

# Research Paper

*by* Imam Gozhali

---

**Submission date:** 14-Dec-2020 11:54AM (UTC+0700)

**Submission ID:** 1474342841

**File name:** BAB\_1-7\_\_imam.pdf (1.76M)

**Word count:** 11758

**Character count:** 78045

**HUBUNGAN ANTARA KADAR SITOKIN TNF- $\alpha$  DENGAN NILAI SKOR-T  
TULANG LEHER FEMUR PADA WANITA *POSTMENOPAUSE* DI  
POSYANDU LANSIA YANG MEMERIKSAKAN KEPADATAN TULANG DI  
RUMAH SAKIT MITRA KELUARGA SURABAYA**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

IMAM GHOZALI

NPM : 15700129

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS WIJAYA KUSUMA SURABAYA

2020

**HALAMAN PERSETUJUAN**

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR SITOKIN TNF- $\alpha$  DENGAN NILAI SKOR-  
TULANG LEHER FEMUR PADA WANITA *POSTMENOPAUSE* DI  
POSYANDU LANSIA YANG MEMERIKSAKAN KEPADATAN TULANG  
DI RUMAH SAKIT MITRA KELUARGA SURABAYA**

**Diajukan Untuk Salah Satu Syarat Guna  
Meraih Gelar Sarjana Kedokteran**

**Oleh :**

**IMAM GHOZALI**

**15700129**

**Menyetujui untuk diuji pada tanggal :**

**28 September 2020**

**Pembimbing,**



**Sri Lestari Utami, S.Si., MKes**

**NIK.99289-ET**

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR SITOKIN TNF- $\alpha$  DENGAN NILAI SKOR-  
T TULANG LEHER FEMUR PADA WANITA *POSTMENOPAUSE* DI  
POSYANDU LANSIA YANG MEMERIKSAKAN KEPADATAN TULANG  
DI RUMAH SAKIT MITRA KELUARGA SURABAYA**

**Diajukan Untuk Salah Satu Syarat Guna  
Meraih Gelar Sarjana Kedokteran**

**Oleh :**

**IMAM GHOZALI**

**15700129**

**Telah diuji pada :**

**Hari : Senin**

**Tanggal : 28 September 2020**

**Pukul : 13:00 WIB**

**Dan dinyatakan lulus oleh :**

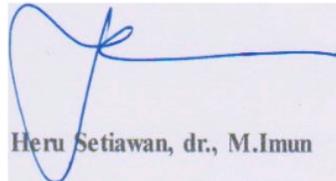
**Pembimbing I**



**Sri Lestari Utami, S.Si., MKes**

**NIK.99289-ET**

**Pembimbing II**



**Heru Setiawan, dr., M.Imun**

**NIK.96265-ET**

## KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah kepada Allah SWT yang telah memberikan berbagai kemudahan kepada penulis untuk menyelesaikan Skripsi dengan judul “Hubungan Antara Kadar Sitokin TNF- $\alpha$  Dengan Nilai Skor-T Tulang Femur Pada Wanita *Postmenopause* Di Posyandu Lansia Yang Memeriksa Kepadatan Tulang Di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya.” dengan cukup baik.

Penulis terdorong untuk meneliti topik ini oleh karena ingin mengetahui tentang hubungan kadar sitokin TNF- $\alpha$  dan osteoporosis pada wanita *postmenopause*.

Skripsi ini berhasil penulis selesaikan karena dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu pada kesempatan ini penulis sampaikan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Prof. Sri Harmadji, dr., Sp.THT-KL (K), Rektor Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.
2. Prof. Dr. Suhartati, dr., MS, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah memberi kesempatan kepada penulis menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.
3. Sri Lestari Utami, S.Si., M.Kes sebagai pembimbing yang telah memberikan bimbingan, arahan, serta dorongan dalam menyelesaikan Skripsi ini.
4. Heru Setiawan, dr., M.Imun sebagai penguji Skripsi.
5. Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya yang telah memberikan izin untuk melakukan pengecekan nilai Bone Mineral Density.
6. Tropical Disease Center Kampus C Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberikan izin untuk melakukan

pengukuran kadar sitokin *TNF- $\alpha$* .

7. Kedua orangtua yang saya cintai dan sayangi (Munawar dan Mardiyah) terimakasih telah memberikan kasih sayang yang tak ternilai, mendidik, mendoakan dan memberikan semangat kepada saya dalam menyelesaikan Skripsi ini.
8. Segenap Tim Pelaksana Skripsi dan sekretariat Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah memfasilitasi proses penyelesaian Skripsi.

Penulis menyadari bahwa penulisan Skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan segala masukan demi sempurnanya tulisan ini. Akhirnya kami berharap semoga Skripsi ini bermanfaat bagi berbagai pihak terkait.

Surabaya, 28 September 2020

Penulis

## ABSTRAK

Imam Ghizali. 2020. Hubungan Antara Kadar Sitokin *TNF- $\alpha$*  Dengan Nilai Skore-T Tulang Leher Femur pada Wanita *Postmenopause* di Posyandu Lansia yang Memeriksa Kepadatan Tulang di RS Mitra Keluarga Surabaya. Tugas Akhir, Fakultas Kedokteran Surabaya. Email: gimam636@gmail.com

Pembimbing: Sri Lestari Utami, S.Si., MKes.

Osteoporosis atau disebut dengan keropos tulang merupakan penyakit kronik yang ditandai dengan pengurangan massa tulang yang disertai kemunduran mikroarsitektur tulang dan penurunan kualitas jaringan tulang yang dapat menimbulkan kerapuhan tulang. Keadaan ini memiliki resiko tinggi sebab tulang menjadi rapuh dan mudah retak hingga patah. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui Hubungan Antara Kadar Sitokin *TNF- $\alpha$*  Dengan Nilai Skoe-T Tulang Leher Femur pada Wanita *Postmenopause* di Posyandu Lansia yang Memeriksa Kepadatan Tulang di RS Mitra Keluarga Surabaya. Penelitian ini merupakan penelitian *observational* dengan desain penelitian *cross sectional* atau potong lintang yang dilakukan di Tropical Disease Center Kampus C Universitas Airlangga Surabaya dengan rentang waktu selama 1 Minggu. Populasi dalam penelitian ini adalah wanita *postmenopause* dari Posyandu Lansia yang memeriksa kepadatan tulang ke Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya sebanyak 75 orang. Setelah dilakukan uji analisis analisis bivariat dengan uji Berdasarkan data analisis tersebut dengan menggunakan uji statistik Korelasi *Pearson* didapatkan (nilai  $P=0,463 > 0,05$ ) yang berarti tidak adanya hubungan antara kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  dengan kejadian osteoporosis pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksa kepadatan tulang di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya. Kesimpulan dalam penelitian ini semakin tinggi kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  maka semakin meningkat resiko terjadinya osteoporosis.

**Kata kunci:** kadar sitokin *TNF- $\alpha$* , Nilai BMD (Skor-T), *Postmenopause*.

## **ABSTRACT**

*Imam Ghozali. 2020. The Relationship Between TNF- $\alpha$  Cytokine Levels and T-Score Value of Femur Neck in Postmenopausal Women at Elderly Posyandu who Checked Bone Density at Mitra Keluarga Hospital Surabaya. Final Assignment, Medical Faculty of Wijaya Kusuma Surabaya University. Email: gimam636@gmail.com*

*Tutor: Sri Lestari Utami, S.Si., MKes.*

*Osteoporosis or bone loss is a chronic disease characterized by a reduction in bone mass accompanied by a decline in bone microarchitecture and a decrease in the quality of bone tissue that can cause bone fragility. This situation is at high risk because the bones become brittle and easily crack until they break. The purpose of this study was to determine The Relationship Between TNF- $\alpha$  Cytokine Levels and T-Score Value of Femur Neck in Postmenopausal Women at Elderly Posyandu who Checked Bone Density at Mitra Keluarga Hospital Surabaya. This research was an observational study with a cross sectional or cross sectional study design conducted at the Tropical Diseases Center Campus C Airlangga University Surabaya with a span of 1 week. The population in this study were postmenopausal women from the elderly Posyandu who examined bone density to Mitra Keluarga Hospital Surabaya as many as 75 people. After the bivariate analysis test was carried out with the test based on the analysis of the data using the Pearson Correlation statistical test obtained ( $P$  value =  $0.463 > 0.05$ ) which means there is no relationship between levels of TNF- $\alpha$  cytokines and the incidence of osteoporosis in postmenopausal women at the Elderly Posyandu who checks bone density at Mitra Keluarga Hospital Surabaya. The conclusion in this study is that the higher levels of TNF- $\alpha$  cytokines, the higher the risk of osteoporosis.*

**Keywords:** *TNF- $\alpha$  cytokine levels, BMD value (T-score), Postmenopausal.*

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
Halaman Judul .....	i
Halaman Persetujuan.....	ii
Halaman Pengesahan .....	iii
Kata Pengantar .....	iv
Abstrak .....	v
<i>Abstract</i> .....	vi
Daftar Isi .....	viii
Daftar Gambar.....	x
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Lampiran.....	xii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian .....	5
D. Manfaat Hasil Penelitian.....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Osteoporosis.....	7
B. Biokimia Hormon Pada Kejadian Osteoporosis .....	13
<b>BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
A. Kerangka Konsep Penelitian .....	17
B. Penjelasan Gambar .....	18
C. Hipotesis Penelitian .....	18

**BAB IV METODE PENELITIAN**

A. Rancangan Penelitian ..... 19  
B. Lokasi dan Waktu Penelitian ..... 19  
C. Definisi Operasional ..... 22  
D. Alur Penelitian dan Prosedur Penelitian ..... 24

**BAB V HASIL PENELITIAN**

A. Gambaran Umum Lokasi Penelitian ..... 28  
B. Hasil Penelitian ..... 28  
C. Uji Statistik ..... 29

**BAB VI PEMBAHASAN**

A. Pembahasan ..... 34

**BAB VII PENUTUP**

A. Kesimpulan ..... 38  
B. Saran ..... 39

DAFTAR PUSTAKA ..... 40

LAMPIRAN-LAMPIRAN ..... 41

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar II. 1 Efek Estrogen Dan Sitokin.....	16
Gambar III. 1 Krangka Konsep .....	18
Gambar III. 1 Alur Penelitian.....	25

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel IV. 1 Distribusi Responden berdasarkan Nilai <i>BMD</i> Skor-T Tulang Leher Femur .....	28
Tabel IV. 2 Data Deskriptif Karakteristik Subyek pada nilai TNF- $\alpha$ , dan Skor-T Tulang Leher Femur.....	29
Tabel IV. 3. Distribusi Responden berdasarkan Kadar Sitokin TNF- $\alpha$ dan Skore-T Tulang Leher Femur pada Nilai <i>BMD</i> .....	30

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1 Pernyataan Keaslian Tulisan .....	42
Lampiran 2 Sertifikat Keaslian Etik .....	43
Lampiran 3 Lembar Konsultasi Tugas Akhir .....	44
Lampiran 4 Surat keterangan Penelitian .....	45
Lampiran 5 Dukumentasi .....	48
Lampiran 6 Analisis Statistik .....	50
Lampiran 7 jurnal .....	52

## DAFTAR SINGKATAN

BMD	= <i>Bone Mineral Density</i>
CD	= <i>Cluster Of Diffrentiation</i>
CRP	= <i>C Reaktif Protein</i>
DEXA	= <i>Dual Energy X-ray Absorbsimetry</i>
HIV	= <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IgE	= <i>Imunoglobulin E</i>
IL – 1	= <i>Interleukin 1</i>
IL – 6	= <i>Interleukin 6</i>
IL – 7	= <i>Interleukin 7</i>
IL – 8	= <i>Interleukin 8</i>
IL- 15	= <i>Interleukin 15</i>
M-CSF	= <i>Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
MAPK	= <i>Mitogenactivated Protein Kinase</i>
OPG	= <i>Osteoprotegerin</i>
RA	= <i>Rheumatid Arthritis</i>
RS	= <i>Rumah Sakit</i>
RANKL	= <i>Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa- beta Ligand</i>
RP	= <i>Rasio Prevelans</i>
TGF – $\beta$	= <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TNF – $\alpha$	= <i>Tumor Nekrosis Faktor Alpha</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>

## PENDAHULUAN

## A. Latar Belakang

Osteoporosis merupakan kondisi atau penyakit di mana tulang menjadi rapuh dan mudah retak atau patah. Osteoporosis adalah suatu penyakit yang ditandai dengan berkurangnya massa tulang dan adanya perubahan mikro arsitektur (bentuk mikro/terhalus) jaringan tulang yang mengakibatkan menurunnya kekuatan tulang dan meningkatnya kerapuhan tulang, sehingga menyebabkan tulang mudah patah. Osteoporosis dijuluki sebagai *silent epidemic diseases*, karena menyerang secara diam-diam, tanpa adanya tanda-tanda khusus, sampai pasien mengalami patah tulang (Misnadiarly, 2013).

Menurut Departemen Kesehatan RI (2013), dampak osteoporosis di Indonesia sudah dalam tingkat yang patut diwaspadai, yaitu mencapai 19,7% dari populasi. Di Indonesia, prevalensi osteoporosis untuk umur kurang dari 70 tahun pada wanita sebanyak 18-30%. 1 dari 3 wanita dan 1 dari 5 pria di Indonesia terserang osteoporosis atau keretakan tulang.

Terdapat beberapa faktor risiko terjadinya osteoporosis, yaitu faktor risiko yang dapat diubah dan yang tidak dapat diubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah antara lain adalah usia, jenis kelamin, riwayat keluarga, sedangkan faktor risiko yang dapat diubah antara lain adalah status gizi, asupan kalsium, konsumsi alkohol, kopi, merokok, hormon endogen seperti estrogen, menopause dini, aktifitas fisik, dan penggunaan steroid jangka panjang (Wardhana, 2012).

Pada wanita paska *menopause*, patogenesis osteoporosis melibatkan banyak faktor seperti defisiensi estrogen, asupan kalsium rendah, defisiensi vitamin D dan Hiperparatiroidisme sekunder. Pada wanita *menopause*, kadar estrogen yang menurun menjadi penanda hilangnya fungsi ovarium. Telah lama diketahui bahwa estrogen memainkan peranan penting dalam menentukan kesehatan tulang pada wanita, yaitu dalam mempertahankan keseimbangan kerja osteoblas (formasi tulang) dan osteoklas (resorpsi tulang). Keadaan hipoestrogen pada wanita *menopause* akan meningkatkan resiko terjadinya osteoporosis. Estrogen menyebabkan peningkatan pembentukan osteoklas dan peningkatan turnover tulang (Sarmidi dkk., 2008).

Estrogen menjadi faktor yang sangat berperan pada osteoporosis primer, baik pasca *menopause* maupun senilis. Dalam keadaan normal estrogen dalam sirkulasi mencapai sel osteoblas dan beraktivitas melalui reseptor disitosol sel yang mengakibatkan menurunnya sekresi sitokin seperti *Interleukin 1 (IL-1)*, *Interleukin 6 (IL-6)* dan *Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ )* di mana sitokin ini berfungsi untuk penyerapan tulang. Estrogen juga meningkatkan sekresi *Transforming Growth Factor b (TGF-b)* yang merupakan satu-satunya faktor pertumbuhan (*growth factor*) yang merupakan mediator untuk menarik sel osteoblas ke tempat lubang tulang yang telah diresorpsi oleh osteoklas. Sel osteoblas merupakan sel target utama dari estrogen untuk melepaskan beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin. Efek estrogen pada osteoklas memberikan pengaruh secara langsung maupun tidak langsung. Pengaruh estrogen secara langsung adalah mencegah terjadinya

diferensiasi sel prekursor osteoklas dan menekan aktivasi sel osteoklas dewasa. Sedangkan pengaruh estrogen secara tidak langsung akan mempengaruhi proses diferensiasi, aktivasi maupun apoptosis dari osteoklas (Harahap, 2014).

