

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia
(Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory)
Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2013–2016
(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 008/PP-PATKLIN/III/2014)

Pelindung:

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Ketua:

Puspa Wardhani

Wakil Ketua:

Maimun Zulhaidah Arthamin

Sekretaris:

Dian Wahyu Utami

Bendahara:

Bastiana Bermawi

Anggota:

Osman D. Sianipar

Penelaah Ahli:

Riadi Wirawan, AAG. Sudewa, Rustadi Sosrosumihardjo, Rahayuningsih Dharma, Mansyur Arif

Penelaah Pelaksana:

Prihatini, July Kumalawati, Ida Parwati, Tahono, FM. Judajana, Krisnowati, Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Aryati, Purwanto AP, Jusak Nugraha, Sidarti Soehita, Maimun Zulhaidah Arthamin, Endang Retnowati, Noormartany, Edi Widjajanto, Budi Mulyono, Adi Koesoema Aman, Uleng Bahrin, Ninik Sukartini, Kusworini Handono, JB. Soeparyatmo, M. Yolanda Probohoehsodo, Rismawati Yaswir

Berlangganan:

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

Bastiana Bermawi dr, SpPK

Bank Mandiri KCP SBY PDAM No AC: 142-00-1079020-1

Alamat Redaksi:

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Mayjend. Prof. Dr Moestopo 6–8 Surabaya.
Telp/Fax. (031) 5042113, 085-733220600 E-mail: majalah.ijcp@yahoo.com

Akreditasi No. 66/DIKTI/KEP/2011

**INDONESIAN JOURNAL OF
CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Perbedaan Kolagen IV di Kerusakan Hati dan Infeksi Hepatitis C di Pasien Talasemia dengan Kelebihan Zat Besi (<i>Difference of Collagen IV in Liver Damage and Hepatitis C Infection in Iron Overload Thalassemia Patients</i>)	1-8
Nuri Dyah Indrasari, Ina Susanti Timan, Pustika Amalia	1-8
Pemeriksaan Tingkat sdLDL Serum Sebagai Petanda Diagnostik Stenosis Koroner (<i>Serum sdLDL Level as A Diagnostic Marker of Coronary Stenosis</i>)	9-15
Indranila K. Samsuria, Laily Adninta	9-15
Hubungan Glycated Albumin dengan Angka Banding Kolesterol LDL/HDL di Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Association of Glycated Albumin with LDL/HDL Cholesterol Ratio in Type 2 Diabetics</i>)	16-21
Tiwik Eriskawati, Tahono, M.I. Diah. P	16-21
Deteksi Clostridium Difficile Toksigenik Menggunakan Uji Cepat Toksin dan Real Time Polymerase Chain Reaction (<i>Toxigenic Clostridium Difficile Detection Using Toxin Rapid Test and Real Time Polymerase Chain Reaction</i>)	22-26
Ika Yasma Yanti, Dalima Ari Wahono Astrawinata	22-26
Kloning dan Overekspresso Protein P24-Gag HIV (<i>Cloning and Overexpression P24-Gag of HIV</i>)	27-33
Efrida, Andani Eka Putra	27-33
Analisis Kadar Serum Feritin di Karsinoma Payudara (<i>Analysis of Feritin Levels in Carcinoma Mammapa</i>)	34-37
Sriwati Atjo, Uleng Bahrun, Hardjoeno	34-37
Turnaround Time Uji Cocok Serasi di Pelayanan Bank Darah (<i>Turnaround Time Cross Match in the Blood Bank</i>)	38-41
Glent Nurtanio, Rachmawati Muhiddin, Mansyur Arif	38-41
FcγII (CD32) Monosit di Infeksi Dengue Primer dan Sekunder { <i>FcγRII (CD32) Monocytes in Primary and Secondary Dengue Infection</i> }	42-47
Umi S. Intansari, Usi Sukorini, Shanti Ika Sari	42-47
Kesahihan Pemeriksaan Complex Specific Cocktail Antigen Tb (Esat-6, Cfp-10, Mpt-64) Metode Cepat Immunochromatography pada Cairan Serebrospinal Pasien Meningitis Tuberkulosis { <i>Validity of Rapid Immunochromatography Complex Specific Cocktail Antigen Tb (Esat-6, Cfp-10, Mpt-64) Using Cerebrospinal Fluid of Tuberculous Meningitis Patient</i> }	48-54
Livia Noviani, Ida Parwati, Ganiem AR, Turbawati DK	48-54

