1	18,5	19	76,2	18,4	18	92,5	10,7
F Anova		0,1776			0,2042			1,6227	
Signififant		(0,838)			(0,817)			(0,219)	
Nilai T									
1. Sering	3	-2,23	0,29	4	-2,07	0,124	5	-1,22	0,58
2. Jarang	3	-0,97	0,84	3	-1,57	0,096	3	-0,37	0,55
3. Tak pernah	20	-1,43	1,05	19	-1,61		18	-1,16	0,64
F Anova		1,2971			0,3549			2,1972	
Signififant		(0,293)			(0,705)			(0,134)	

5.3.7 Perbandingan nilai DMT, nilai T, dan *QUI* menurut frekuensi minum susu

Berdasarkan hasil wawancara, ternyata sebagian besar responden (52 subyek atau 66,7 %) tidak pernah minum susu. Frekuensi minum susu tersebut tersebar secara merata pada ketiga kelompok, sehingga faktor sering tidaknya minum susu dan pengaruhnya terhadap DMT, *QUI*, dan T bisa dikendalikan.

Rata-rata DMT pada subyek penelitian yang tidak pernah minum susu adalah 0,417 gr/cm² dengan simpang baku 0,10 gr/cm². Rata-rata tersebut adalah yang paling rendah bila dibanding subyek yang sering (0,502 gr/cm²) maupun jarang (0,422 gr/cm²) minum susu. Ketiga rata-rata tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik ($F = 2,3164$ $p = 0,106$).

Rata-rata nilai *QUI* pada subyek yang tidak minum susu adalah 79,9 dengan simpang baku 17,5, paling rendah dibanding rata-rata *QUI* responden yang sering ($81,0 \pm 17,5$) dan yang jarang ($92,7 \pm 12,6$) minum susu, sehingga disini tampak bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna diantara ketiga rata-rata *QUI* tersebut ($F = 1,7448$ $p = 0,182$).

Rata-rata nilai T yang tidak pernah minum susu (-1,48 SD) paling rendah dibanding responden yang jarang (-0,73 SD) dan sering (1,44 SD) minum susu, namun hasil ini tidak memberikan perbedaan yang bermakna ($F = 2,1403$ $p = 0,125$).

Tabel X. Perbandingan nilai DMT, *QUI*, dan T menurut kegiatan minum susu

Minum susu	Kelompok I			Kelompok II			Kelompok III		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
DMT									
1. Sering	7	0,398	0,10	6	0,393	0,14	6	0,478	0,05
2. Jarang	2	0,492	0,11	3	0,529	0,11	2	0,479	0,07
3. Tak pernah	17	0,416	0,12	17	0,376	0,09	18	0,456	0,08
F Anova		0,2536			2,7355			0,2606	
Signififant		(0,599)			(0,086)			(0,773)	
<i>QUI</i>									
1. Sering	7	75,1	15,1	6	74,4	21,3	6	94,6	7,4
2. Jarang	2	89,9	16,7	3	93,2	16,1	2	94,6	11,5
3. Tak pernah	17	78,6	19,3	17	71,9	15,6	18	88,8	12,8
F Anova		0,5174			2,0024			0,6749	
Signififant		(0,603)			(0,158)			(0,519)	
Nilai T									
1. Sering	7	-1,64	0,85	6	-1,57	1,06	6	-1,08	0,42
2. Jarang	2	-0,80	0,99	3	-0,47	0,93	2	-1,05	0,64
3. Tak pernah	17	-1,47	1,08	17	-1,93	0,88	18	-1,08	0,75
F Anova		0,5294			3,2510			0,0018	
Signififant		(0,596)			(0,057)			(0,998)	

5.3.8 Perbandingan nilai DMT, nilai T, dan *QUI* menurut frekuensi makan tahu-tempe

Sebagian besar subyek penelitian (57 responden atau 73,1 %) selalu makan tahu-tempe dan tidak ada satupun responden yang tidak pernah makan tahu-tempe. Frekuensi makan tahu-tempe tersebut ternyata tersebar secara merata pada ketiga kelompok, sehingga pengaruh faktor sering tidaknya makan tahu-tempe terhadap DMT, *QUI*, dan nilai T bisa dikendalikan.