Osteoporosis adalah kondisi di mana tulang menjadi tipis, rapuh, keropos dan mudah patah akibat berkurangnya massa tulang yang terjadi dalam waktu yang lama. Secara statistik, osteoporosis didefinisikan sebagai keadaan di mana BMD (*Bone Mineral Density*) berada di bawah nilai rujukan menurut umur atau standar deviasi). *World Health Organization* (WHO) menentukan kriteria tentang berat ringannya keropos tulang yang sudah diterima oleh seluruh dunia. Bila  $T\text{-score} \leq -2,5$  digolongkan sebagai osteoporosis. Nilai  $T\text{-score} \leq -1,0$  dinamakan osteopenia atau massa tulang yang rendah. Nilai  $T\text{-score}$  di antara -1 sampai +1 tergolong BMD normal. Osteoporosis terjadi jika laju penghancuran tulang meningkat, sedangkan pembentukan kembali menurun, sehingga tulang menjadi rapuh dan keropos (Limbong dan Fariani, 2015).

Osteoporosis lebih banyak terjadi pada wanita dari pada pria. Hal ini disebabkan pengaruh hormon estrogen yang mulai menurun kadarnya dalam tubuh sejak usia 35 tahun sedangkan pada pria hormon testosteron turun pada usia 65 tahun. Menurut statistik dunia 1 dari 3 wanita rentan terkena penyakit osteoporosis. Pada tahun 2002 Propinsi Jawa Timur ada sebuah penelitian yang menunjukkan bahwa penderita osteoporosis di Surabaya sebesar 29% dari 101.161 responden (Depkes RI, 2004). Osteoporosis *postmenopause* adalah penyakit silen di Indonesia. Sebagian besar kasus, tanpa gejala sampai patah tulang terjadi. Hal ini ditandai dengan kepadatan mineral tulang yang rendah

dan perubahan pada mikroarsitektur tulang yang mengurangi kekuatan tulang dan meningkatkan risiko patah tulang (Okman-Kilic, 2015).

Pengukuran *Bone Mineral Density* (BMD) adalah salah satu metode untuk membuat diagnosis osteoporosis. WHO merekomendasikan pengukuran BMD yang dilakukan pada vertebra lumbal antero-posterior, pinggul unilateral (femur), dan radius (Widjanarko, dkk, 2016). Untuk mengukur kepadatan tulang diperlukan alat yang disebut DEXA (*Dual Energy X-ray Absorbsimetry*) yang merupakan pemeriksaan *gold standar* untuk mendiagnosis osteoporosis. Defisiensi estrogen menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi (*IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, TNF- $\alpha$* ). Sitokin diproduksi terutama oleh sel kekebalan: limfosit, makrofag dan fibroblas. Sitokin memiliki efek biologis melalui pengaruhnya terhadap sel target melalui reseptor pada permukaannya sel. Sitokin berperan dalam pengembangan peradangan, merangsang kenaikan suhu tubuh, mengatur sel morfogenesis dan memiliki efek sitotoksik (Okman-Kilic, 2015).

2 Hilangnya tulang yang diinduksi oleh estrogen merupakan efek dari berbagai jalur yang kompleks dan banyak sekali sitokin yang bekerja bersama-sama untuk mengatur osteoklastogenesis. Defisiensi estrogen menyebabkan peningkatan menyeluruh produksi *IL-7*, terutama di timus, sumsum tulang dan limpa. Peningkatan produksi *IL-7* di sumsum tulang menyebabkan meningkatnya populasi dan aktivitas *sel T*, sehingga meningkatkan produksi TNF dan dikirimnya pregenitor thimosit hematogen ke dalam timus. Peningkatan *IL-7* di timus akan menaikkan pengeluaran  $CD4^+$  naif *sel T* ke dalam aliran darah dan pada gilirannya terjadi ekspansi kelompok *sel T* yang

meningkatkan produksi TNF. Defisiensi estrogen juga meningkatkan produksi sel stromal seperti *IL-6*, *IL-1*, *RANKL* dan *M-CSF*, yang mempromosikan proliferasi dan differensiasi prekursor osteoklast secara independen atau bersama-sama dalam sumsum tulang (D'Amelio dan Giovanni, 2009).

Beberapa laporan menunjukkan adanya peningkatan produksi *TNF- $\alpha$*  oleh sel mononuklea berasal dari wanita *pascamenopause*, efeknya dibalik oleh penggantian estrogen. Pada sebuah penelitian ditemukan bahwa *TNF- $\alpha$*  dapat meningkat setelah *menopause* baik pada tikus dan pada manusia dan diproduksi terutama oleh sel T yang diaktifkan. Sebuah makalah yang baru-baru ini menunjukkan bahwa blokade *TNF- $\alpha$*  secara *in vivo* pada osteoporosis *postmenopause* berkurang resorpsi tulang seperti pada rheumatoid arthritis ini menunjukkan bahwa *TNF- $\alpha$*  bisa menjadi salah satu mekanisme yang bertanggung jawab atas kehilangan tulang *postmenopause* (D'Amelio dan Giovanni, 2009).

## **B. Rumusan Masalah**

Dari uraian diatas dapat ditemukan rumusan masalah yaitu, Apakah terdapat hubungan antara kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  dengan nilai Skor-T Tulang Leher Femur pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya.

## C. Tujuan Penelitian

### 1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  dengan nilai Skor-T Tulang Leher Femur pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya.

### 2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia Rumah Sakit Mitra Keluarga.
- b. Mengetahui nilai Skor-T Leher Tulang Femur pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia Rumah Sakit Mitra Keluarga.
- c. Menganalisis hubungan kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  dengan nilai Skor-T Leher Tulang Femur pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia Rumah Sakit Mitra Keluarga.

## D. Manfaat Penelitian

### 1. Manfaat teoritis

Memperoleh pengetahuan mengenai hubungan antara kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  dengan nilai Skor-T Leher Tulang Femur pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya.

### 2. Manfaat praktis

- a. Bagi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya dapat dijadikan sebagai informasi atau wawasan tambahan

dan refensi untuk penelitian yang berhubungan dengan sitokin  
Inflamasi pada osteoporosis.

b. Bagi peneliti

Meningkatkan kemampuan dalam mengaplikasikan pengetahuan  
statistik kedokteran ke dalam penelitian atau wawasan serta  
pengalaman mengenai kadar *TNF- $\alpha$*  dengan osteoporosis pada wanita  
*postmenopause*. Sebagai bahan acuan untuk mendeteksi dini,  
mendiagnosa serta penatalaksanaan pasien-pasien menopause yang  
terdeteksi osteoporosis.

c. Bagi masyarakat

Untuk memberikan informasi atau wawasan kepada bapak/ibu dan  
siswa tentang hubungan kadar *TNF- $\alpha$*  dengan osteoporosis pada wanita  
*postmenopause*.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. OSTEOPOROSIS**

##### **1. Pengertian Osteoporosis**

Menurut National Osteoporosis Foundation (2014), osteoporosis adalah penyakit tulang dengan karakteristik massa tulang yang rendah, terjadi kerusakan mikro-arsitektur jaringan tulang yang mempengaruhi kekuatan tulang dan meningkatkan resiko keropos tulang.

Definisi osteoporosis yang sering digunakan adalah definisi dari WHO dimana osteoporosis adalah suatu penyakit yang memiliki sifat berkurangnya massa tulang dan kelainan mikroarsitektur jaringan tulang, dengan akibat meningkatnya kerapuhan tulang dan resiko terjadinya fraktur tulang. Karakteristik osteoporosis ditandai dengan adanya penurunan kekuatan tulang. Kekuatan tulang ini adalah hasil integrasi antara mineralisasi, arsitektur tulang, bone turn over dan akumulasi kerusakan tulang. Osteoporosis identik dengan kehilangan massa tulang, yaitu kelainan tulang yang merujuk pada kelainan kekuatan tulang. Apabila kekuatan tulang ini menurun maka merupakan faktor predisposisi terjadinya fraktur. Kehilangan massa tulang terjadi saat keseimbangan proses pembentukan tulang terganggu sehingga resorpsi tulang lebih banyak dari pembentukan tulang baru. Ketidak seimbangan ini biasanya terjadi pada orang lanjut usia dan pada wanita yang mengalami menopause. Kehilangan massa tulang dapat mengubah mikro-arsitek jaringan tulang dan meningkatkan resiko fraktur tulang (National *Osteoporosis* Foundation, 2014).

## 2. Klasifikasi Osteoporosis

### a. Osteoporosis primer

Osteoporosis primer berhubungan dengan berkurangnya massa tulang dan atau terhentinya produksi hormon (khusus perempuan) disamping bertambahnya usia. Osteoporosis primer terdiri dari (Misnadiarly, 2013).

#### 1) Osteoporosis Primer Tipe I

Sering disebut dengan istilah osteoporosis *postmenopause*, yang terjadi pada wanita *postmenopause*. Wanita usia 50-65 tahun, terjadi fraktur biasanya pada vertebra (ruas tulang belakang), iga atau tulang radius.

#### 2) Osteoporosis Primer Tipe II

Sering disebut dengan istilah osteoporosis senil, yang terjadi pada usia lanjut. Pasien biasanya berusia 70 tahun, pria dan wanita mempunyai kemungkinan yang sama terserang, fraktur biasanya pada tulang paha. Selain fraktur maka gejala yang perlu diwaspadai adalah kifosis dorsalis bertambah, makin pendek dan nyeri tulang berkepanjangan.

### b. Osteoporosis Sekunder

Osteoporosis sekunder, adalah osteoporosis yang disebabkan oleh berbagai penyakit tulang (arthritis, *osteomalacia*, dll), pengobatan steroid untuk jangka waktu yang lama, astronot tanpa gaya berat, tidak bergerak untuk periode lama, hipertiroid, dan lain-lain (Misnadiarly, 2013).

## 3. Prevalensi osteoporosis

Prevalensi di seluruh dunia, osteoporosis dianggap sebagai masalah kesehatan masyarakat yang serius. Saat ini diperkirakan lebih dari 200 juta orang di seluruh dunia menderita penyakit ini. Sekitar 30% dari semua wanita

*postmenopause* mengalami osteoporosis di Amerika Serikat dan di Eropa. Telah terbukti bahwa fraktur awal merupakan faktor risiko utama untuk patah tulang baru. Peningkatan risiko 86% untuk fraktur telah ditunjukkan pada orang yang telah menderita patah tulang (Hi'miyah dan Martini, 2013).

Prevalensi osteoporosis di Indonesia sebesar 10,3% yang berarti 2 dari 5 penduduk Indonesia berisiko terkena osteoporosis. Sedikitnya lima propinsi di Indonesia masuk kategori risiko tinggi penderita penyakit osteoporosis. Lima propinsi tersebut adalah Sumatera Selatan (27,7%), Jawa Tengah (24,02%), Yogyakarta (23,5%), Sumatera Utara (22,82%), dan Jawa Timur (21,42%) (Hi'miyah dan Martini, 2013).

#### **4. Epidemiologi Osteoporosis**

Penyakit osteoporosis merupakan penyebab patah tulang paling sering pada pasien wanita yang telah melewati fase *menopause* dengan rata-rata usia lebih dari 55 tahun. Kejadian osteoporosis cenderung meningkat sesuai umur. Menurut WHO dalam penelitiannya menyebutkan bahwa sekitar 69% wanita di dunia berisiko terkena osteoporosis. Pada tahun 2005 Departemen Kesehatan Republik Indonesia mencatat prevalensi osteoporosis sebesar 10,3%. Ini berarti 2 dari 5 penduduk Indonesia memiliki risiko untuk terkena osteoporosis. Depkes RI juga mencatat bahwa prevalensi osteoporosis wanita dengan usia lebih dari 55 tahun memiliki kecenderungan dua kali lebih besar dibandingkan pria (Septiar, 2015).

## 5. Fisiologis Pembentukan Tulang

Tulang dibentuk di dalam kandungan mulai trimester 3 kehamilan yang disebut tulang woven (tulng yang paling awal terbentuk), setelah lahir menjadi tulang lameral (jaringan tulang yang berbentuk anyaman), yang hanya mengandung 25 gr kalsium dan selanjutnya berkembang terus karena pengaruh lokal dan sistemik serta meningkatkan kalsium sampai 1000 gr saat tulang mencapai kematangan (Putra dkk, 2011).

<sup>1</sup> Massa tulang terbentuk dari masa bayi sampai mencapai puncaknya sewaktu usia dewasa, nilai ini ditentukan oleh faktor genetik nutrisi, kegiatan fisik dan penyakit. Makin tinggi nilai masa tulang ini dicapai akan semakin baik, setelah puncak dicapai pada umur 30 tahun, maka kurva akan mendatar dan kemudian sekitar umur 40 tahun kurva mulai menurun. Kecepatan laju penurunan sekitar  $\pm 1\%$  per tahun (Putra dkk, 2011).

## 6. Patofisiologi Osteoporosis

Massa tulang yang berkurang akan membuat tulang semakin tipis dan rapuh sehingga mudah patah pada trauma yang ringan (Kawiyana, 2009). Keseimbangan tulang dipengaruhi oleh hormon estrogen, paratiroid dan kalsitriol. Pada *pascamenopause*, terjadi penurunan estrogen yang dapat menyebabkan meningkatnya resorpsi tulang, dan diduga berhubungan dengan peningkatan sitokin. Resorpsi tulang tersebut akan meningkatkan kadar kalsium dalam darah dan menyebabkan penekanan terhadap hormon paratiroid. Kadar hormon paratiroid yang rendah sering dijumpai pada penderita osteoporosis, yang juga akan menurunkan kadar 1,25 dehydroxy vitamin D (kalsitriol),

sehingga penyerapan kalsium jadi menurun. Telah banyak diketahui bahwa osteoporosis pasca menopause menunjukkan bahwa ada gangguan penyerapan kalsium serta rendahnya kadar 1,25 dehydroxy vitamin D dalam darah (Putra dkk, 2011).

## 7. Faktor Risiko Osteoporosis

Ada beberapa faktor yang menentukan seseorang akan menderita osteoporosis atau tidak. Tidak semua orang akan mengalami osteoporosis. Oleh karena itu penting bagi kita untuk mengetahui faktor-faktor risiko osteoporosis (Misnadiarly, 2013) yaitu:

a) Usia lanjut

Semakin lanjut usia semakin besar risiko terkena osteoporosis. Tulang akan makin menipis dan lebih rapuh sehingga akan makin mudah patah.

b) Jenis kelamin

Kaum wanita lebih besar kemungkinannya untuk mengalami osteoporosis. Massa tulang wanita lebih sedikit serta mengalami kehilangan massa tulang lebih cepat karena perubahan-perubahan yang terjadi saat *postmenopause*.

c) Struktur tulang dan berat badan

Wanita yang bertulang kecil dan kurus berisiko lebih tinggi terkena osteoporosis.

d) Menurunnya hormon seks

Sepertiga sampai separuh kaum wanita akan mengalami osteoporosis setelah *menopause*. Wanita yang mengalami henti haid karena berbagai kondisi seperti anoreksia (rendahnya nafsu makan), bulimia (kerusakan otot usus besar) akan mempunyai risiko osteoporosis yang lebih besar.

e) Obat-obatan atau penyakit tertentu

Osteoporosis dapat merupakan akibat dari pemakaian berbagai jenis obat, misalnya steroid pada orang asma.

f) Gaya hidup

Baik pria maupun wanita akan berkurang kemungkinannya menderita osteoporosis jika mengkonsumsi makanan yang cukup mengandung kalsium, berhenti merokok, melakukan olahraga, menghentikan minum alkohol dan menghentikan mengkonsumsi kafein yang berlebihan.

g) Keturunan

Wanita muda yang ibunya pernah fraktur tulang punggung akan mempunyai massa tulang yang lebih rendah. Ras, orang kulit putih lebih rentan terhadap osteoporosis.