Kenasaban Kadar 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) Serum dengan Derajat Defisit Neurologis pada Strok Iskemik (<i>Correlation of Serum 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) with Neurological Deficits in Ischemic Stroke</i>)	55–59
Liza, Ida Parwati, Andi Basuki Prima Birawa, Sylvia Rachmayati	
LDL Teroksidasi dan Kepadatan Mineral Tulang (<i>Oxidized LDL Cholesterol and Bone Mineral Density</i>)	60–64
Sheila Febriana, Yurdiansyah, Siti Rafiah, Ruland DN Pakasi, Uleng Bahrun	
Perbedaan Kadar Prolylcarboxypeptidase di Pasien Sindrom Koroner Akut dengan Pasien Angina Stabil (<i>The Difference of Prolylcarboxypeptidase Level in Acute Coronary Syndrom and Stable Angina Patient</i>)	65–71
Maenaka Smaratungga, Rita C, Indrati AR, Martha JW	
Analisis Feritin dan AST to Platelet Ratio Index sebagai Petanda Derajat Fibrosis Penyakit Hati Kronis (<i>Analysis Ferritin and AST to Platelet Ratio Index As A Marker Degree of Fibrosis Chronic Liver Disease</i>)	72–76
Yulianti Yasin, Uleng Bahrun, Ibrahim Abdul Samad	
Neopterin dan Peroksida Serum Sebagai Petanda Makrofag Teraktivasi pada Tuberkulosis Paru Aktif dan Individu Berkebahanayaan Tinggi (<i>Serum Neopterin and Peroxide As Marker of Activated Macrophages on Active Pulmonary Tuberculosis and Individuals at High Risk</i>)	77–81
I Nyoman Wande, Ni Made Linawati, I Made Bagiada, IWP. Sutirta Yasa, AAN. Subawa	
Indeks Aterogenik Plasma di Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Atherogenic Index of Plasma in Type 2 Diabetes Mellitus</i>)	82–86
Amarensi M Betaubun, Nurahmi, Uleng Bahrun, Ruland Pakasi	
Nitrit Oksida dan Volume Edema Otak pada Strok Perdarahan dalam Otak dengan Polimorfisme G894T (<i>Nitrit Oxide and Cerebral Edema Volume in Intracerebral Hemorrhagic Strok with G894T Polymorphism</i>)	87–91
Iskandar Zakaria, Arif Faisal, Sri Sutarni, Ahmad Hamim Sadewa, Imran	
TELAAH PUSTAKA	
Fungsi dan Pemeriksaan Limfosit T $\gamma\delta$ (<i>Functions and Examination of $\gamma\delta$T lymphocytes</i>)	92–98
Yulia Nadar Indrasari, Jusak Nugraha	
LAPORAN KASUS	
Mieloma Multipel Nonsecretory (<i>Nonsecretory Multiple Myeloma</i>)	99–103
Maimun Zulhaidah Arthamin, Nyi R. Wahidah, Boy A. Sihite	
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	104

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 22 No. 1 November 2015

Purwanto AP, AAG. Sudewa, Rismawati Yaswir, July Kumalawati, Sidarti Soehita, Ninik Sukartini,
Maimun Z. Arthamin, Rustadi Sosrosumihardjo, Tahono, Prihatini, Jusak Nugraha, Aryati,
Kusworini Handono, Endang Retnowati, Edy Widjajanto, FM. Judajana