Tabel XI. Perbandingan nilai DMT, *QUI* dan T menurut kegiatan makan tahu-tempe

Makan tahu tempe	Kelompok I			Kelompok II			Kelompok III		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
DMT									
1. Sering	20	0,421	0,12	19	0,403	0,11	18	0,467	0,07
2. Jarang	6	0,404	0,10	7	0,384	0,11	8	0,453	0,09
F Anova		0,1080			0,1369			0,2122	
Signififant		(0,745)			(0,715)			(0,649)	
<i>QUI</i>									
1. Sering	20	78,7	18,5	19	76,2	18,4	18	92,5	10,7
2. Jarang	6	77,7	16,7	7	71,6	16,4	8	86,3	13,1
F Anova		0,0136			0,3426			1,6125	
Signififant		(0,908)			(0,564)			(0,216)	
Nilai T									
1. Sering	20	-1,43	1,05	19	-1,61	1,01	18	-1,16	0,64
2. Jarang	6	-1,60	0,89	7	-1,86	1,05	8	-0,90	0,69
F Anova		0,1357			0,3002			0,8344	
Signififant		(0,716)			(0,589)			(0,370)	

Rata-rata DMT pada responden yang sering makan tahu-tempe adalah 0,430 gr/cm² dengan simpang baku 0,10 gr/cm². Rata-rata tersebut adalah lebih tinggi dibanding responden yang jarang (0,416 ± 0,10 gr/cm²) makan tahu-tempe, namun demikian perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik (F = 0,2699 *p* = 0,604). Rata-rata DMT lebih tinggi pada responden yang sering makan tahu-tempe dibanding yang jarang makan tahu-tempe. Keadaan tersebut terjadi di ketiga kelompok penelitian.

Rata-rata nilai *QUI* pada responden yang sering makan tahu-tempe juga sedikit lebih tinggi (82,2) dibanding rata-rata *QUI* pada responden yang jarang makan tahu-tempe (78,9), dan disinipun keduanya tidak memberikan perbedaan yang bermakna ($F = 0,5623$ $p = 0,456$). Apabila nilai *QUI* ditinjau pada masing-masing kelompok (lihat tabel XI), maka rata-rata nilai *QUI* pada tiap-tiap kelompok, maka responden sering makan tahu-tempe akan memberikan hasil yang sedikit lebih tinggi dibanding yang jarang makan tahu-tempe.

Rata-rata nilai *T* responden yang sering makan tahu-tempe (-1,40 SD), relatif hampir sama dengan rata-rata *T* responden yang jarang (-1,42 SD) makan tahu-tempe, sehingga uji beda rata-rata nilai *T* antara kedua kelompok responden yang sering dan jarang makan tahu-tempe tersebut tidak bermakna ($F = 0,0053$ $p = 0,942$). Rata-rata nilai *T* pada responden yang jarang makan tahu-tempe di kelompok I dan II, lebih rendah dibanding rata-rata nilai *T* responden yang sering makan tahu-tempe. Sedangkan pada kelompok III, justru responden yang sering makan tahu-tempe, rata-rata nilai *T* nya lebih rendah dibanding responden yang jarang makan tahu-tempe. Perbedaan rata-rata nilai *T* menurut frekuensi makan tahu-tempe di ketiga kelompok, tidak berbeda secara statistik.

BAB VI PEMBAHASAN

Pada penelitian untuk mengetahui efek kontrasepsi hormonal terhadap DMT pada wanita menopause dan pasca menopause ini diperoleh sampel penelitian sebanyak 78 subyek yang terbagi dalam tiga kelompok dengan jumlah yang sama, dimana karakteristik subyek penelitian dalam hal umur subyek penelitian dan usia saat memasuki masa menopause pada ketiga kelompok penelitian adalah tidak berbeda secara bermakna.

Bila dihitung nilai rata-rata \pm simpang baku usia saat memasuki masa menopause (dari seluruh subyek penelitian), maka diperoleh angka $49,8 \pm 2,7$ tahun. Angka yang diperoleh pada penelitian ini berada sedikit dibawah angka yang dijumpai pada beberapa penelitian di negara-negara Asia lain, Eropa, maupun Amerika Serikat, dimana disebutkan bahwa usia saat memasuki masa menopause adalah 51 tahun^{22,23}. Dengan melihat bahwa tidak ada faktor-faktor yang menyebabkan usia menopause terjadi lebih dini misalnya karena adanya kebiasaan merokok dan riwayat ooforektomi, dengan adanya usia menopause yang terjadi lebih awal seperti yang dijumpai pada penelitian ini, maka hal ini bisa terjadi karena jumlah sampel penelitian tidak cukup besar untuk mewakili populasi yang lebih luas lagi.

Pekerjaan dari subyek penelitian pada kelompok ini adalah bidan dan perawat. Hal ini menjadi pertimbangan saat pemilihan sampel karena mereka mempunyai dasar pendidikan mengenai kesehatan dan pola kerja yang hampir sama (jenis pekerjaan, beban pekerjaan, dan lama kerja), sehingga walaupun dari ketiga kelompok penelitian diperoleh hasil yang berbeda secara bermakna, namun hal ini tidak mengurangi bobot dari penelitian ini.