## 8. Gejala Klinik

Gejala pada usia lanjut bervariasi beberapa tidak menunjukkan gejala, yang lain seringkali menunjukkan gejala klasik berupa nyeri punggung, yang seringkali dipicu oleh adanya stress fisik, sering akan hilang dengan sendirinya setelah 4-6 minggu. Penderita lain mungkin datang dengan gejala patah tulang, turunnya tinggi badan, bungkuk punggung, yaitu suatu deformitas akibat kolaps dan fraktur pada vertebral torakal tengah. Fraktur yang mengenai leher femur dan colles sering terjadi sekitar 305 wanita dengan fraktur leher femur menderita osteoporosis. Dibandingkan hanya 15% pada pria fraktur terjadi bukan saja karena osteoporosis tetapi juga karena kecenderungan usia lanjut untuk jatuh (Peck dalam Yulianingsih, 2014)

## 9. Penegakan Diagnosis Osteoporosis

<sup>7</sup> Dari semua teknik pemeriksaan densitas tulang dual energy *x-ray absorptimetry* adalah cara yang paling akurat. Pemeriksaan ini aman tidak

menimbulkan nyeri, bisa dilakukan dalam waktu 5-15 menit. Hasil dari DEXA dapat dinyatakan dengan *T-Score*, yang dinilai dengan melihat perbedaan BMD dari hasil pengukuran nilai rata-rata BMD puncak. Bila *T-Score* sama dengan atau lebih dari -2,5 dinamakan osteoporosis. Bila *T-Score* dibawah -1,0 dinamakan osteopenia atau massa tulang yang rendah. *T-Score* diantara -1 sampai +1 dikatakan BMD yang normal. Orang dengan *T-Score* dibawah -2,5 yang disertai dengan fraktur karena osteoporosis dikategorikan dalam osteoporosis yang berat (*Severe or established* osteoporosis) (Tandra dalam Nursila, 2014)

## 10. Penatalaksanaan

Pencegahan osteoporosis adalah tujuan utama kesehatan masyarakat dan strategi-strategi berikut diupayakan untuk mengurangi angka kejadian osteoporosis pada wanita *postmenopause* (Misnadiarly, 2013) yaitu:

- a) Wanita usia muda jangan merokok, mengurangi minuman beralkohol, bersoda, dan berkafein.
- b) Meningkatkan asupan kalsium dan olahraga
- c) Pencegahan fraktur
- d) Obat yang mengurangi resorpsi tulang ; kombinasi elemen atau vitamin

### B. Biokimia Hormon pada kejadian Osteoporosis

Proses osteoporosis diatur oleh sejumlah hormon, diantaranya adalah hormon estrogen dan hormon testoteron. Berkurangnya hormon estrogen mengakibatkan kaum perempuan memiliki resiko lebih tinggi terkena osteoporosis terutama pada masa menopause karena hormon estrogen

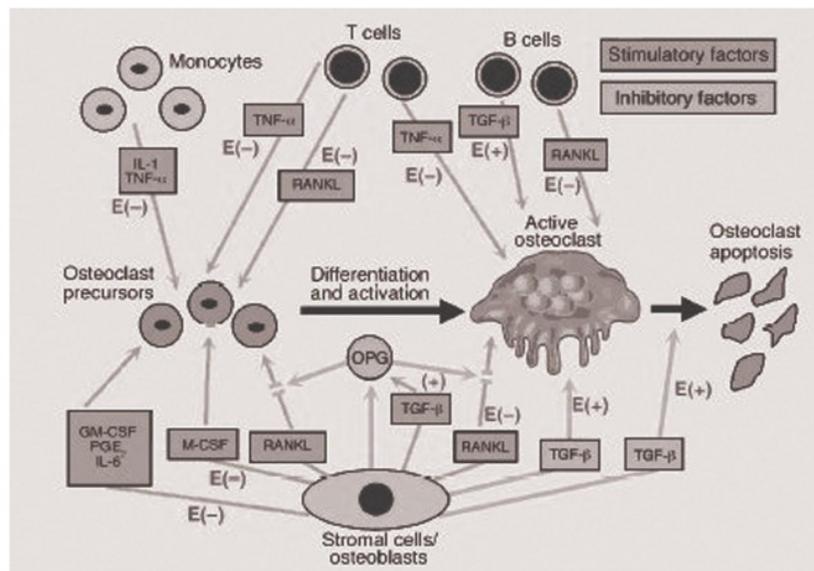
menurun mengakibatkan kecepatan penurunan masa tulang (Gomez, 2006). Sedang pada kaum pria, penyakit osteoporosis tidak terjadi pada masa menopause melainkan masa andropause yaitu berkurangnya produksi hormon testosteron, oleh sebab itu osteoporosis pada kaum pria datang lebih lambat (La Ode, 2012).

Lebih lanjut menurut Permata (2016) hormon seks pada wanita adalah estrogen, SERMs, ipriflavone dan tibolone, pria adalah androgen. Testosteron berperan dalam pertumbuhan tulang, sedang estrogen berperan dalam membatasi pertumbuhan tulang. Seperti halnya pada defisiensi estrogen, defisiensi androgen juga mengakibatkan *bone loss* dengan cara merangsang osteoklas untuk resorpsi tulang.

<sup>6</sup> Estrogen merupakan hormon seks steroid memegang peran yang sangat penting dalam metabolisme tulang, mempengaruhi aktivitas sel osteoblas maupun osteoklas, termasuk menjaga keseimbangan kerja dari kedua sel tersebut melalui pengaturan produksi faktor parakrin-parakrin utamanya oleh sel osteoblas. Seperti dikemukakan diatas bahwasanya sel osteoblas memiliki reseptor estrogen alpha dan betha ( $ER\alpha$  dan  $ER\beta$ ) di dalam sitosol. Dalam diferensiasinya sel osteoblas mengekspresikan reseptor betha ( $ER\beta$ ) 10 kali lipat dari reseptor estrogen alpha ( $ER\alpha$ ). Didalam percobaan binatang defisiensi estrogen menyebabkan terjadinya osteoklastogenesis dan terjadi kehilangan tulang. Akan tetapi dengan pemberian estrogen terjadi pembentukan tulang kembali, dan didapatkan penurunan produksi dari IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$ , begitu juga selanjutnya akan terjadi penurunan produksi M-CSF dan RANK-Ligand (RANK-L). Di sisi lain estrogen akan merangsang ekspresi dari osteoprotegerin (OPG) dan

TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ) pada sel osteoblas dan sel stroma, yang lebih lanjut akan menghambat penyerapan tulang dan meningkatkan apoptosis dari sel osteoklas (Harahap, 2014).

Efek biologis dari estrogen diperantarai oleh reseptor yang dimiliki oleh sel osteoblastik diantaranya: *estrogen receptor-related receptor  $\alpha$*  (ERR $\alpha$ ), reseptor estrogen  $\alpha$ ,  $\beta$  (ER $\alpha$ , ER $\beta$ ). Sub tipe reseptor inilah yang melakukan pengaturan homeostasis tulang dan berperan akan terjadinya osteoporosis (Harahap, 2014).



**Gambar II.1. Efek estrogen dan sitokin terhadap pengaturan pembentukan osteoklas, aktivitas, dan proses apoptosisnya. Efek estrogen sebagai stimulasi ditandai dengan E(+), sedangkan efek inhibisi dengan tanda E(-) (Kawiyana, 2017).**

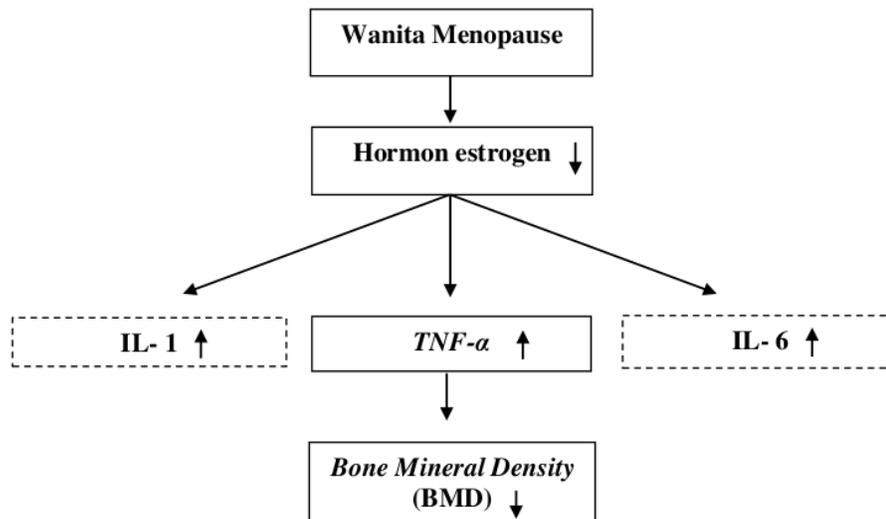
4

Estrogen mempunyai efek terhadap sel osteoklas, bisa memberikan pengaruh secara langsung maupun tidak langsung. Secara tidak langsung estrogen mempengaruhi proses deferensiasi, aktivasi, maupun apoptosis dari osteoklas. Dalam deferensiasi dan aktivasinya estrogen menekan ekspresi RANK-L, M- CSF dari sel stroma osteoblas, dan mencegah terjadinya ikatan

kompleks antara RANK-L dan RANK, dengan memproduksi reseptor OPG, yang berkompetisi dengan RANK. Begitu juga secara tidak langsung estrogen menghambat produksi sitokin-sitokin yang merangsang diferensiasi osteoklas seperti: IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-11 dan IL-7. Terhadap apoptosis sel osteoklas, secara tidak langsung estrogen merangsang osteoblas untuk memproduksi TGF- $\beta$ , yang selanjutnya TGF- $\beta$  ini menginduksi sel osteoklas untuk lebih cepat mengalami apoptosis (Harahap, 2014).

**BAB III**  
**KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS**

**A. Kerangka Konseptual**



**Gambar III.1 kerangka konsep**

**Keterangan :**

: Yang diteliti

: Yang tidak diteliti

**A. Penjelasan Kerangka Konsep**

Dari skema kerangka konsep diatas dapat dijelaskan bahwa pada wanita *postmenopause* dapat terjadi peningkatan kadar sitokin TNF- $\alpha$  . Sitokin proinflamasi lainnya yang juga dapat memengaruhi terjadinya osteoporosis pada wanita *postmenopause* adalah IL – 1 dan IL - 6 . Dimana resorpsi tulang

juga akan meningkat, sehingga dengan demikian terjadilah suatu keadaan yang dinamakan osteoporosis.

Osteoporosis dapat ditandai dengan menurunnya kadar BMD pada tulang. Osteoporosis pada wanita *postmenopause* dipengaruhi oleh menurunnya kadar estrogen. Sedangkan untuk kategori seseorang menderita osteoporosis jika angka kepadatan tulangnya memiliki nilai *T-score*  $\leq -2,5$ .

## **B. Hipotesis Penelitian**

Ada hubungan kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  dengan Skor-T Tulang Leher femur pada wanita *postmenopause* dari Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya.

## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### A. Rancangan Penelitian

Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *cross sectional* atau *potong lintang*, yaitu cara pengukurannya dengan mengukur variable-variable hanya satu kali saja. Untuk desain penelitian menggunakan studi prevelens (*prevalence study*) pada pasien lama dan baru dimana tidak terdapat *follow up* pada saat setelah dilakukan suatu penilaian yang dilakukan secara stimultan pada variabel independen dan dependennya pada suatu saat nanti. Sedangkan untuk studi yang dilakukan adalah studi *observasional* yaitu yang digunakan untuk menentukan hubungan faktor resiko dan efek maupun penyakit lama dan digunakan untuk mempelajari sebuah etiologi penyakit yang terpenting pada penyakit yang memiliki onset lama (*slow onset*), lama sakit (*duration of illness*) utamanya (Ghazali et. al., 2011).

#### B. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dan pengambilan sampel darah dilakukan di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya. hubungan kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  dengan Skor-T Tulang Leher femur pada wanita *postmenopause* dari Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya.

## **7** C. Populasi dan Sampel

### **1. Populasi**

Populasi adalah seluruh data yang menjadi perhatian dalam suatu ruang lingkup dan waktu yang ditentukan (Dani, et al, 2013). Populasi dalam penelitian ini adalah <sup>3</sup>wanita *postmenopause* dari Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang ke Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya sebanyak 75 orang.

### **2. Besar Sampel**

Sampel adalah sebagai atau wakil populasi yang akan diteliti (Dani, et al, 2013). Sampel pada penelitian ini adalah osteoporosis wanita *postmenopause* yang mengukur BMD ke Rumah Sakit Mitra Keluarga Kota Surabaya. <sup>2</sup>Proses *matching* dilakukan pada pemilihan sampel yang harus mempunyai karakteristik yang sama. Karakteristik ini meliputi semua variabel yang mungkin berperan sebagai faktor risiko kecuali variabel yang diteliti. Proses ini dilakukan melalui proses penapisan dengan uji korelasi pearson kriteria inklusi dan eksklusi.

Pengambilan Jumlah sampel minimal 30 orang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditentukan oleh peneliti (Dawson, 2014), Adakah kriteria inklusi dan eksklusi yaitu:

- A) Kriteria inklusi : wanita *postmenopause* yang <sup>2</sup>bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani *informed consent* dan kuesioner diberikan secara verbal dan tertulis.

B) **Kriteria eksklusi:** *secondary* osteoporosis yang disebut rendahnya masa tulang, yang terdiri dari *peri menopause* ada pengaruh siklus menstruasi yang tidak teratur sesudah masa subur dan wanita postmenopause dengan beberapa faktor risiko yang berpengaruh terhadap produksi TNF- $\alpha$  atau rendahnya massa tulang (*secondary* osteoporosis), yaitu:

- a. Osteoarthritis (faktor risiko osteoporosis, riwayat Kesehatan, Hormon, dan kekurangan vitamin, dan terapi).
- b. Reumatoid arthritis (faktor risiko osteoporosis, riwayat Kesehatan (dilokasi sendi), dan terapi).
- c. Kanker payudara yang sudah bermetastasis ke tulang (riwayat kesehatan dan riwayat terapi).
- d. Sering minum kopi setiap hari (minimum 4 cangkir/hari atau  $\pm$  946 ml ).
- e. Kurang olah raga rutin (senam ringan 30 menit/hari, hampir setiap hari/minggu).