LDL TEROKSIDASI DAN KEPADATAN MINERAL TULANG

(Oxidized LDL Cholesterol and Bone Mineral Density)

Sheila Febriana¹, Yurdiansyah¹, Siti Rafiah², Ruland DN Pakasi¹, Uleng Bahrun¹

ABSTRACT

Osteoporosis is defined by low bone density and micro architectural deterioration of bone tissue with a consequent increase in bone fragility and risk of fracture. Bone Mineral Density (BMD) is a gold standard for the diagnosis of osteoporosis, which need special device, and expensive fee. So it is not routinely done, therefore another type of examination methods is needed. Oxidized LDL (oxLDL) cholesterol is the parameter correlated with diminished bone mineral density by affecting osteoblast and osteoclast. The aim of this study was to know the role of oxLDL in diminished bone mineral density by analyzing it. Cross sectional study was held on 78 subjects during the period of October 2011 until June 2013 using the primary data from 30–60 years women population in Makassar, whose FPG, ALT, AST, urea and creatinine are within normal limit. Using oxLDL 6.8mU/L value as cut off, had found odds ratio increase 2.2 times with 68.8% probability to suffer diminished BMD. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis show area under curve is 60.8%, using 8.05mU/L as a cut off point resulting 68.8% sensitivity, 59.2% specificity, 76.1% positive predictive value, 50% negative predictive value, 1.71 positive likelihood ratio, 0.53 negative likelihood ratio and 65.4% accuracy. Concluded that oxLDL ≥6.8mU/L increases risk to suffer diminished BMD 2.2 times. As a diagnostic marker, oxLDL has a weak diagnostic strength and accuracy (68.8% sensitivity and 59.2% specificity). The researchers have the opinion to perform a further study with larger and various population, concern on oxLDL bio availability and use it with another parameter as a panel test.

Key words: oxLDL, bone mineral density, osteoporosis, osteopenia

ABSTRAK

Osteoporosis dibuat batasan sebagai penyakit yang ditandai dengan kerendahan masa tulang dan kerusakan mikroarsitektur jaringan tulang, sehingga menyebabkannya menjadi rapuh dan kebahayaan keretakan meningkat. Pemeriksaan kepadatan mineral tulang merupakan pemeriksaan baku emas untuk mendiagnosis osteoporosis yang memerlukan alat khusus, berbiaya mahal, sulit terjangkau, jarang dilakukan secara rutin, sehingga diperlukan cara pemeriksaan lain. Kolesterol Oxidized LDL (oxLDL) merupakan tolok ukur yang dihubungkan dengan penurunan kepadatan mineral tulang dengan mempengaruhi sel osteoblas dan osteoklas. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui peran oxLDL pada penilaian penurunan kepadatan mineral tulang dengan menganalisisnya. Penelitian dilakukan secara potong lintang terhadap 78 subjek penelitian selama masa waktu antara bulan Oktober 2011–Juni 2013 di perempuan yang berusia antara 30–60 tahun di Makassar yang menunjukkan kadar GPD, SGOT, SGPT, ureum dan kreatinin dalam batas normal. Menggunakan *cut off* oxLDL 6,8 mU/L didapatkan peningkatan *odds ratio* sebesar 2,2 kali dengan kemungkinan/probabilitas menderita penurunan kepadatan mineral tulang 68,8%. Analisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC) menunjukkan nilai *area under curve* 60,8% dengan *cut off point* oxLDL 8,05 menghasilkan kepekaan 68,8%, kehhasan 59,2%, nilai duga positif 76,1% dan yang negatif 50%, *Likelihood Ratio* (LR)(+) 1,71 dan LR(-) 0,53 serta ketepatan 65,4%. Didasari telitian ini, dapat disimpulkan, bahwa kadar oxLDL ≥6,8 mU/L meningkatkan kebahayaan kejadian penurunan kepadatan mineral tulang sebesar 2,2 kali. Sebagai petanda diagnostik, kadar oxLDL memiliki kekuatan terkait diagnosis dan ketepatan lemah (kepekaan 68,8%, kehhasan 59,2%). Para peneliti berpendapat perlu dikaji lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih besar di populasi yang beragam dengan memperhatikan tingkat oksidasi oxLDL dan pemeriksaan panelnya menggunakan tolok ukur lain.