Status dari semua subyek penelitian ini adalah menikah, dengan jumlah paritas yang bervariasi antara 1-7 kali. Jumlah paritas ini menjadi perhatian dalam penelitian ini karena adanya pendapat bahwa kehamilan dan laktasi merupakan faktor risiko terjadinya osteoporosis, dengan dasar pemikiran bahwa selama kehamilan dan laktasi terjadi penurunan kalsium dan fosfat anorganik dari ibu^{56,57}.

Hreshchshyn dan Shahtaheri pada penelitian lain melaporkan bahwa jumlah paritas tidak mempengaruhi DMT karena selama kehamilan terjadi peningkatan hormon estrogen dan progesteron, sehingga terjadi peningkatan absorpsi kalsium di usus, penurunan ekskresi kalsium dari ginjal, dan adanya peningkatan berat badan^{11,58}.

Dari anamnesis diperoleh data bahwa kebiasaan minum susu masih sangat jarang dilakukan. Dari ketiga kelompok penelitian, kebiasaan minum susu teratur hanya dijumpai <27 % dari keseluruhan subyek penelitian. Angka tersebut masih sangat rendah apabila dibandingkan dengan kebiasaan minum susu di Amerika Serikat, dimana karena kebiasaannya ini dapat memberikan kontribusi kalsium sebanyak 76% dari kebutuhan setiap hari. Seperti telah diketahui bahwa sumber kalsium terbaik dalam diet berasal dari susu dan hasil olahannya, sehingga apabila asupan kalsium dari diet masih kurang memadai, dianjurkan pada wanita menopause untuk memenuhi kebutuhan kalsiumnya dengan suplemen kalsium⁴².

Sedangkan hal positif dari subyek penelitian yang diperoleh dari penelitian ini adalah kebiasaan mengkonsumsi tahu dan tempe yang cukup tinggi dalam diet sehari-hari (minimal 5 kali dalam 1 minggu), yaitu lebih dari 70% dari seluruh subyek penelitian. Honjo mengatakan bahwa keuntungan dari protein kedelai yang tidak diekstraksi adalah karena adanya kandungan fitoestrogen (*daidzein*) pada lipid dan lipoprotein sehingga dapat mencegah terjadinya penyakit jantung koroner dan osteoporosis⁵⁰.

Seperti halnya kebiasaan minum susu, kebiasaan berolah raga-pun masih sangat jarang dilakukan oleh subyek penelitian. Hanya sebagian kecil saja (< 30 %) yang melakukan olah raga teratur (1-3 kali dalam satu minggu), sedangkan sebagian besar (> 70 %) tidak melakukan olah raga sama sekali. Sedangkan untuk jenis olah raga yang paling sering dilakukan oleh subyek penelitian adalah jalan sehat. Pada penelitian yang dilakukan oleh Ariani dilaporkan bahwa jenis olah raga terbaik dengan tujuan untuk meningkatkan DMT adalah olah raga dengan beban dan regangan otot⁹. Hal ini diperkuat oleh penelitian dari Hergenroeder AC pada para atlet, dimana peningkatan DMT paling baik dicapai oleh atlet angkat berat, dibandingkan dengan atlet lari⁵⁹.

Penelitian yang mengamati efek dari kontrasepsi kombinasi pada massa tulang dan metabolisme memberikan hasil yang sering kali masih menimbulkan perdebatan. Pada beberapa penelitian potong-lintang diperoleh hasil bahwa kontrasepsi kombinasi memberikan hasil positif terhadap DMT dan metabolisme tulang, namun beberapa penelitian yang lain mendapatkan hasil bahwa DMT dan metabolisme tulang tidak dipengaruhi oleh penggunaan kontrasepsi tersebut^{12,60}. Gambacciani mengatakan bahwa apabila dibandingkan pada kelompok umur yang lebih tua, sebenarnya efek kontrasepsi tidak tampak pada usia dewasa muda (20-40 tahun) karena pada usia tersebut massa tulang sedang berada pada masa puncak, sehingga adanya paparan kontrasepsi kombinasi tidak memberikan hasil perbedaan yang bermakna. Namun apabila penelitian di atas dilakukan pada kelompok wanita yang telah memasuki masa perimenopause, maka perubahan DMT ini akan menghasilkan efek positif pada massa tulang⁶⁰.

Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa DMT pada wanita pasca menopause yang menggunakan kontrasepsi hormonal kombinasi (estrogen dan progesteron) selama > 6 bulan pada usia antara 40-50 tahun adalah lebih tinggi daripada pada kelompok wanita yang menggunakan kontrasepsi progesteron saja. Apabila dibandingkan dengan kelompok pembanding, maka tampak bahwa nilai DMT pada wanita dengan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal kombinasi estrogen dan progesteron adalah lebih tinggi, namun perbedaan ini tidak memberikan hasil perbedaan yang bermakna. Demikian juga apabila dibandingkan antara kelompok pembanding dan kelompok wanita dengan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal yang mengandung progesteron saja, disini tampak bahwa DMT pada kelompok pembanding lebih baik daripada pada DMT pada kelompok wanita dengan riwayat penggunaan hormon progesteron saja, dan disinipun angka tersebut tidak memberikan suatu perbedaan yang bermakna.

Selain melihat DMT, pada penelitian ini dapat dilihat pula mengenai nilai T dan *QUI*. Dengan melihat nilai T (unit simpang baku) maka bisa diketahui sejauh mana penyimpangan DMT apabila dibandingkan dengan populasi dewasa muda, sehingga apabila dijumpai nilai T yang lebih besar maka akan semakin jauh penyimpangan DMT terhadap populasi di atas. Pada penelitian ini dijumpai bahwa

nilai T terkecil dijumpai pada kelompok III yaitu kelompok wanita dengan riwayat penggunaan kontrasepsi kombinasi estrogen dan progesteron, diikuti oleh kelompok pembanding, dan nilai T terbesar dijumpai pada kelompok wanita dengan riwayat pemakaian kontrasepsi progesteron.

Pada penilaian mengenai kekerasan tulang (*QUI*), terbukti bahwa pada kelompok dengan riwayat pemakaian kontrasepsi hormonal kombinasi estrogen dan progesteron memberikan hasil terbaik, diikuti oleh kelompok I, dan yang terakhir adalah kelompok II. Dengan analisis statistik, tampak bahwa hasil *QUI* pada kelompok III berbeda secara bermakna apabila dibandingkan pada kelompok I dan II.

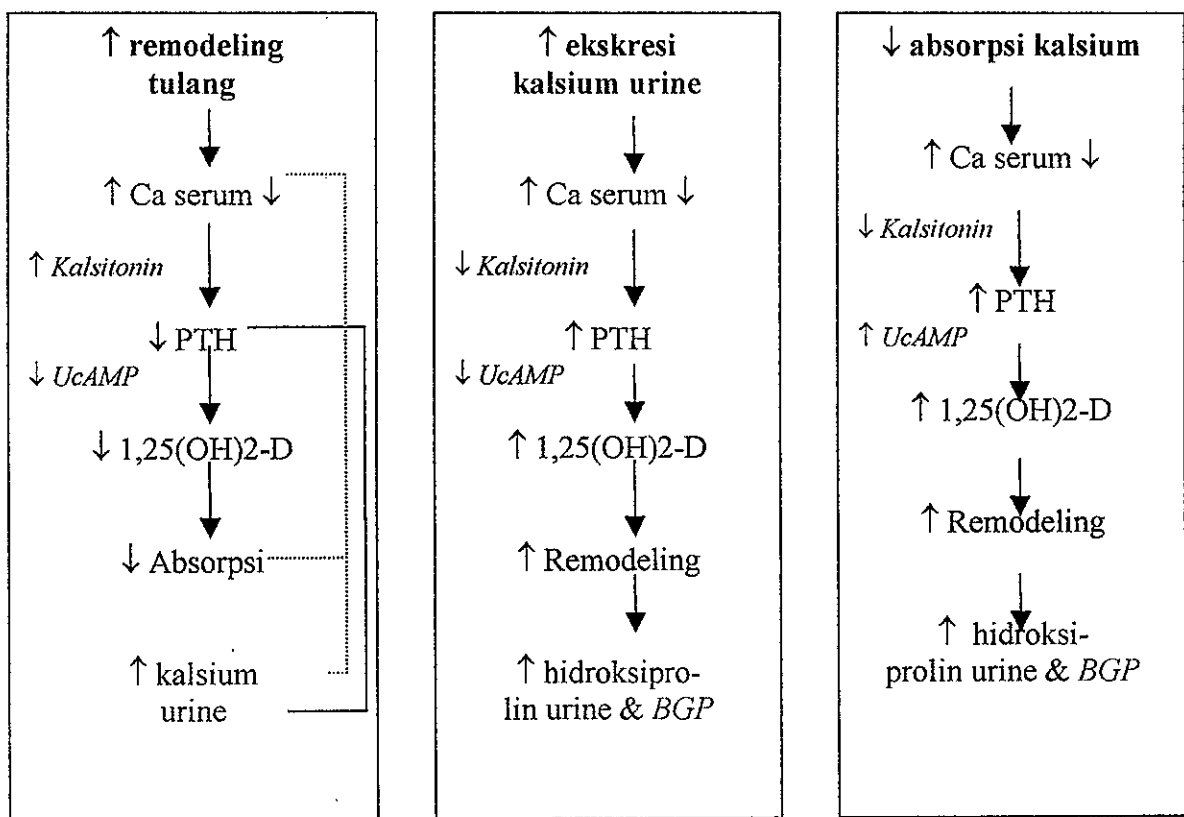
Peningkatan DMT pada pemakai kontrasepsi estrogen memberikan hasil yang nyata, karena estrogen meningkatkan absorpsi kalsium, menurunkan ekskresi kalsium dan secara langsung meningkatkan resorpsi kalsium. Dengan adanya penurunan massa tulang yang dimulai pada usia 30-40 tahun, wanita akan mengalami penurunan massa tulang yang lebih besar lagi. Apabila penggunaan kontrasepsi kombinasi > 6 bulan akan menurunkan risiko penyusutan tulang pasca menopause, maka akibat positif terhadap kesehatan akan lebih besar lagi. Sedangkan pada wanita yang tidak mendapat paparan hormon estrogen akan terjadi aktivasi *bone turnover*, sehingga mengakibatkan penurunan DMT seperti yang telah dilaporkan oleh banyak peneliti^{61,62}.