#### **D. Variabel Penelitian**

##### **1) Variabel Bebas.**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar sitokin TNF-  $\alpha$ .

##### **2) Variabel Terikat**

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah Skor-T Leher Tulang Femur

**E. Definisi Operasional.**

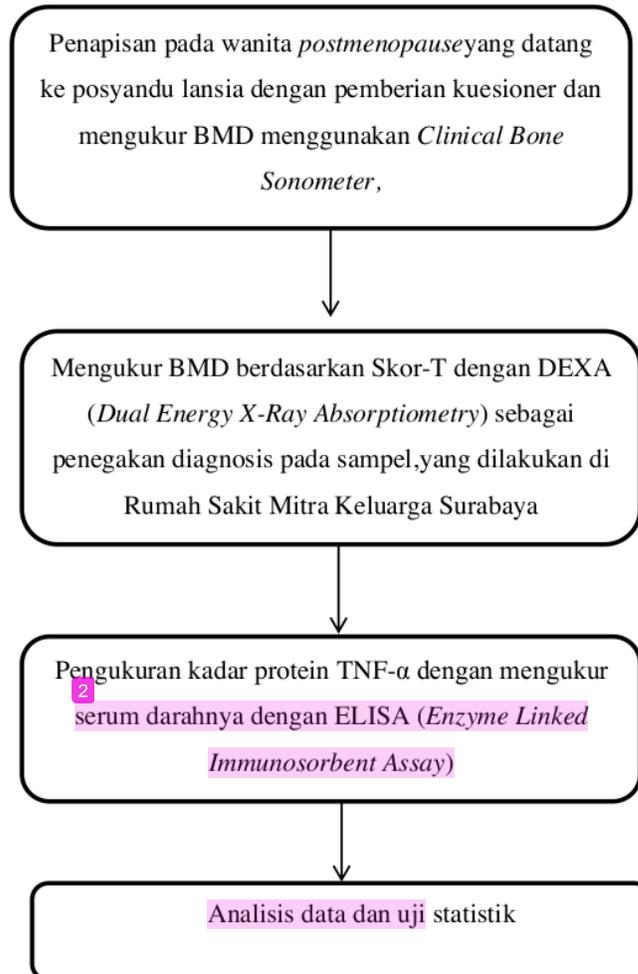
Definisi Operasional Variabel adalah seperangkat petunjuk yang lengkap tentang apa yang harus diamati dan mengukur suatu variabel atau konsep untuk menguji variabel ditemukan item-item yang dituangkan dalam instrumen penelitian ( Sugiyono, 2014).

7  
Tabel 4.1 Definisi Operasional Variabel Penelitian

No	Variabel	Definisi Operasional	Kategori	Alat Ukur	Skala
1	<b>Wanita postmenopaus</b>	Adalah wanita selama 12 bulan berturut-turut tidak menstruasi		Kuesioner sekunder	Nominal
2	<b>Skor-T Tulang Leher femur</b>	pada wanita <i>postmenopaus</i> menurunnya masa tulang dan peningkatan risiko patah tulang, yang penggolongannya berdasarkan atas pengukuran densitas tulang (BMD) dengan nilai <b>skor-T</b>	<p>1. Normal : densitas tulang kurang dari 1 standar deviasi di bawah rata-rata wanita muda normal (Skor-T<math>\geq</math>-1)</p> <p>2. Osteopenia : densitas tulang antara 1 standar deviasi dan 2,5 standar deviasi di bawah rata-rata wanita muda normal (-2,5&lt;T-skor&lt;-1)</p> <p>3. Osteoporosis : densitas tulang lebih dari -2,5 standar deviasi di bawah rata-rata wanita muda normal (Skor-T<math>\leq</math>-2,5)</p>	DEXA	Interval
3	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Sitokin ini penting terjadinya respon inflamasi dan kekebalan tubuh yang normal.		Uji ELISA	Interval

## E. Alur Penelitian dan Prosedur Penelitian

### 1. Alur Penelitian



Gambar IV. 1 Alur Penelitian

## 2. Prosedur Penelitian

### a. Pengambilan darah.

Darah<sup>2</sup> tepi yang diambil sebanyak  $\pm 1$  ml dimasukkan ke dalam tabung tanpa anti koagulan untuk diambil serumnya, yang akan digunakan uji ELISA untuk TNF- $\alpha$ .

### b. Mengukur BMD<sup>2</sup>

Dilakukan pemeriksaan kepadatan tulang menggunakan *Clinical Bone Sonometer* pada tulang kalkaneus untuk penapisan dan DEXA untuk penegakan menggunakan nilai Skor-T.<sup>2</sup> Pemeriksaan ini dilakukan pada tulang leher femor (*contralateral hip*) digunakan untuk analisis data BMD.

### c. ELISA untuk TNF- $\alpha$

Darah<sup>2</sup> tepi yang diambil sebanyak  $\pm 1$  ml dimasukkan dalam *blood vacutainer tubes* tanpa antikoagulan. Kemudian dilakukan sentrifus pada 2500 rpm selama 15 menit untuk memisahkan serum dari pelet segera sesudah pengambilan darah atau diambil darahnya segera setelah terbentuk gumpalan darah. Serum yang didapat harus disimpan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$  sesudah *aliquot* jika tidak langsung dianalisis.

### A. Analisis Data dan Uji Statistik

Analisis data menggunakan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan<sup>3</sup> kadar sitokin TNF-  $\alpha$  pada wanita *postmenopause* dengan osteoporosis menggunakan Uji korelasi *pearson*.

Hipotesis Statistik :

$H_0$  : Tidak ada hubungan antara kadar sitokin  $TNF-\alpha$  dengan Skor-T Tulang Leher Femur pada wanita *postmenopause* dari Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya.

$H_1$  : Ada hubungan antara kadar sitokin  $TNF-\alpha$  dengan Skor-T Tulang Leher Femur pada wanita *postmenopause* dari Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya.

## BAB V

### HASIL PENELITIAN

#### A. Gambaran Umum Lokasi Penelitian

Penelitian dan sampel darah dilakukan di *Tropical Disease* Kampus C Universitas Airlangga Surabaya,

#### B. Hasil Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah <sup>3</sup>wanita *postmenopause* dari Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang ke Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya sebanyak 75 orang. Sampel penelitian berjumlah 30 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yaitu:

- A) Kriteria inklusi : <sup>2</sup>wanita *postmenopause* yang bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani *informed consent* dan kuesioner diberikan secara verbal dan tertulis.
- B) Kriteria eksklusi: *secondary* osteoporosis yang disebut rendahnya masa tulang, yang terdiri dari *peri menopause* ada pengaruh <sup>2</sup>siklus menstruasi yang tidak teratur sesudah masa subur dan wanita *postmenopause* dengan beberapa faktor risiko yang berpengaruh terhadap produksi TNF- $\alpha$  atau rendahnya massa tulang (*secondary* osteoporosis), yaitu:
- a. Osteoarthritis (faktor risiko osteoporosis, riwayat Kesehatan, <sup>2</sup>Homon, dan kekurangan vitamin, dan trapi).
  - b. <sup>2</sup>Reumatoid arthritis (faktor risiko osteoporosis, riwayat Kesehatan (dilokasi sendi), dan terapi).
  - c. <sup>2</sup>Kanker payudara yang sudah bermetastasis ke tulang (riwayat kesehatan dan riwayat terapi).
  - d. Sering minum kopi setiap hari (minimum <sup>2</sup>4 cangkir/hari atau  $\pm$

946 ml ).

- e. Kurang olah raga rutin (senam ringan 30 menit/hari, hampir setiap hari/minggu).

## 1. Uji Statistik

### a. Analisis Univariat

**Tabel V.1: Distribusi Responden berdasarkan Nilai BMD Skor-T Tulang Leher Femur**

Diagnosis	BMD (Skor-T Leher Femur)	Jumlah	
		Frekuensi	Persentase (%)
Osteoporosis	$\leq -2,5$ SD	18	31,0
Osteopenia	$< -1$ s/d $-2$ SD	31	53,4
Normal	$\geq -1$ SD	9	15,5
Jumlah		58	100

Sumber : Hasil penelitian

Analisis yang dilakukan yaitu analisis univariat Berdasarkan Tabel V.1, diketahui distribusi responden berdasarkan nilai (Skor-T tulang Leher Femur) sebanyak 31,0% responden mengalami osteoporosis, sebanyak 53,4% responden mengalami osteopenia dan sebanyak 15,5% responden memiliki nilai BMD normal. Jadi, frekuensi terbanyak adalah responden dengan nilai BMD yang mengalami osteopenia.

Setelah diperoleh karakteristik masing-masing variabel (univariat) dapat diteruskan dengan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antar variable (univariat), BMD dan nilai Skor-T Tulang Leher Femur dan pada wanita *postmenopause*, data hasil perhitungan dianalisis berdasarkan signifikansi, yaitu dengan menggunakan hasil dari Uji korelasi *pearson*.

Hasil uji normalitas data untuk melihat apakah nilai residual terdistribusi normal atau tidak. Dalam penelitian ini, Karena data lebih dari 50 orang responden maka uji normalitas data yang digunakan adalah *Kolmogorov-Smirnov*. Kemudian dari hasil normalitas data didapatkan nilai  $P = 0,2$ . Nilai  $P$  tersebut lebih besar dari nilai  $\alpha (0,05)$  sehingga dapat diartikan  $H_0$  : ditolak,  $H_1$  : diterima atau diartikan sebagai berdistribusi normalitas.

**2. Hubungan antara TNF- $\alpha$  dengan nilai Skor-T Tulang Leher Femur dan pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya**

**Tabel V.2: Distribusi Responden berdasarkan Kadar Sitokin TNF-  $\alpha$  dan Skore-T Tulang Leher Femur pada Nilai *BMD***

No Responden	Sitokin TNF- $\alpha$	<i>BMD</i> T-Skor Leher Femur	Diagnosis	Nilai P (Value)
1	-11.53846	-1.6	Osteopenia	Nilai P
2	93.07692	-1.2	Osteopenia	antara
3	-11.53846	-1.5	Osteopenia	TNF- $\alpha$
4	83.84615	-2.4	Osteopenia	Dengan
5	-11.53846	-1.9	Osteopenia	T-Skore
6	191.53846	-2.7	Osteoporosis	Tulang
7	-2.30769	0.5	Normal	Leher
8	-23.84615	-2.4	Osteopenia	Femur
9	-11.53846	-2.0	Osteopenia	= 0,463
10	82.30769	-0.5	Normal	
11	16.15385	-3.4	Osteoporosis	
12	88.46154	0.2	Normal	
13	23.84615	-2.5	Osteoporosis	
14	103.84615	-1.9	Osteopenia	
15	-.76923	-1.1	Osteopenia	
16	-43.84615	-0.4	Normal	
17	-30.00000	-1.2	Osteopenia	
18	-22.30769	-1.8	Osteopenia	
19	28.46154	-3.0	Osteoporosis	
20	-37.69231	-2.7	Osteoporosis	
21	73.07692	-1.3	Osteopenia	
22	259.23077	-1.8	Osteopenia	
23	46.92308	-2.8	Osteoporosis	
24	-36.15385	-1.5	Osteopenia	
25	-20.76923	-2.7	Osteoporosis	
26	22.30769	-2.1	Osteopenia	
27	40.76923	-2.0	Osteopenia	
28	26.92308	-2.5	Osteoporosis	
29	-14.61538	-1.7	Osteopenia	
30	-6.92308	-2.0	Osteopenia	
31	13.07692	-1.2	Osteopenia	
32	-23.84615	-1.4	Osteopenia	
33	.76923	-0.3	Normal	
34	-11.53846	-1.0	Normal	

35	-6.92308	-2.5	Osteoporosis
36	-.76923	-2.9	Osteoporosis
37	56.15385	0.5	Normal
38	236.15385	-0.3	Normal
39	-5.38462	2.3	Osteopenia
40	237.69231	-2.1	Osteopenia
41	20.76923	-2.2	Osteopenia
42	131.53846	-1.9	Osteopenia
43	13.07692	-2.2	Osteopenia
44	22.30769	-2.5	Osteoporosis
45	-13.07692	-3.1	Osteoporosis
46	131.53846	-1.3	Osteopenia
47	-10.00000	-1.9	Osteopenia
48	-57.69231	-3.5	Osteoporosis
49	-22.30769	-2.2	Osteopenia
50	-3.84615	-2.0	Osteopenia
51	26.92308	-3.0	Osteoporosis
52	19.23077	-1.7	Osteopenia
53	30.00000	-3.2	Osteoporosis
54	17.69231	-1.7	Osteopenia
55	60.76923	-2.6	Osteoporosis
56	-53.07692	-3.3	Osteoporosis
57	31.53846	-0.7	Normal
58	77.69200	-2.5	Osteoporosis

**Tabel V.3: Data Deskriptif Karakteristik Subyek pada nilai TNF- $\alpha$ , dan Skor-T Tulang Leher Femur**

Variabel	Jumlah (n)	Nilai rata-rata (SD)	Median	Nilai paling Rendah (minimal)	Nilai paling Tinggi (maksimal)
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	58	31,273 (70,111)	14,615	-57,692	259,230
T-Skor (g/m <sup>2</sup> )	58	-1,798 (1,129)	-1,878	-3,5	2.3

Berdasarkan data analisis diatas dengan menggunakan Uji korelasi *pearson*. didapatkan hasil nilai  $p = 0,463$ . Nilai P tersebut lebih besar dari nilai alfa (0,05 sehingga dapat diartikan  $H_1$ : diterima,  $H_0$  ditolak atau diartikan sebagai tidak ada <sup>3</sup> hubungan antara kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  dengan nilai *BMD* (Skor-T Tulang Leher Femur) <sup>3</sup> pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di RS Mitra Keluarga Surabaya

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Berdasarkan responden <sup>3</sup> wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di Rumah Sakait Mitra Keluarga Surabaya dari 58 orang sebanyak 31 orang (53,4%) mengalami osteopenia. <sup>6</sup> Osteoporosis merupakan satu penyakit metabolik tulang yang ditandai oleh menurunnya massa tulang, oleh karena berkurangnya matriks dan mineral tulang disertai dengan kerusakan mikro arsitektur dari jaringan tulang, dengan akibat menurunnya kekuatan tulang, sehingga terjadi kecenderungan tulang mudah pata. Menurunnya massa tulang dan memburuknya arsitektur jaringan tulang ini, berhubungan erat dengan proses *remodeling* tulang yaitu terjadi abnormalitas *bone turnover* (Mundy, 1995).

Nilai paling rendah didapatkan -3,5 sehingga tergolong Osteoporosis. Nilai paling tinggi didapatkan 2,3 responden tergolong normal dari nilai Skor-T tulang Leher Femur . Nilai rata-rata didapatkan -1,798 berdasarkan variabel tergolong Osteoporosis. Sehingga nilai tengahnya tergolong Osteoporosis. Osteoporosis *postmenopause* disebabkan karena adanya defisiensi estrogen. Estrogen menjadi faktor yang sangat berperan pada osteoporosis primer, baik pasca *menopause* maupun senilis. <sup>1</sup> Dalam keadaan normal estrogen dalam sirkulasi mencapai sel osteoblas dan beraktivitas melalui reseptor di sitosol sel yang mengakibatkan menurunnya sekresi sitokin seperti *Interleukin I (IL-1)*, *Interleukin 6 (IL-6)* dan *Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ )* di mana sitokin ini berfungsi untuk

penyerapan tulang. Estrogen juga meningkatkan sekresi *Transforming Growth Factor b* (TGF-b) yang merupakan satu-satunya faktor pertumbuhan (*growth factor*) yang merupakan mediator untuk menarik sel osteoblas ke tempat lubang tulang yang telah diresorpsi oleh osteoklas. Sel osteoblas merupakan sel target utama dari estrogen untuk melepaskan beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin. Efek estrogen pada osteoklas memberikan pengaruh secara langsung maupun tidak langsung. Pengaruh estrogen secara langsung adalah mencegah terjadinya diferensiasi sel prekursor osteoklas dan menekan aktivasi sel osteoklas dewasa. Sedangkan pengaruh estrogen secara tidak langsung akan mempengaruhi proses diferensiasi, aktivasi maupun apoptosis dari osteoklas (Harahap, 2014).

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak adanya <sup>3</sup> hubungan antara kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  dengan kejadian osteoporosis pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya (nilai  $P=0,463 > 0,05$ ) penyakit inflamasi kronis memiliki lebih banyak pengeroposan tulang dan risiko patah tulang yang lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum. Meski penyebabnya keropos tulang pada gangguan inflamasi berlipat ganda beberapa model hewan peradangan, bersama dengan bukti klinis, menunjukkan bahwa mediator inflamasi, termasuk tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ), memainkan peran utama. Banyak percobaan *in vivo* dan *in vitro* memberikan bukti bahwa TNF $\alpha$  mempromosikan tulang resorpsi secara langsung melalui aktivasi sel-sel dari garis keturunan osteoklas, dan secara tidak langsung melalui ekspresi aktivator osteoklas. TNF $\alpha$  juga menekan

pembentukan tulang melalui peningkatan apoptosis osteoblas, dan penurunan diferensiasi dan proliferasi osteoblas dan progenitornya. Dengan demikian, blokade TNF $\alpha$  memiliki potensi untuk menghambat atau membalikkan kehilangan tulang. Dalam hal ini, terapi anti-TNF telah diusulkan sebagai potensi pengobatan ganda untuk mengontrol peradangan dan untuk mencegah osteoporosis dan terkait patah tulang pada penyakit inflamasi. Dalam review ini hanya jalur-jalur yang berpotensi yang ditargetkan oleh agen anti-TNF dijelaskan. Review diperpanjang yang mencakup rinci informasi dari percobaan in vitro dan in vivo mengenai efek yang berbeda sitokin inflamasi pada pengeroposan tulang (D'Amelio, 2011 dan Schett, 2010 ).

<sup>4</sup> Pada proses remodeling, tulang secara kontinyu mengalami penyerapan dan pembentukan. Hal ini berarti bahwa pembentukan tulang tidak terbatas pada fase pertumbuhan saja, akan tetapi pada kenyataannya berlangsung seumur hidup. Sel yang bertanggung jawab untuk pembentukan tulang disebut osteoblas (osteoblast), sedangkan osteoklas (osteoclast) bertanggung jawab untuk penyerapan tulang (Mundy GR, 1995)

Dalam keadaan normal estrogen dalam sirkulasi menstimulasi osteoblas, dan beraktivitas melalui reseptor yang terdapat di dalam sitosol sel tersebut, mengakibatkan menurunnya sekresi sitokin seperti: Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6(IL-6) dan Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- $\alpha$ ), merupakan sitokin yang berfungsi dalam penyerapan tulang. Di lain pihak estrogen meningkatkan sekresi Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), yang merupakan satu-satunya faktor pertumbuhan (growth factor) yang merupakan mediator untuk menarik sel

osteoblas ke tempat lubang tulang yang telah diserap oleh sel osteoklas. Sel osteoblas merupakan sel target utama dari estrogen, untuk melepaskan beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin seperti tersebut diatas, sekalipun secara tidak langsung maupun secara langsung juga berpengaruh pada sel osteoklas (Waters KM, 1999).

Estrogen merupakan hormon seks steroid memegang peran yang sangat penting dalam metabolisme tulang, mempengaruhi aktivitas sel osteoblas maupun osteoklas, termasuk menjaga keseimbangan kerja dari kedua sel tersebut melalui pengaturan produksi faktor parakrin-parakrin utamanya oleh sel osteoblas (Monroe DG, 2003).

Pada penelitian ini diperoleh frekuensi yang lebih banyak ostiopenia dibandingkan dengan osteoporosis, karena sampel yang diambil merupakan wanita *postmenopause* yang artinya sudah tidak mengalami menstruasi maka didapatkan kadar sitokin TNF- $\alpha$  yang semakin meningkat.

## BAB VII

### PENUTUP

#### A. Kesimpulan

1. Diperoleh data deskriptif kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  Tulang Leher Femur dengan rata-rata nilai minimal -57,692 dan nilai maksimal 259,230 pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya.
2. Diperoleh data deskriptif nilai Skor-T Tulang Leher Femur dengan rata-rata nilai minimal 2,3 dan nilai maksimal -3,5 pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya.
3. Tidak ada hubungan antara kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  dengan nilai Skor-T Tulang Leher Femur (nilai  $P=0,463 > 0,05$ ) pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya.

#### B. Saran

1. Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya Mengetahui kadar *TNF- $\alpha$*  pada wanita yang premenopause dibandingkan dengan *postmenopause*. Diharapkan pada mahasiswa ada yang ingin melanjutkan meneliti faktor risiko osteoporosis yang lain yang dapat

dijadikan sebagai informasi tambahan dan referensi tentang osteoporosis.

## 2. Bagi Peneliti

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan pengalaman yang nyata, memperluas wawasan peneliti dan menambah pengetahuan dalam melakukan pengukuran kadar *TNF- $\alpha$*  dengan osteoporosis pada wanita *postmenopause*, dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menambah jumlah sampel dan variabel supaya hasil lebih akurat.

## 3. Bagi masyarakat

Untuk mengurangi osteoporosis pada wanita *postmenopause*, dan masyarakat ikut berperan aktif membaca media cetak ataupun online dalam hal menjaga kesehatan tulang.

## DAFTAR PUSTAKA

- Arikunto, S. 2016. *Prosedur Penelitian Suatu Pendekatan Praktik*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Depkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Badan Penelitian dan pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI
- D'Amelio P, Fornelli G, Roato I, Isaia GC. Interactions between the immune system and bone. *World J Orthop*. 2011; 2(3):25–30. [PubMed: 22474632].
- D'Amelio, P. dan Giovanni C.I., 2009, *Clinic Rev Bone Miner Metab: Immune System and Postmenopausal Bone Loss, Clinic Rev Bone Miner Metab*
- Ghazali, MV., Sastromihardjo S., Soedjarwo SR., Soelaryo T dan Pramulyo HS. 2011. Studi *cross sectional* dalam *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis* yang diedit oleh Sudigdo Sastroasmoro dan Sofyan Ismael. Edisi 4. CV. Sagung Seto. Jakarta.
- Gomez, Joan., (2006). *Awas Pengeroposan Tulang*. Jakarta: Arcan
- <sup>1</sup> Harahap, E. E. S., 2014. Hubungan Kadar Estradiol Serum Dengan Densitas Tulang pada Wanita Menopause. *Skripsi*. Universitas Sumatera Utara.
- Hi'miyah, A.D, dan Martini, S, 2013, Hubungan antara Obesitas dengan Osteoporosis Studi di Rumah Sakit Husada Utama Surabaya, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, Surabaya, *Skripsi* hal.9.
- Kawiyana, I. K. 2017. *Osteoporosis Pathogenesis, Diagnosis and Recent Treatment*. *Jurnal Penyakit Dalam*. 10(2):157-170.
- Limbong, E.A dan Fariani S, 2015, Rasio Risiko Osteoporosis Menurut Indeks Massa Tubuh, Paritas, Dan Konsumsi Kafein, *Jurnal Berkala Epidemiologi*, Vol: 3 ,No: 2.
- La Ode., Sarif. 2012. *Asuhan Keperawatan Gerontik*. Yogyakarta: Nuha Medika
- Misnadiarly. 2013. *Osteoporosis Pengenalan, Faktor Risiko, Pencegahan, dan Pengobatan*. Jakarta : Permata Puri Media.
- Madiyono B, Moeslichan MzS, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. 2011. Perkiraan Besar Sampel dalam *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis* yang diedit oleh Sudigdo Sastroasmoro dan Sofyan Ismael. Edisi 4. CV. Sagung Seto. Jakarta.

- National Osteoporosis Foundation (NOF). 2014. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation.
- Nursila, Gaby. 2014. Hubungan Aktivitas Fisik dan Indeks Massa Tubuh Dengan Kejadian Osteopenia Pada Mahasiswi Semester 6 dan 8 PSIK UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. *Skripsi*. FKIK-UIN Syarif Hidayatullah
- Okman-Kilic, T, 2015, *WorldsLargest Science, Technology And Medicine Open Access Book Publisher*, Ed: 2, Intech, Hal: 1-18
- Schett G, David JP. The multiple faces of autoimmune-mediated bone loss. *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6(12):698–706. [PubMed: 21045788]
- Putra I, Lutan D, Adenin I, 2011, Studi Banding Densitas Mineral Tulang Pada Masa Klimaterium, *Thesis*. Fakultas Kedokteran USU, Medan: hal. 3-4
- Sarmidi S, Setiyohadi B, Anggoro S. 2008. Vitamin D Status and Hyperparathyroidism in Postmenopausal Osteoporotic Patient In Cipto Mangunkusumo Hospital Jakarta. *Indones J Intern Med*. 3(2): 45-52.
- Septiar, C.F.N. 2015. Karakteristik Penderita Osteoporosis Primer di Rumah Sakit Al-Islam Bandung Tahun 2014. *Skripsi*. FK-UNISBA
- Sapir KR, Livshits G. Postmenopausal Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: The Estrogen Deficiency-Immune Mechanisms Link. *Bone*. 2017; 103: 102-115.
- Tandra, H. 2009. Segala Sesuatu yang Harus Anda Ketahui tentang *Osteoporosis*. Jakarta: GramediaPustaka Utama.
- Wardhana, W. 2012. Faktor-Faktor Risiko Osteoporosis Pada Pasien dengan Usia di Atas 50 Tahun. Karya Tulis Ilmiah. Program Sarjana Universitas Diponegoro. Semarang.
- Waters KM, Rickard DJ, Gebhart JB, et al. Potential roles of estrogen reseptor- $\alpha$  and - $\beta$  in the regulation of human oteoblast functions and gene expression. The menopause at the millenium. The Proceeding of the 9 th International Menopause Society World Congress on Menopause. 1999 October 17-21; Yokohama, Japan

**Lampiran 1 : Pernyataan Keaslian Tulisan**

## PERNYAAN KEASLIAN TULISAN

Yang bertanda tangan dibawah ini saya:

Nama : Imam Ghozali

NPM : 15700129

Program Studi : Pendidikan Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya;

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Skripsi yang saya tulis dengan judul berjudul **"Hubungan Antra Kadar Sitokin *TNF- $\alpha$*  Dengan Nilai Skor-T Tulang Leher Femur Pada Wanita *Postmenopause* Diposyandu Lansia Yang Memeriksa kepadatan Tulang Di Rumah Sakat Mitra Keluarga Surabaya"**, benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila dikeimudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Surabaya. 28 September 2020

Yang innmbuai pernyataan.

Imam Ghozali

**Lampiran 2 : Sertifikat Kelaikan Etik**



**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS WIJAYA KUSUMA SURABAYA**  
**KETERANGAN KELAIKAN ETIK**  
**"ETHICAL CLEARANCE"**  
 No. 32/SLE/FK/UWKS/2020  
**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**  
**PENELITIAN BERJUDUL :**  
**HUBUNGAN ANTARA KADAR SITOKIN TNF  $\alpha$  DENGAN NILAI**  
**T-SKOR LEHER FEMURAL PADA WANITA POSTMENOPAUSE DI**  
**POSYANDU LANSIA DI RUMAH SAKIT MITRA KELUARGA**  
**SURABAYA**  
**PENELITI UTAMA :**  
**IMAM GHOZALI**  
**UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN :**  
**RUMAH SAKIT MITRA KELUARGA SURABAYA**  
**MENYATAKAN :**  
**" LAIK ETIK "**

Surabaya, 6 Januari 2020

Mengetahui,  
Dekan



Prof. Dr. Suhartati, dr. MS



Ketua Unit,



Dr. Erny, dr., Sp.A (K)

Lampiran 3 : Lembar Konsultasi Tugas Akhir


**YAYASAN WIJAYA KUSUMA**  
**UNIVERSITAS WIJAYA KUSUMA SURABAYA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**TIM PELAKSANA TUGAS AKHIR**  
 Jln. Dukuh Kupang XXV/54, Surabaya Telp/Fax. 5686531-5614001

Form TA 03

**LEMBAR KONSULTASI SKRIPSI**

Nama : Muhammad Cahyadi  
 NIM : 15700129  
 Judul Skripsi : Hubungan Antara Kadat Kolesterol Tmg - a Dengan Nilai Sker - T Dan/atau Lemah Lemah Pada umunya Penderita Diabetes Di Kabupaten Loranca Yang disertai dengan pembedan tenaga ahli atau ahli mata kesehatan Surabaya (Mendi/Ultra/Pendamping)  
 Dosen Pembimbing : SEL LESTARI, LATAM, S. ST. Ed. Ed.

Bulan : <u>Desember</u>	Topik pembahasan I	Tanda Tangan Dosen Pembimbing	Bulan : .....	Topik pembahasan I	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
Tanggal : <u>22 Desember 2016</u>	Pengisian judul	<u>[Signature]</u>	Tanggal : .....	Topik pembahasan I	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
<u>23 Desember 2016</u>	Pengisian judul	<u>[Signature]</u>			
<u>24 Desember 2016</u>	Pengisian judul	<u>[Signature]</u>			
Bulan : <u>Februari</u>	Topik pembahasan II	Tanda Tangan Dosen Pembimbing	Bulan : .....	Topik pembahasan II	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
Tanggal : <u>01 Februari 2017</u>	Pemilihan variabel penelitian	<u>[Signature]</u>	Tanggal : .....	Topik pembahasan II	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
<u>08 Februari 2017</u>	Pemilihan variabel penelitian	<u>[Signature]</u>			
<u>10 Februari 2017</u>	Pemilihan variabel penelitian	<u>[Signature]</u>			
Bulan : <u>Februari</u>	Topik pembahasan III	Tanda Tangan Dosen Pembimbing	Bulan : .....	Topik pembahasan III	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
Tanggal : <u>01 Februari 2017</u>	Latar belakang penelitian	<u>[Signature]</u>	Tanggal : .....	Topik pembahasan III	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
<u>08 Februari 2017</u>	Latar belakang penelitian	<u>[Signature]</u>			
<u>09 Februari 2017</u>	Latar belakang penelitian	<u>[Signature]</u>			
Bulan : <u>Februari</u>	Topik pembahasan IV	Tanda Tangan Dosen Pembimbing	Bulan : .....	Topik pembahasan IV	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
Tanggal : <u>02 Februari 2017</u>	Tojban Pustaka	<u>[Signature]</u>	Tanggal : .....	Topik pembahasan IV	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
<u>08 Februari 2017</u>	Tojban Pustaka	<u>[Signature]</u>			
<u>10 Februari 2017</u>	Tojban Pustaka	<u>[Signature]</u>			
Bulan : <u>Februari</u>	Topik pembahasan V	Tanda Tangan Dosen Pembimbing	Bulan : .....	Topik pembahasan V	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
Tanggal : <u>01 Februari 2017</u>	Kemungkinan konsep dan hipotesis penelitian	<u>[Signature]</u>	Tanggal : .....	Topik pembahasan V	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
<u>08 Februari 2017</u>	Kemungkinan konsep dan hipotesis penelitian	<u>[Signature]</u>			
<u>09 Februari 2017</u>	Kemungkinan konsep dan hipotesis penelitian	<u>[Signature]</u>			