Penelitian yang mengevaluasi efek biokimia dari terapi estrogen menunjukkan adanya penurunan drastis dari kalsium urine dan beberapa penelitian lain bahkan melaporkan adanya penurunan level hidroksiprolin urine^{59,60}. Lindsay mengatakan bahwa adanya aktivitas ginjal dengan adanya fosfat juga akan mengakibatkan estrogen menginduksi peningkatan aktivitas hormon paratiroid sehingga penemuan ini membuktikan kebenaran adanya dugaan bahwa estrogen berperan dalam kegiatan pada tulang^{60,62}.

Konsep populer yang dikemukakan Stevenson mengatakan bahwa estrogen menstimulasi produksi kalsitonin. Adanya penurunan resorpsi tulang dimana mengakibatkan penurunan kalsium serum akan mengakibatkan peningkatan level hormon paratiroid. Paratiroid akan menstimulasi 1α -hidroksilasi dari 25-OH-D,

meningkatkan sirkulasi dari $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dan meningkatkan absorpsi di usus. Hal ini sama dengan apa yang telah dilaporkan oleh Heany dkk pada wanita pasca menopause (lihat gambar 7.1.)⁶³.

Hasil dari penelitian ini sama dengan apa yang ditulis di banyak literatur mengenai efek kontrasepsi kombinasi pada tulang. Goebelsmann melaporkan bahwa massa tulang lebih tinggi pada wanita premenopause yang mengkonsumsi pil KB kombinasi. Perkiraan peningkatan massa tulang dengan penggunaan kontrasepsi kombinasi kira-kira adalah 1 % pertahun penggunaan, sehingga tampaknya ada hubungan antara lama pemakaian kontrasepsi kombinasi dan massa tulang. Sebagai perhitungan kasar, dengan penggunaan kontrasepsi kombinasi 5-10 tahun maka secara bermakna akan menurunkan insidensi osteoporosis, dan akan meningkatkan 5-10% massa tulang pada populasi⁶⁴.



Gambar 10. Kontrol hormonal pada metabolisme kalsium yang terjadi setelah menopause dengan perhatian khusus pada perubahan mineral dan homeostasis tulang (*UcAMP* = urinary cyclic adenosine monophosphate; *BGP* = bone Gla-protein) (dikutip dari Lindsay)⁶⁵

Dari penelitian ini diperoleh hasil bahwa DMT pada subyek dengan riwayat penggunaan kontrasepsi progesteron memberikan hasil DMT yang secara bermakna lebih rendah daripada pada kelompok pembanding maupun kelompok dengan riwayat adanya paparan kontrasepsi kombinasi. Cundy melaporkan bahwa medroksiprogesteron asetat bekerja sebagai kontrasepsi dengan menghambat sekresi dari hormon gonadotropin sehingga akan menekan ovulasi. Pada wanita yang menggunakan hormon progesteron ini akan terjadi defisiensi estrogen parsial sehingga akan berakibat menurunnya densitas mineral tulang. Cundy melaporkan pula bahwa penurunan DMT ini bersifat reversibel⁶⁶, namun dari penelitian ini, walaupun selama 10 tahun (antara usia 40-50 tahun) hanya mendapat paparan progesteron rata-rata selama 3,88 tahun, namun DMT pada subyek tersebut tetap secara bermakna lebih rendah dari kelompok pembanding.