**YAYASAN WIJAYA KUSUMA**  
**UNIVERSITAS WIJAYA KUSUMA SURABAYA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**TIM PELAKSANA TUGAS AKHIR**  
 Jln. Dukuh Kupang XXV/54, Surabaya Telp/Fax. 5686531-5614001

Bulan : <u>Mei</u>	Topik pembahasan VI	Tanda Tangan Dosen Pembimbing	Bulan : .....	Topik pembahasan VI	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
Tanggal : <u>11 Mei 2016</u>	Metode penelitian	<u>[Signature]</u>	Tanggal : .....	Topik pembahasan VI	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
<u>17 Mei 2016</u>	Metode penelitian	<u>[Signature]</u>			
<u>26 Mei 2016</u>	Metode penelitian	<u>[Signature]</u>			
Bulan : <u>Agustus</u>	Topik pembahasan VII	Tanda Tangan Dosen Pembimbing	Bulan : .....	Topik pembahasan VII	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
Tanggal : <u>01 Agustus 2016</u>	Pengumpulan data	<u>[Signature]</u>	Tanggal : .....	Topik pembahasan VII	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
<u>02 Agustus 2016</u>	Pengumpulan data	<u>[Signature]</u>			
<u>13 Agustus 2016</u>	Pengumpulan data	<u>[Signature]</u>			
Bulan : <u>Agustus</u>	Topik pembahasan VIII	Tanda Tangan Dosen Pembimbing	Bulan : .....	Topik pembahasan VIII	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
Tanggal : <u>01 Agustus 2016</u>	Hasil penelitian dan pembahasan	<u>[Signature]</u>	Tanggal : .....	Topik pembahasan VIII	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
<u>02 Agustus 2016</u>	Hasil penelitian dan pembahasan	<u>[Signature]</u>			
<u>03 Agustus 2016</u>	Hasil penelitian dan pembahasan	<u>[Signature]</u>			
Bulan : <u>Agustus</u>	Topik pembahasan IX	Tanda Tangan Dosen Pembimbing	Bulan : .....	Topik pembahasan IX	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
Tanggal : <u>01 Agustus 2016</u>	Kontrol-pun, saran dan daftar pustaka	<u>[Signature]</u>	Tanggal : .....	Topik pembahasan IX	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
<u>02 Agustus 2016</u>	Kontrol-pun, saran dan daftar pustaka	<u>[Signature]</u>			
<u>03 Agustus 2016</u>	Kontrol-pun, saran dan daftar pustaka	<u>[Signature]</u>			
Bulan : <u>Agustus</u>	Topik pembahasan X	Tanda Tangan Dosen Pembimbing	Bulan : .....	Topik pembahasan X	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
Tanggal : <u>10 Agustus 2016</u>	Artikel hasil penelitian untuk publikasi	<u>[Signature]</u>	Tanggal : .....	Topik pembahasan X	Tanda Tangan Dosen Pembimbing
<u>12 Agustus 2016</u>	Artikel hasil penelitian untuk publikasi	<u>[Signature]</u>			
<u>13 Agustus 2016</u>	Artikel hasil penelitian untuk publikasi	<u>[Signature]</u>			

**Lampiran 4 : Surat Keterangan Penelitian****SURAT PERSETUJUAN MENJADI RESPONDEN/SUBYEK  
PENELITIAN*****(Informed consent)***

Kami meminta persetujuan anda untuk turut menjadi bagian sebagai subyek/responden dalam suatu penelitian berjudul “Hubungan Antra Kadar Sitokin *TNF- $\alpha$*  Dengan Nilai Skor-T Tulang Leher Femur Pada Wanita *Postmenopause* Diposyandu Lansia Yang Memeriksa kepadatan Tulang Di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya”. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi dan gambaran osteoporosis pada wanita *postmenopause* Osteoporosis atau disebut dengan keropos tulang merupakan penyakit kronik yang ditandai dengan pengurangan massa tulang yang disertai kemunduran mikroarsitektur tulang dan penurunan kualitas jaringan tulang yang dapat menimbulkan kerapuhan tulang. Keadaan ini memiliki resiko tinggi sebab tulang menjadi rapuh dan mudah retak hingga patah. Osteoporosis lebih banyak terjadi pada wanita dari pada pria. Hilangnya tulang yang diinduksi oleh estrogen merupakan efek dari berbagai jalur yang kompleks dan banyak sekali sitokin yang bekerja bersama-sama untuk mengatur osteoklastogenesis. Adanya peningkatan produksi TNF oleh sel mononuklea berasal dari wanita *pascamenopause*, bahwa *TNF- $\alpha$*  dapat meningkat setelah *menopause*.

Anda akan diperiksa kepadatan tulang dengan menggunakan alat *Clinical Bone Sonometer* pada tulang kalkaneus untuk penapisan dan DEXA untuk pemeriksaan ini dilakukan pada leher femoral (*contralateral hip*) dan lumbal. Apabila anda bersedia untuk terlibat dalam penelitian ini darah anda akan diambil sebanyak kurang lebih 3 cc dengan menggunakan jarum suntik. Proses pensterilan akan dilakukan ditempat penusukkan jarum sebelum dan sesudahnya untuk mencegah masuknya kuman dari penyakit luka tersebut.

Luka tersebut akan diplaster untuk penutupan sementara waktu dan diharapkan luka menutup dan tidak terjadi perdarahan.

Proses pengambilan ini hanya akan menyebabkan sedikit rasa sakit yang sifatnya sesaat. Darah ini yang sudah diambil akan diperiksa di laboratorium untuk mengetahui kadar serum *TNF- $\alpha$*  nya. Perdarahan atau infeksi mungkin bisa terjadi karena prosedur ini, walaupun kemungkinan tersebut sangat kecil karena kulit anda sudah dibersihkan pada proses pensterilan sebelumnya dan penggunaan jarum yang steril dan baru. Pertolongan akan diberikan hingga kondisi anda membaik jika terjadi pendarahan atau infeksi dan seluruh biaya menjadi tanggungan kami.

Cara mengenai data penelitian akan dirahasiakan, dan kerahasiaannya akan dijamin. Anda berhak mengetahui hasil analisis laboratorium untuk darah anda sendiri. Informasi mengenai identitas anda tidak akan ditulis pada instrumen penelitian atau dipublikasikan dan akan tersimpan secara terpisah ditempat yang aman.

Untuk menjadi bagian dari penelitian dari penelitian ini adalah hak pribadi dan tidak ada unsur paksaan, karena anda berhak menolak untuk berperan sebagai responden atau mengundurkan setiap saat tanpa adanya sanksi atau kehilangan hak-hak anda. Penelitian ini tidak memungut biaya apapun dari anda dan pembiayaan untuk pengambilan darah, pemeriksaan laboratorium dan hasil analisisnya akan menjadi tanggungan.

Jika ada pertanyaan, masalah atau ketidakpuasan dalam pelaksanaan penelitian ini, anda dapat menghubungi Imam Ghozali (Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang dengan senang hati akan menjawab pertanyaan dan permasalahan anda. Nomor telepon yang bisa anda hubungi adalah 085259897772.

---

Saya telah membacakan/dibacakan apa yang tertera di atas dan saya telah diberi kesempatan untuk mengajukan pertanyaan berkaitan dengan proyek penelitian

ini kepada peneliti. Saya memahami tujuan, prosedur dan resiko penelitian ini. Dengan membubuhkan tanda tangan dibawah ini saya menegaskan keikutsertaan saya secara sukarela dalam proyek penelitian. Saya menerima tembusan surat tembusan surat persetujuan ini

Setelah mendengar dan memahami penjelasan tentang prosedur penelitian, dengan ini saya / mewakili keluarga saya \*) menyatakan:

SETUJU/TIDAK SETUJU \*)

Untuk ikut sebagai responden / subyek penelitian.

Surabaya,.....

Saksi :

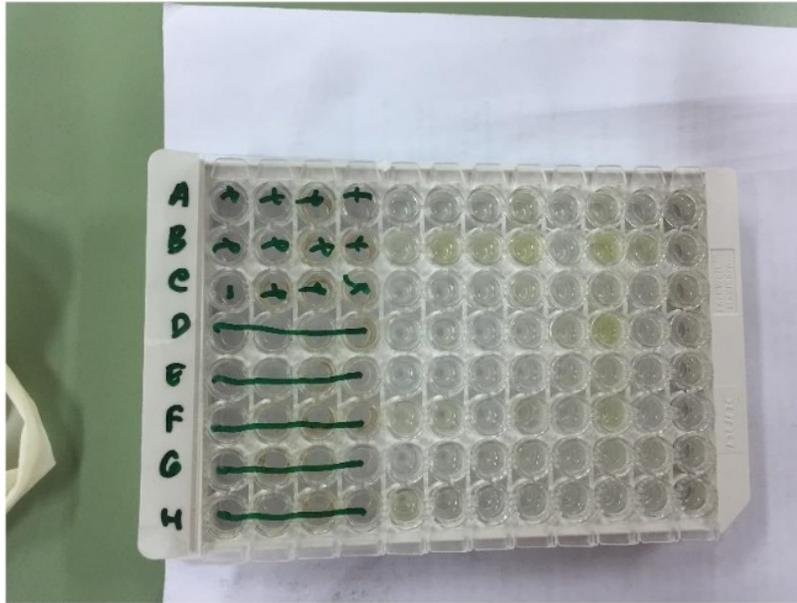
Nama terang :..... Nama terang :.....

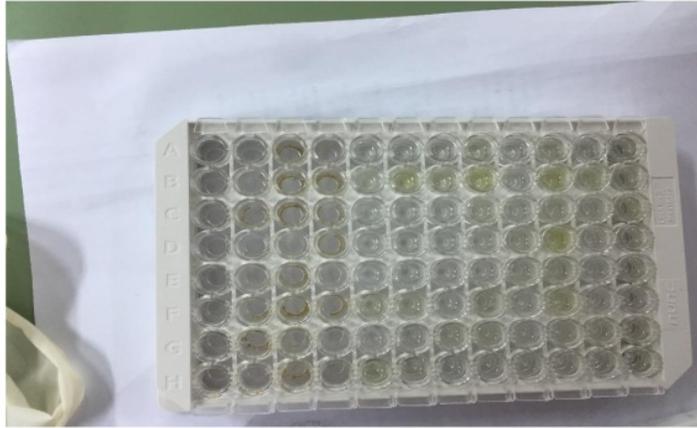
Alamat :..... Alamat : .....

Tanda tangan :..... Tanda tangan :.....

Keterangan

\*) coret salah satu (mewakili keluarga subyek penelitian)

**Lampiran 5: Dokumentasi**



## Lampiran 6 : Analisis Statistik

### Descriptives

#### Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
BMDIeherfemur	58	-3,5	2,3	-1,798	1,0875
BMDIumbal	58	-5,3	1,3	-2,591	1,3146
Valid N (listwise)	58				

#### DiagnosisIeherfemur

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Normal	9	15,5	15,5	15,5
	Osteopenia	31	53,4	53,4	69,0
	Osteoporosis	18	31,0	31,0	100,0
	Total	58	100,0	100,0	

#### Correlations

		TNFalfa	BMDIumbal	BMDIeherfemur
TNFalfa	Pearson Correlation	1	,193	,098
	Sig. (2-tailed)		,147	,463
	N	58	58	58
BMDIumbal	Pearson Correlation	,193	1	,600**
	Sig. (2-tailed)	,147		,000
	N	58	58	58
BMDIeherfemur	Pearson Correlation	,098	,600**	1
	Sig. (2-tailed)	,463	,000	
	N	58	58	58

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Tests of Normality**<sup>a,b,c,d,e,f,h,i,j,l,m,n,o,p,q,r,s,t,u,v,w,x,y,z,aa,ab,ac,ad,ae,af,ag,ah,ai,aj,ak,al,am,an,ao,ap,aq,ar,as,at,au,av,aw,ax,ay,az,ba,bb,bc,bd,be,bf,bg,bh,bi,bj,bk,bl,bm,</sup>

TNFalfa	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
BMDlumbal	-23,84615	,260	2	.		
	-22,30769	,260	2	.		
	-11,53846	,176	5	,200*	,983	5
	-6,92308	,260	2	.		
	-,76923	,260	2	.		
	13,07692	,260	2	.		
	22,30769	,260	2	.		
	26,92308	,260	2	.		
	131,53846	,260	2	.		
BMDleherfemur	-23,84615	,260	2	.		
	-22,30769	,260	2	.		
	-11,53846	,200	5	,200*	,935	5
	-6,92308	,260	2	.		
	-,76923	,260	2	.		
	13,07692	,260	2	.		
	22,30769	,260	2	.		
	26,92308	,260	2	.		
	131,53846	,260	2	.		

**HUBUNGAN ANTARA KADAR SITOKIN TNF- $\alpha$  DENGAN NILAI SKOR-T TULANG LEHER FEMUR PADA WANITA *POSTMENOPAUSE* DI POSYANDU LANSIA YANG MEMERIKSAKAN KEPADATAN TULANG DI RUMAH SAKIT MITRA KELUARGA SURABAYA**

ABSTRAK

Imam Ghizali. 2020. Hubungan Antara Kadar Sitokin TNF- $\alpha$  Dengan Nilai Skoe-T Tulang Leher Femur pada Wanita *Postmenopause* di Posyandu Lansia yang Memeriksa Kepadatan Tulang di RS Mitra Keluarga Surabaya. Tugas Akhir, Fakultas Kedokteran Surabaya. Email: gimam636@gmail.com Pembimbing: Sri Lestari Utami, S.Si., Mkes

Osteoporosis atau disebut dengan keropos tulang merupakan penyakit kronik yang ditandai dengan pengurangan massa tulang yang disertai kemunduran mikroarsitektur tulang dan penurunan kualitas jaringan tulang yang dapat menimbulkan kerapuhan tulang. Keadaan ini memiliki resiko tinggi sebab tulang menjadi rapuh dan mudah retak hingga patah. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui Hubungan Antara Kadar Sitokin TNF- $\alpha$  Dengan Nilai Skoe-T Tulang Leher Femur pada Wanita *Postmenopause* di Posyandu Lansia yang Memeriksa Kepadatan Tulang di RS Mitra Keluarga Surabaya. Penelitian ini merupakan penelitian observational dengan desain penelitian *cross sectional* atau potong lintang yang dilakukan di Tropical Disease Center Kampus C Universitas Airlangga Surabaya dengan rentang waktu selama 1 Minggu. Populasi dalam penelitian ini adalah wanita *postmenopause* dari Posyandu Lansia yang memeriksa kepadatan tulang ke Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya sebanyak 75 orang. Setelah dilakukan uji analisis bivariat dengan uji Berdasarkan data analisis tersebut dengan menggunakan uji statistik Korelasi Pearson didapatkan (nilai  $P=0,463 > 0,05$ ) yang berarti tidak adanya hubungan antara kadar sitokin TNF- $\alpha$  dengan kejadian osteoporosis pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksa kepadatan tulang di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya. Kesimpulan dalam penelitian ini semakin tinggi kadar sitokin TNF- $\alpha$  maka semakin meningkat risiko terjadinya osteoporosis.

**Kata kunci:** kadar sitokin TNF- $\alpha$ , Nilai BMD (Skor-T), *Postmenopause*

**RELATIONSHIP BETWEEN TNF- $\alpha$  CYTOKIN CONDITION  
AND T-SCORE VALUE OF FEMUR NECK BONE IN  
POSTMENOPAUSE WOMEN IN POSYANDU LANSIA THAT  
CHECK BONE DENSITY IN THE SURABAYA PARTNER'S  
HOSPITAL**

**ABSTRACT**

*Imam Ghozali. 2020. The Relationship Between TNF- $\alpha$  Cytokine Levels and T-Score Value of Femur Neck in Postmenopausal Women at Elderly Posyandu who Checked Bone Density at Mitra Keluarga Hospital Surabaya. Final Assignment, Medical Faculty of Wijaya Kusuma Surabaya University. Email: gimam636@gmail.com*

*Tutor: Sri Lestari Utami, S.Si., MKes.*

*Osteoporosis or bone loss is a chronic disease characterized by a reduction in bone mass accompanied by a decline in bone microarchitecture and a decrease in the quality of bone tissue that can cause bone fragility. This situation is at high risk because the bones become brittle and easily crack until they break. The purpose of this study was to determine The Relationship Between TNF- $\alpha$  Cytokine Levels and T-Score Value of Femur Neck in Postmenopausal Women at Elderly Posyandu who Checked Bone Density at Mitra Keluarga Hospital Surabaya. This research was an observational study with a cross sectional or cross sectional study design conducted at the Tropical Diseases Center Campus C Airlangga University Surabaya with a span of 1 week. The population in this study were postmenopausal women from the elderly Posyandu who examined bone density to Mitra Keluarga Hospital Surabaya as many as 75 people. After the bivariate analysis test was carried out with the test based on the analysis of the data using the Pearson Correlation statistical test obtained ( $P$  value =  $0.463 > 0.05$ ) which means there is no relationship between levels of TNF- $\alpha$  cytokines and the incidence of osteoporosis in postmenopausal women at the Elderly Posyandu who checks bone density at Mitra Keluarga Hospital Surabaya. The conclusion in this study is that the higher levels of TNF- $\alpha$  cytokines, the higher the risk of osteoporosis*

**Keywords:** *TNF- $\alpha$  cytokine levels, BMD value (T-score), Postmenopausal*

## PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan kondisi atau penyakit dimana tulang menjadi rapuh dan mudah retak atau patah. Osteoporosis adalah suatu penyakit yang ditandai dengan berkurangnya massa tulang dan adanya perubahan mikroarsitektur (bentuk mikro/terhalus) jaringan tulang yang mengakibatkan menurunnya kekuatan tulang dan meningkatnya kerapuhan tulang, sehingga menyebabkan tulang mudah patah. Osteoporosis dijuluki sebagai *silent epidemic diseases*, karena menyerang secara diam-diam, tanpa adanya tanda-tanda khusus, sampai pasien mengalami patah tulang (Misnadiarly, 2013).

Menurut Departemen Kesehatan RI (2013), dampak osteoporosis di Indonesia sudah dalam tingkat yang patut diwaspadai, yaitu mencapai 19,7% dari populasi. Di Indonesia, prevalensi osteoporosis untuk umur kurang dari 70 tahun pada wanita sebanyak 18-30%. 1 dari 3 wanita dan 1 dari 5 pria di Indonesia terserang osteoporosis atau keretakan tulang.

Terdapat beberapa faktor risiko terjadinya osteoporosis, yaitu faktor risiko yang dapat diubah dan yang tidak dapat diubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah antara lain adalah usia, jenis kelamin, riwayat keluarga, sedangkan faktor risiko yang dapat diubah antara lain adalah status gizi, asupan kalsium, konsumsi alkohol, kopi, merokok, hormon endogen seperti estrogen, menopause dini, aktifitas fisik, dan penggunaan

steroid jangka panjang (Wardhana, 2012).

Pada wanita paska *menopause*, patogenesis osteoporosis melibatkan banyak faktor seperti defisiensi estrogen, asupan kalsium rendah, defisiensi vitamin D dan Hiperparatiroidisme sekunder. Pada wanita *menopause*, kadar estrogen yang menurun menjadi penanda hilangnya fungsi ovarium. Telah lama diketahui bahwa estrogen memainkan peranan penting dalam menentukan kesehatan tulang pada wanita, yaitu dalam mempertahankan keseimbangan kerja osteoblas (formasi tulang) dan osteoklas (resorpsi tulang). Keadaan hipoestrogen pada wanita menopause akan meningkatkan resiko terjadinya osteoporosis. Estrogen menyebabkan peningkatan pembentukan osteoklas dan peningkatan turnover tulang (Sarmidi dkk., 2008).

Estrogen menjadi faktor yang sangat berperan pada osteoporosis primer, baik pada *menopause* maupun senilis. Dalam keadaan normal estrogen dalam sirkulasi mencapai sel osteoblas dan beraktivitas melalui reseptor di sitosol sel yang mengakibatkan menurunnya sekresi sitokin seperti *Interleukin 1 (IL-1)*, *Interleukin 6 (IL-6)* dan *Tumor Necrotic Factor Alpha (TNF- $\alpha$ )* dimana sitokin ini berfungsi untuk penyerapan tulang. Estrogen juga meningkatkan sekresi *Transforming Growth Factor b* (TGF-b) yang merupakan satu-satunya faktor pertumbuhan (*growth factor*) yang merupakan mediator untuk menarik sel osteoblas ke tempat lubang tulang yang telah

di-resorpsi oleh osteoklas. Sel osteoblas merupakan sel target utama dari estrogen untuk melepaskan beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin. Efek estrogen pada osteoklas memberikan pengaruh secara langsung maupun tidak langsung. Pengaruh estrogen secara langsung adalah mencegah terjadinya diferensiasi sel prekursor osteoklas dan menekan aktivasi sel osteoklas dewasa. Sedangkan pengaruh estrogen secara tidak langsung akan mempengaruhi proses diferensiasi, aktivasi maupun apoptosis dari osteoklas (Harahap, 2014). Osteoporosis adalah kondisi di mana tulang menjadi tipis, rapuh, keropos dan mudah patah akibat berkurangnya massa tulang yang terjadi dalam waktu yang lama. Secara statistik, osteoporosis didefinisikan sebagai keadaan di mana BMD (*Bone Mineral Density*) berada di bawah nilai rujukan menurut umur atau standar deviasi). *World Health Organization* (WHO) menentukan kriteria tentang berat ringannya keropos tulang yang sudah diterima oleh seluruh dunia. Bila *T-score*  $\leq -2,5$  digolongkan sebagai osteoporosis. Nilai *T-score*  $\leq -1,0$  dinamakan osteopenia atau massa tulang yang rendah. Nilai *T-score* di antara -1 sampai +1 tergolong BMD normal. Osteoporosis terjadi jika laju penghancuran tulang meningkat, sedangkan pembentukan kembali menurun, sehingga tulang menjadi rapuh dan keropos (Limbong dan Fariani, 2015).

Osteoporosis lebih banyak terjadi pada wanita dari pada pria. Hal ini disebabkan pengaruh hormon

estrogen yang mulai menurun kadarnya dalam tubuh sejak usia 35 tahun sedangkan pada pria hormon testoteron turun pada usia 65 tahun. Menurut statistik dunia 1 dari 3 wanita rentan terkena penyakit osteoporosis. Pada tahun 2002 Propinsi Jawa Timur ada sebuah penelitian yang menunjukkan bahwa penderita osteoporosis di Surabaya sebesar 29% dari 101.161 responden (Depkes RI, 2004). Osteoporosis *postmenopause* adalah penyakit silent di Indonesia. Sebagian besar kasus, tanpa gejala sampai patah tulang terjadi. Hal ini ditandai dengan kepadatan mineral tulang yang rendah dan perubahan pada mikroarsitektur tulang yang mengurangi kekuatan tulang dan meningkatkan risiko patah tulang (Okman-Kilic, 2015).

Pengukuran *Bone Mineral Density* (BMD) adalah salah satu metode untuk membuat diagnosis osteoporosis. WHO merekomendasikan pengukuran BMD yang dilakukan pada vertebra lumbal antero-posterior, pinggul unilateral (femur), dan radius (Widjanarko, dkk, 2016). Untuk mengukur kepadatan tulang diperlukan alat yang disebut DEXA (*Dual Energy X-ray Absorbsimetry*) yang merupakan pemeriksaan *gold standar* untuk mendiagnosis osteoporosis. Defisiensi estrogen menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi (*IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, TNF $\alpha$* ). Sitokin diproduksi terutama oleh sel kekebalan: limfosit, makrofag dan fibroblas. Sitokin memiliki efek biologis melalui pengaruhnya terhadap sel target

melalui reseptor pada permukaannya sel. Sitokin berperan dalam pengembangan peradangan, merangsang kenaikan suhu tubuh, mengatur sel morfogenesis dan memiliki efek sitotoksik (Okman-Kilic, 2015).

Hilangnya tulang yang diinduksi oleh estrogen merupakan efek dari berbagai jalur yang kompleks dan banyak sekali sitokin yang bekerja bersama-sama untuk mengatur osteoklastogenesis. Defisiensi estrogen menyebabkan peningkatan menyeluruh produksi *IL-7*, terutama di timus, sumsum tulang dan limpa. Peningkatan produksi *IL-7* di sumsum tulang menyebabkan meningkatnya populasi dan aktivitas sel *T*, sehingga meningkatkan produksi TNF dan dikirimnya pregenitor thimosit hematogen ke dalam timus. Peningkatan *IL-7* di timus akan menaikkan pengeluaran  $CD4^+$  naif sel *T* ke dalam aliran darah dan pada gilirannya terjadi ekspansi kelompok sel *T* yang meningkatkan produksi TNF. Defisiensi estrogen juga meningkatkan produksi sel stromal seperti *IL-6*, *IL-1*, *RANKL* dan *M-CSF*, yang mempromosikan proliferasi dan differensiasi prekursor osteoklast secara independen atau bersama-sama dalam sumsum tulang (D'Amelio dan Giovanni, 2009).

Beberapa laporan menunjukkan adanya peningkatan produksi *TNF- $\alpha$*  oleh sel mononuklea berasal dari wanita *postmenopause*, efeknya dibalik oleh penggantian estrogen. Pada sebuah penelitian ditemukan bahwa *TNF- $\alpha$*  dapat

meningkat setelah *menopause* baik pada tikus dan pada manusia dan diproduksi terutama oleh sel *T* yang diaktifkan. Sebuah makalah yang baru-baru ini menunjukkan bahwa blokade *TNF- $\alpha$*  secara *in vivo* pada osteoporosis *postmenopause* berkurang resorpsi tulang seperti pada rheumatoid arthritis ini menunjukkan bahwa *TNF- $\alpha$*  bisa menjadi salah satu mekanisme yang bertanggung jawab atas kehilangan tulang *postmenopause* (D'Amelio dan Giovanni, 2009).

## METODE PENELITIAN

### Rancangan Penelitian

Penelitian dan sampel darah dilakukan di *Tropical Disease* Kampus C Universitas Airlangga Surabaya.

### Populasi dan Sampel

Populasi adalah seluruh data yang menjadi perhatian dalam suatu ruang lingkup dan waktu yang ditentukan (Dani, et al, 2013). Populasi dalam penelitian ini adalah wanita *postmenopause* dari Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang ke Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya sebanyak 75 orang.

### Analisa Data

Analisis data menggunakan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  pada wanita *postmenopause* dengan osteoporosis menggunakan Uji korelasi *pearson*

## HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

Tabel V.1: Distribusi Responden berdasarkan Nilai *BMD* Skor-T Tulang Leher Femur

Diagnosis	<i>BMD</i> (Skor-T Leher Femur)	Jumlah	
		Frekuensi	Persentase (%)
Osteoporosis	$\leq -2,5$ SD	18	31,0
Osteopenia	$< -1$ s/d $-2$ SD	31	53,4
Normal	$\geq -1$ SD	9	15,5
Jumlah		58	100

Sumber: Hasil penelitian

Distribusi responden berdasarkan Nilai *BMD* (Skor-T) Tulang Leher Femur merupakan analisa univariat. Berdasarkan Tabel V.1, diketahui distribusi responden berdasarkan nilai *BMD* (Skor-T) Tulang Leher Femur sebanyak 31,0% responden mengalami osteoporosis, sebanyak 53,4% responden mengalami osteopenia dan sebanyak 15,5% responden tergolong massa tulang normal. Jadi, frekuensi terbanyak adalah responden dengan nilai *BMD* yang mengalami osteoporosis.

Tabel V.3: Data Deskriptif Karakteristik Subyek pada nilai TNF- $\alpha$  dan Skor-T Tulang Leher Femur

Variabel	Jumlah (n)	Nilai rata-rata (SD)	Median	Nilai paling Rendah (minimal)	Nilai paling Tinggi (maksimal)
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	58	31,273 (70,111)	14,615	-57,692	259,230
T-Skor ( $g/m^2$ )	58	-1,798 (1,129)	-1,878	-3,5	2,3

Distribusi responden berdasarkan Nilai *BMD* (Skor-T) Tulang Leher Femur merupakan analisa univariat. Berdasarkan Tabel V.1, diketahui distribusi responden berdasarkan nilai *BMD* (Skor-T) Tulang Leher Femur sebanyak 31,0% responden mengalami osteoporosis, sebanyak 53,4% responden

mengalami osteopenia dan sebanyak 15,5% responden tergolong massa tulang normal. Jadi, frekuensi terbanyak adalah responden dengan nilai *BMD* yang mengalami osteoporosis.

Tabel V.3: Distribusi Responden berdasarkan Kadar Sitokin TNF- $\alpha$  dan Skor-T Tulang Leher Femur pada Nilai *BMD*

No Responden	Sitokin TNF- $\alpha$	<i>BMD</i> I-Skor Leher Femur	Diagnosis	Nilai P (Value)
1	-11.53846	-1.6	Osteopenia	Nilai P antara TNF- $\alpha$ Dengan T-Skor Tulang Leher Femur = 0,463
2	93.07692	-1.2	Osteopenia	
3	-11.53846	-1.5	Osteopenia	
4	83.84615	-2.4	Osteopenia	
5	-11.53846	-1.9	Osteopenia	
6	191.53846	-2.7	Osteoporosis	
7	-2.30769	0.5	Normal	
8	-23.84615	-2.4	Osteopenia	
9	-11.53846	-2.0	Osteopenia	
10	82.30769	-0.5	Normal	
11	16.15385	-3.4	Osteoporosis	
12	88.46154	0.2	Normal	
13	23.84615	-2.5	Osteoporosis	
14	103.84615	-1.9	Osteopenia	
15	-7.6923	-1.1	Osteopenia	
16	-43.84615	-0.4	Normal	
17	-30.00000	-1.2	Osteopenia	
18	-22.30769	-1.8	Osteopenia	
19	28.46154	-3.0	Osteoporosis	
20	-37.69231	-2.7	Osteopenia	
21	73.07692	-1.3	Osteoporosis	
22	259.23077	-1.8	Osteopenia	
23	46.92308	-2.8	Osteoporosis	
24	-36.15385	-1.5	Osteopenia	
25	-20.76923	-2.7	Osteopenia	
26	22.30769	-2.1	Osteopenia	
27	40.76923	-2.0	Osteopenia	
28	26.92308	-2.5	Osteoporosis	
29	-14.61538	-1.7	Osteopenia	
30	-6.92308	-2.0	Osteopenia	
31	13.07692	-1.2	Osteopenia	
32	-23.84615	-1.4	Osteopenia	
33	-7.6923	-0.3	Normal	
34	-11.53846	-1.0	Normal	
35	-6.92308	-2.5	Osteoporosis	
36	-7.6923	-2.9	Osteoporosis	
37	56.15385	0.5	Normal	
38	236.15385	-0.3	Normal	
39	-5.38462	2.3	Osteopenia	
40	237.69231	-2.1	Osteopenia	
41	20.76923	-2.2	Osteopenia	
42	131.53846	-1.9	Osteopenia	
43	13.07692	-2.2	Osteopenia	
44	22.30769	-2.5	Osteoporosis	
45	-13.07692	-3.1	Osteoporosis	
46	131.53846	-1.3	Osteopenia	
47	-10.00000	-1.9	Osteopenia	
48	-57.69231	-3.5	Osteoporosis	
49	-22.30769	-2.2	Osteopenia	
50	-3.84615	-2.0	Osteopenia	
51	26.92308	-3.0	Osteoporosis	
52	19.25077	-1.7	Osteopenia	
53	30.00000	-3.2	Osteoporosis	
54	17.69231	-1.7	Osteopenia	
55	60.76923	-2.6	Osteoporosis	
56	-53.07692	-3.3	Osteoporosis	
57	31.53846	-0.7	Normal	
58	77.69200	-2.5	Osteoporosis	

Hasil analisis diatas menggunakan uji *Pearson* didapatkan hasil nilai  $p = 0,463$ . Nilai P tersebut lebih besar dari nilai  $\alpha$  (0,05) sehingga dapat diartikan  $H_0$  diartikan

tidak ada hubungan antara kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  berdasarkan nilai *BMD* (Sk<sup>3</sup>-T) Tulang Leher Femur kejadian osteoporosis pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di Rumah Sakait Mitra Keluarga Surabaya.