Sebagai akhir dari diskusi ini, Lindsay mengatakan bahwa bila paparan kontrasepsi kombinasi mempunyai efek positif jangka panjang pada tulang, maka pencegahan penyusutan tulang pasca menopause tetap diperlukan setelah kontrasepsi kombinasi dihentikan⁶⁵.

BAB VII

SIMPULAN

Sebagai simpulan dari penelitian mengenai efek kontrasepsi hormonal terhadap DMT pada wanita menopause dan pasca menopause diperoleh hasil penelitian yaitu :

1. kontrasepsi hormonal kombinasi estrogen dan progesteron yang diberikan pada wanita pada usia antara 40-50 tahun akan memberikan hasil DMT yang lebih baik apabila dibandingkan dengan wanita yang tidak memakai kontrasepsi hormonal maupun yang menggunakan kontrasepsi hormonal progesteron saja
2. kontrasepsi hormonal progesteron saja yang diberikan pada wanita pada usia antara 40-50 tahun akan memberikan hasil DMT yang lebih rendah apabila dibandingkan dengan wanita yang tidak memakai kontrasepsi hormonal maupun yang menggunakan kontrasepsi hormonal kombinasi estrogen dan progesteron
3. kontrasepsi hormonal kombinasi estrogen dan progesteron yang diberikan pada wanita pada usia antara 40-50 tahun akan memberikan nilai T (unit simpang baku) dan *QUI* (kekerasan tulang) lebih baik apabila dibandingkan dengan wanita yang tidak memakai kontrasepsi hormonal maupun yang menggunakan kontrasepsi hormonal progesteron saja

BAB VIII

SARAN

Dengan mempertimbangkan hasil penelitian bahwa DMT lebih baik pada wanita menopause atau pasca menopause dengan riwayat pemakaian kontrasepsi estrogen progesteron pada usia 40-50 tahun, maka dianjurkan bagi wanita pada usia tersebut untuk menggunakan / tetap melanjutkan pemakaian kontrasepsi hormonal kombinasi estrogen dan progesteron untuk keuntungan jangka panjang yaitu mencegah terjadinya osteoporosis.

Namun, dengan menyadari adanya keterbatasan dalam penelitian ini, maka akan sangat bermanfaat apabila dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hal di atas dengan waktu yang lebih panjang, metodologi penelitian yang lebih baik, dan jumlah subyek penelitian yang lebih banyak.

KEPUSTAKAAN

1. Baziad A, Lazuardi S, Dharmasetiawan MS. Osteoporosis Si Pencuri Tulang". Dalam: Baziad A, Lazuardi S, Dharmasetiawan MS, eds. Seputar masalah menopause. Jakarta : Kelompok Studi Endokrin Reproduksi Indonesia (KSERI);1995.
2. Baziad A, Dharmasetiawan MS. Penanganan wanita usia menopause. Jakarta : Kelompok Studi Endokrin Reproduksi Indonesia (KSERI);1995.
3. Hutapea H. Memberdayakan wanita menopause sebagai sumber daya manusia yang tangguh dalam pembangunan bangsa menyongsong era globalisasi. *Maj Obstet Ginekol Indones.* 1998;22:145-57.
4. Noerpramana NP. Upaya meningkatkan kualitas hidup wanita lanjut usia. *Maj Obstet Ginekol Indones.* 1999;23:57-72.
5. Christiansen C, Riis BJ. Postmenopausal osteoporosis. Denmark: National Osteoporosis Society and European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease; 1990.
6. Samsioe G. The menopause revisited. *Int J Gynecol Obstet* 1995;51:1-13.
7. Llewellyn-Jones D. Osteoporosis. Dalam: Burger H, Boulet M, eds. A portrait of the menopause. New Jersey (NJ): Parthenon publishing; 1991. p.83-103.
8. DeCherney A. Bone-sparing properties of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:15-20.
9. Ariani. Perbandingan densitas tulang pada wanita pasca menopause dalam terapi hormonal pengganti yang melakukan olahraga teratur dan yang tidak teratur [tesis]. Jakarta: Program Studi Ilmu Kedokteran Olah Raga Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1998.
10. Burkman RT. Noncontraceptive effects of hormonal contraceptives: Bone mass, sexually transmitted disease and pelvic inflammatory disease, cardiovascular disease, menstrual function, and future fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1569-75.
11. Hreshchshyn MM, Hopkins A, Zylstra S. Associations of parity, breast-feeding, and birth control pills with lumbar spine and femoral bone density. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:318-22.
12. Lloyd T, Buchanan JR, Ursino GR. Long-term oral contraceptive use does not affect trabecular bone density. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:402-4.
13. Lindsay R, Tohme J, Kanders B. The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in pre- and post-menopausal women. *Contraception* 1986;34:333-40.
14. Recker RR, Davies KM, Hinders SM. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992;268:2403-8.
15. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use. *Am J Public Health* 1993;83:100-2.
16. Cundy T, Reid OR, Roberts H. Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *BMJ* 1991;303:13-8.
17. Cundy T, Reid IR. Bone loss and depot medroxyprogesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1116-7.

18. Hadijanto B. Fisiologi haid dan tahapan kehidupan wanita. Dalam : Hadijanto B, Palarto B, Iskandar TM, Wibowo B, eds. *Pengelolaan menopause dan andropause menjelang lanjut usia*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro ; 1996. p.1-10.
19. Soejoenoes A. Menopause, pengertian dan pengelolaan. Dalam : Hadijanto B, Palarto B, Iskandar TM, Wibowo B, eds. *Pengelolaan menopause dan andropause menjelang lanjut usia*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. ; 1996. p.44-51
20. Hammond CB. Menopause and hormone replacement therapy: an overview. *Obstet Gynecol* 1996;87:2s-5s.
21. Rekers H. Mastering the menopause. Dalam: Burger H, Boulet M, eds. *A portrait of the menopause*. New Jersey (NJ): Parthenon publishing; 1991. p.23-43.
22. Hurd WW. Menopause. Dalam: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, eds. *Novak's Gynecology*. 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996,p.981-1011.
23. Payer L. The menopause in various cultures. Dalam: Burger H, Boulet M, eds. *A portrait of the menopause*. New Jersey (NJ): Parthenon publishing; 1991. p.3-22.
24. Praptohardjo U. Persiapan menghadapi menopause. Dalam: Sutoto, Kristanto H, Noerpramana NP, Iskandar TM, eds. *Naskah lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan XI Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia*: Semarang; 1999 .p. 241-54.
25. Johnson M, Everitt B, eds. *Essensial reproduction*. 3rd ed. Melbourne: Blackwell Scientific Publications; 1988.
26. Haines CJ. The Experience of the menopause by Asian women. *JPOG* 1999;25:33-7.
27. Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti, Genazzani AD, Bergamaschi M, Volpe A, et al. Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral β -endorphin in castrated rats and post-menopausal women. *Maturitas* 1987;(suppl 1):35-48.
28. Pranarka K. Kehidupan seksual pada lanjut usia. Dalam : . Hadijanto B, Palarto B, Iskandar TM, Wibowo B, eds. *Pengelolaan menopause dan andropause menjelang lanjut usia*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 1996. p.33-43.
29. Junizaf H. Masalah terselubung pada wanita usia lanjut. Dalam: Sutoto, Kristanto H, Noerpramana NP, Iskandar TM, eds. *Naskah lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan XI Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia*: Semarang; 1999 .p. 255-62.
30. Tang G, Ma HK. Menopausal osteoporosis. *Int J Gynecol Obstet* 1994; 46:203-7.
31. Gambrell RD. *Estrogen replacement therapy*. 2nd edition. Dallas (TX): Essential Medical Information System, Inc.;1990.
32. Siddiqui NA, Shetty KR, Duthie EH. Osteoporosis in older men: Discovering when and how to treat it. *Geriatrics* 1999; 54: 20-37.
33. Hologic, Inc. *Osteoporosis: The clinical challenge*. Massachusetts;1997.