### PEMBAHASAN

<sup>3</sup> Berdasarkan responden wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di Rumah Sakait Mitra Keluarga Surabaya dari 58 orang sebanyak 18 orang (31,0%) mengalami osteoporosis. Hal ini sesuai dengan penelitian dan teori yang ada yang mengatakan bahwa jenis kelamin perempuan terutama ketika menginjak fase menopause merupakan faktor risiko osteoporosis. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh (Fatmah, 2008).

Nilai paling rendah didapatkan -3,5 sehingga tergolong Osteoporosis. Nilai paling tinggi didapatkan 2,3 tergolong normal. Nilai rata-rata didapatkan -1,798 berdasarkan diagnosis tergolong Osteoporosis. Sehingga nilai tengahnya tergolong Osteoporosis. Osteoporosis *postmenopause* disebabkan karena adanya defisiensi estrogen. estrogen menjadi faktor yang sangat berperan pada osteoporosis primer, baik <sup>1</sup> pasca *menopause* maupun senilis. Dalam keadaan normal estrogen dalam sirkulasi mencapai sel osteoblas dan beraktivitas melalui reseptor di sitosol sel yang mengakibatkan menurunnya sekresi sitokin seperti

*Interleukin 1 (IL-1)*, *Interleukin 6 (IL-6)* dan *Tumor Necrotizing Factor Alpha (TNF- $\alpha$ )* dimana sitokin ini berfungsi untuk penyerapan tulang. Estrogen juga meningkatkan sekresi *Transforming Growth Factor* <sup>1</sup> b (*TGF-b*) yang merupakan satu-satunya faktor pertumbuhan (*growth factor*) yang merupakan mediator untuk menarik sel osteoblas ke tempat lubang tulang yang telah diresorpsi oleh osteoklas. Sel osteoblas merupakan sel target utama dari estrogen untuk melepaskan beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin. Efek estrogen pada osteoklas memberikan pengaruh secara langsung maupun tidak langsung. Pengaruh estrogen secara langsung adalah <sup>1</sup> mencegah <sup>1</sup> terjadinya diferensiasi sel prekursor osteoklas dan menekan aktivasi sel osteoklas dewasa. Sedangkan pengaruh estrogen secara tidak langsung akan mempengaruhi proses diferensiasi, aktivasi maupun apoptosis dari osteoklas (Harahap, 2014).

Hasil penelitian <sup>3</sup> ini menunjukkan tidak adanya hubungan antara kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  dengan kejadian osteoporosis pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di RS Mitra Keluarga Surabaya (nilai  $p = 0,147 > 0,05$ ). penyakit inflamasi kronis memiliki lebih banyak pengeroposan tulang dan risiko patah tulang yang lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum Meski penyebabnya keropos tulang pada gangguan inflamasi berlipat ganda beberapa model hewan peradangan, bersama dengan

bukti klinis, menunjukkan bahwa mediator inflamasi, termasuk tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ), memainkan peran utama. Banyak percobaan in vivo dan in vitro memberikan bukti bahwa TNF $\alpha$  mempromosikan tulang resorpsi secara langsung melalui aktivasi sel-sel dari garis keturunan osteoklas, dan secara tidak langsung melalui ekspresi aktivator osteoklas. TNF $\alpha$  juga menekan pembentukan tulang melalui peningkatan apoptosis osteoblas, dan penurunan diferensiasi dan proliferasi osteoblas dan progenitornya. Dengan demikian, blokade TNF $\alpha$  memiliki potensi untuk menghambat atau membalikkan kehilangan tulang. Dalam hal ini, terapi anti-TNF telah diusulkan sebagai potensi pengobatan ganda untuk mengontrol peradangan dan untuk mencegah osteoporosis dan terkait patah tulang pada penyakit inflamasi. Dalam review ini hanya jalur-jalur yang berpotensi yang ditargetkan oleh agen anti-TNF dijelaskan. Review diperpanjang yang mencakup rinci informasi dari percobaan in vitro dan in vivo mengenai efek yang berbeda sitokin inflamasi pada pengeroposan tulang (D'Amelio, 2011 dan Schett, 2010).

Estrogen merupakan hormon seks steroid memegang peran yang sangat penting dalam metabolisme tulang, mempengaruhi aktivitas sel osteoblas maupun osteoklas, termasuk menjaga keseimbangan kerja dari kedua sel tersebut melalui pengaturan produksi faktor parakrin-parakrin utamanya oleh sel osteoblas (Monroe DG, 2003).

<sup>4</sup> Pada proses remodeling, tulang secara kontinyu mengalami penyerapan dan pembentukan. Hal ini berarti bahwa pembentukan tulang tidak terbatas pada fase pertumbuhan saja, akan tetapi pada kenyataannya berlangsung seumur hidup. Sel yang bertanggung jawab untuk pembentukan tulang disebut osteoblas (osteoblast), sedangkan osteoklas (osteoclast) bertanggung jawab untuk penyerapan tulang (Mun<sup>4</sup> GR, 1995)

Dalam keadaan normal estrogen dalam sirkulasi mencaipaisel osteoblas, dan beraktivitas melalui reseptor yang terdapat di dalam sitosol sel tersebut, mengakibatkan menurunnya sekresi sitokin seperti: Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6(IL-6)dan Tumor NecrosisFactor-Alpha (TNF- $\alpha$ ), merupakan sitokin yang berfungsi dalam penyerapan tulang. Di lain pihak estrogen meningkatkan sekresi Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), yang merupakan satu-satunya faktor pertumbuhan (growthfactor) yang merupakan mediator untuk menarik sel osteoblas ke tempat lubang tulang yang telah diserap oleh sel osteoklas. Sel osteoblas merupakan sel target utama dari estrogen, untuk melepaskan beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin seperti tersebut diatas, sekalipun secara tidak langsung maupun secara langsung juga berpengaruh pada sel osteoklas (Waters KM, 1999).

Pada penelitian ini diperoleh frekuensi yang lebih banyak ostiopenia dibandingkan dengan

osteoporosis, karena sampel yang diambil merupakan wanita *postmenopause* yang artinya sudah tidak mengalami menstruasi maka didapatkan kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  yang semakin meningkat.

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

1. Diperoleh data deskriptif kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  Tulang Leher Femur dengan rata-rata nilai minimal -57,692 dan nilai maksimal 259,230 pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya.
2. Diperoleh data deskriptif nilai Skor-T Tulang Leher Femur dengan rata-rata nilai minimal 3,1 - 3,5 dan nilai maksimal 2,3 pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya.
3. Tidak ada hubungan antara kadar sitokin *TNF- $\alpha$*  dengan nilai Skor-T Tulang Leher Femur (nilai  $P=0,463 > 0,05$ ) pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia yang memeriksakan kepadatan tulang di Rumah Sakit Mitra Keluarga Surabaya.

### Saran

1. Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya Mengetahui kadar

*TNF- $\alpha$*  pada wanita yang premenopause dibandingkan dengan *postmenopause*. Diharapkan pada mahasiswa ada yang melanjutkan meneliti faktor risiko osteoporosis yang lain yang dapat dijadikan sebagai informasi tambahan dan referensi tentang osteoporosis

2. Bagi Peneliti Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan pengalaman yang nyata, memperluas wawasan peneliti dan menambah pengetahuan dalam melakukan pengukuran kadar *TNF- $\alpha$*  dengan osteoporosis pada wanita *postmenopause*, dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menambah jumlah sampel dan variabel supaya hasil lebih akurat.
3. Bagi masyarakat Untuk mengurangi osteoporosis pada wanita *postmenopause*, dan masyarakat ikut berperan aktif membaca media cetak ataupun online dalam hal menjaga kesehatan tulang.

## DAFTAR PUSTAKA

- Arikunto, S. 2016. *Prosedur Penelitian Suatu Pendekatan Praktik*. Jakarta: Rineka Cipta
- Gondhowiharjo, T. D. 2009. *Pengaruh Bermain Komputer Pada Kesehatan Mata Anak – Anak*. Jakarta : Ilmu Penyakit Mata RS. Cipto Mangunkusumo

- Depkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Badan Penelitian dan pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI
- Ghazali, MV., Sastromihardjo S., Soedjarwo SR., Soelaryo T dan Pramulyo HS. 2011. Studi *cross sectional* dalam *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis* yang diedit oleh Sudigdo Sastroasmoro dan Sofyan Ismael. Edisi 4. CV. Sagung Seto. Jakarta.
- Gomez, Joan., (2006). *Awas Pengeroposan Tulang*. Jakarta: Arcan.
- <sup>1</sup> Harahap, E. E. S., 2014. Hubungan Kadar Estradiol Serum Dengan Densitas Tulang pada Wanita Menopause. *Skripsi*. Universitas Sumatera Utara.
- Hi'miyah, A,D, dan Martini, S, 2013, Hubungan antara Obesitas dengan Osteoporosis Studi di Rumah Sakit Husada Utama Surabaya, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, Surabaya, *Skripsi* hal.9.
- Kawiyana, I. K. 2017. *Osteoporosis Pathogenesis, Diagnosis and Recent Treatment*. Jurnal Penyakit Dalam. 10(2):157-170.
- Limbong, E.A dan Fariani S, 2015, Rasio Risiko Osteoporosis Menurut Indeks Massa Tubuh, Paritas, Dan Konsumsi Kafein, *Jurnal Berkala Epidemiologi*, Vol: 3 , No: 2.
- La Ode., Sarif. 2012. *Asuhan Keperawatan Gerontik*. Yogyakarta: Nuha Medika
- Misnadiarly. 2013. *Osteoporosis Pengenalan, Faktor Risiko, Pencegahan, dan Pengobatan*. Jakarta : Permata Puri Media.
- Madiyono B, Moeslichan MzS, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. 2011. Perkiraan Besar Sampel dalam *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis* yang diedit oleh Sudigdo Sastroasmoro dan Sofyan Ismael. Edisi 4. CV. Sagung Seto. Jakarta.
- National Osteoporosis Foundation (NOF). 2014. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation.
- Nursila, Gaby. 2014. Hubungan Aktivitas Fisik dan Indeks Massa Tubuh Dengan Kejadian Osteopenia Pada Mahasiswa Semester 6 dan 8 PSIK UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. *Skripsi*. FKIK-UIN Syarif Hidayatullah

- Okman-Kilic, T, 2015, *WorldsLargest Science, Technology And Medicine Open Access Book Publisher*, Ed: 2, Intech, Hal: 1-18
- Putra I, Lutun D, Adenin I, 2011, Studi Banding Densitas Mineral Tulang Pada Masa Klimaterium, *Thesis*. Fakultas Kedokteran USU, Medan: hal. 3-4
- <sup>1</sup> Sarmidi S, Setiyohadi B, Anggoro S. 2008. Vitamin D Status and Hyperparathyroidism in Postmenopausal Osteoporotic Patient In Cipto Mangunkusumo Hospital Jakarta. *Indones J Intern Med*. 3(2): 45-52.
- Septiar, C.F.N. 2015. Karakteristik Penderita Osteoporosis Primer di Rumah Sakit Al-Islam Bandung Tahun 2014. *Skripsi*. FK-UNISBA
- Sapir KR, Livshits G. Postmenopausal Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: The Estrogen Deficiency-Immune Mechanisms Link. *Bone*. 2017; 103: 102-115.
- Tandra, H. 2009. Segala Sesuatu yang Harus Anda Ketahui tentang *Osteoporosis*. Jakarta: GramediaPustaka Utama.
- <sup>1</sup> Wardhana, W. 2012. Faktor-Faktor Risiko Osteoporosis Pada Pasien dengan Usia di Atas 50 Tahun. Karya Tulis Ilmiah. Program Sarjana Universitas Diponegoro. Semarang.

# Research Paper

## ORIGINALITY REPORT

**25%**

SIMILARITY INDEX

**20%**

INTERNET SOURCES

**0%**

PUBLICATIONS

**17%**

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

**1**

**balimedicaljournal.org**

Internet Source

**7%**

**2**

**Submitted to Universitas Brawijaya**

Student Paper

**6%**

**3**

**erepository.uwks.ac.id**

Internet Source

**5%**

**4**

**id.scribd.com**

Internet Source

**3%**

**5**

**scholar.unand.ac.id**

Internet Source

**2%**

**6**

**dokumen.tips**

Internet Source

**2%**

**7**

**es.scribd.com**

Internet Source

**2%**

Exclude quotes  On

Exclude bibliography  On

Exclude matches  < 2%

# Research Paper

---

## GRADEMARK REPORT

---

FINAL GRADE

**/0**

GENERAL COMMENTS

**Instructor**

---

PAGE 1

---

PAGE 2

---

PAGE 3

---

PAGE 4

---

PAGE 5

---

PAGE 6

---

PAGE 7

---

PAGE 8

---

PAGE 9

---

PAGE 10

---

PAGE 11

---

PAGE 12

---

PAGE 13

---

PAGE 14

---

PAGE 15

---

PAGE 16

---

PAGE 17

---

PAGE 18

---

PAGE 19

---

PAGE 20

---

PAGE 21

---

PAGE 22

---

PAGE 23

---

PAGE 24

---

PAGE 25

---

PAGE 26

---

PAGE 27

---

PAGE 28

---

PAGE 29

---

PAGE 30

---

PAGE 31

---

PAGE 32

---

PAGE 33

---

PAGE 34

---

PAGE 35

---

PAGE 36

---

PAGE 37

---

PAGE 38

---

PAGE 39

---

PAGE 40

---

PAGE 41

---

PAGE 42

---

PAGE 43

---

PAGE 44

---

PAGE 45

---

PAGE 46

---

PAGE 47

---

PAGE 48

---

PAGE 49

---

PAGE 50

---

PAGE 51

---

PAGE 52

---

PAGE 53

---

PAGE 54

---

PAGE 55

---

PAGE 56

---

PAGE 57

---

PAGE 58

---

PAGE 59

---

PAGE 60

---

PAGE 61

---

PAGE 62

---

PAGE 63

---

PAGE 64

---

PAGE 65

---

PAGE 66

---

PAGE 67

---

PAGE 68

---

PAGE 69

---

PAGE 70

---

PAGE 71

---

PAGE 72

---

PAGE 73

---

PAGE 74

---

PAGE 75

---