34. Ginsburg. The menopause, hormone replacement therapy and the cardiovascular system. Dalam: Burger H, Boulet M, eds. A portrait of the menopause. New Jersey (NJ): Parthenon publishing; 1991. p.45-66.
35. Tang G. Health after the menopause: a challenge for women and physicians. JPOG 1999;25:43-46.
36. Perault-Staub AM, Staub JF, Milhaud G. Extracellular calcium homeostasis. Dalam: Heersche JNM, Kanis JA, eds. Bone and mineral research/7. Amsterdam: Elsevier; 1990. p.1-79.
37. Riis BJ. The role of bone turnover in the pathophysiology of osteoporosis. Br J Obstet Gynaecol 1996;103(Suppl 13):9-15.
38. Lindsay R. The estrogen receptor in bone-evolution of our knowledge. Br J Obstet Gynaecol 1996;103(Suppl 13):16-9.
39. Fogelman I. The effects of oestrogen deficiency on the skeleton and its prevention. Br J Obstet Gynaecol 1996;103(Suppl 14):5-9.
40. Rachman IA. Paparan sinar ultraviolet beta terhadap *remodeling* tulang : studi eksperimen pada Macaca fascicularis yang hipoestrogenik [disertasi] Jakarta: Program Pascasarjana Universitas Indonesia ;1999.
41. Eriksen EF, Mosekilde L. Estrogens and bone. Bone and mineral research/7. Amsterdam: Elsevier; 1990. p.273-301.
42. Limpaphayom K. Osteoporosis : background, pathogenesis, measurement of bone density, prevention and treatment. Dalam: Ratnam SS, Campana A, eds. First consenses meeting on menopause in the East Asian Region [proceedings]. Geneva: Medical Forum International; 1997. p.81-94.
43. Darmasetiawan MS. Pengobatan hormon pengganti pada masa perimenopause dan menopause. Dalam: Hadijanto B, Palarto B, Iskandar TM, Wibowo B, eds. Pengelolaan menopause dan andropause menjelang lanjut usia. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 1996. p.52-71.
44. Kalim H, Darmawan B. Metabolisme tulang dan kelainannya. Simposium satelit Kongres PAPDI X. Padang; 1996.
45. Isbagio H. Diagnosis dan diagnosis banding osteoporosis. Metabolisme tulang dan kelainannya. Simposium satelit Kongres PAPDI X. Padang; 1996.
46. Stevenson JC. The impact of bone loss in women with endometriosis. Int J Obstet Gynecol 1995;50 Suppl.1:S11-5.
47. Pramudiyo R. Terapi medikamentosa pada osteoporosis. Simposium satelit Kongres PAPDI X. Padang; 1996.
48. Djokomoelyanto R. Osteoporosis. Siang klinik PAPDI cabang Semarang: Semarang; 1996. p.1-16.
49. Noerpramana NP. Osteoporosis pada wanita pre dan postmenopause. Simposium penatalaksanaan osteoporosis dalam era milenium baru. Semarang: Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro RSUP Dr. Kariadi; 2000.
50. Honjo H, Urabe M, Okubo T, Kikuchi N. Country-specific information on menopause in Japan. Dalam: Ratnam SS, Campana A, eds. First consenses meeting on menopause in the East Asian Region [proceedings]. Geneva: Medical Forum International; 1997. p.185-92.

51. Biben A. Phytoestrogen, alternatif pengganti pemakaian hormon substitusi pada masa menopause. *Cermin Dunia Kedokteran* 1999;1:2-6.
52. Eden JA. Managing menopause: HRT or herbal ? *JPOG* 2000;26:31-4.
53. Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa LE, Barlow WE. Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetat for contraception. *Obstet Gynecol* 1999;93:233-8.
54. Madiyono B, Moeslichan S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, eds. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Jakarta: Binarupa Aksara; 1995. p. 187-212.
55. Hologic, Inc. Sahara clinical bone sonometer, user's guide. Waltham (MA) ;1996.
56. Bererhi H, Kolhoff N, Constable A, Nielson SP. Multiparity and bone mass. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:818-821
57. Winarno B, Rachman IA, Hestiantoro A. Densitas tulang wanita menyusui. *Maj Obstet Ginekol Indones* 1998;22:170-6.
58. Shahtaheri SM, Aaron JE, Johnson DR, Purdie DW. Changes in trabecular bone architecture in women during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:432-8.
59. Hergenroeder AC, Smith EO, Shypailo R, Jones LA, Klish WJ, Ellis K. Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1017-25.
60. Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F, Cappagli B, Piaggese L, Fioretti P. Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Obstet Gynecol* 1994;83:392-6.
61. Melton LJ III, Khosla S, Atkinson EJ, O'Falcon WM, Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 1997;12:1083-91.
62. Kleerekoper M, Brienza RS, Schultz LR, Johnson CCI. Oral contraceptive use may protect against low bone mass. *Arch Intern Med* 1991;151:1971-6.
63. Heany RP, Gallagher JC, Riggs BL, DeLuca HF. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1359-64.
64. Goebelsmann BK, Lindsay R. Oral contraceptive in the prevention and management of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;156:1347-56.
65. Lindsay R. Estrogen therapy in the prevention and management of steoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1347-56.
66. Cundy T, Cornish J, Evans MC, Roberts H, Reid IR. Recovery of bone density in women who stop using medroxyprogesterone acetate. *BMJ* 1994;308:247-8.