Kata kunci: oxLDL, kepadatan mineral tulang, osteoporosis, osteopenia

PENDAHULUAN

Osteoporosis diberikan batasan sebagai penyakit yang ditandai dengan kerendahan masa tulang dan mikroarsitektur jaringan tulang yang rusak, sehingga menyebabkan tulang menjadi rapuh dan kebahayaan keretakan meningkat.^{1,2} Penyakit ini merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia yang tingkat angka kesakitan dan kematiannya mengalami peningkatan dan memerlukan biaya besar untuk perawatannya.^{3,4}

Diagnosis osteoporosis pada tahap awal sulit dilakukan karena penyakit ini tidak bergejala dan sering terdeteksi setelah terjadi keretakan. Diagnosis osteoporosis ditetapkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan kepadatan mineral tulang yang kandungannya diukur secara kuantitatif.^{2,5}

Kepadatan mineral tulang dapat diukur dengan menggunakan *Dual-Energy X-ray Absorptiometry* (DXA), yang merupakan metode baku emas. Keterbatasan pemeriksaan DXA yaitu prasarana ini tidak tersedia secara luas di tempat pelayanan

¹ Departemen Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. E-mail: sheila_sasmitta@yahoo.com

² Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar

kesehatan dan berbiaya cukup mahal, sehingga sulit terjangkau dan jarang dilakukan secara rutin. Penurunan kepadatan mineral tulang sering terdiagnosis ketika keretakan telah terjadi, oleh karena itu perlu ada petanda diagnostik tertentu yang lebih mudah, murah dan terjangkau untuk membantu meramalkan kecenderungan seseorang mengalami penurunan kepadatan mineral tulang dan menetapkan diagnosis osteoporosis.^{2,6,7}

Low density lipoprotein cholesterol teroksidasi *oxidized LDL* (oxLDL) merupakan salah satu tolok ukur yang dihubungkan dengan DMT dan kejadian osteoporosis. Penelitian Parhami⁷ menunjukkan bahwa oxLDL dan hiperlipidemia ikut menyebabkan kejadian osteoporosis. Hal serupa juga dikemukakan oleh Graham³ yang menghubungkan oxLDL dengan masa tulang yang hilang. Penelitian Demer dan Tintut⁸ menunjukkan bahwa lipid yang teroksidasi menghambat diferensiasi osteoblas dan mengimbas diferensiasi osteoklas, sehingga mengakibatkan penurunan kepadatan mineral tulang.^{3,7,8}

Kolesterol LDL teroksidasi merupakan pemeriksaan yang lebih mudah dan murah untuk menilai penurunan kepadatan mineral tulang dibandingkan dengan DXA, tetapi belum ada penelitian yang menilai peran oxLDL sebagai petanda diagnostik ataupun faktor kebahayaan penurunan kepadatan mineral tulang. Diharapkan melalui hasil meneliti ini oxLDL dapat dipertimbangkan sebagai petanda penurunan kepadatan mineral tulang yang lebih dini dan sebagai bahan acuan untuk penelitian lebih lanjut demi menghasilkan tolok ukur penurunan kepadatan mineral tulang ataupun petanda osteoporosis.

METODE

Penelitian dilakukan dengan rancangan kajian potong lintang di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring pendidikan lainnya, serta di Klinik Osteoporosis RS Stella Maris Makassar pada masa waktu antara bulan Oktober 2011–Juni 2013. Patokan kesertaan yaitu pasien yang berusia antara 30–60 tahun yang hasil memeriksa di laboratorium menunjukkan kadar Gula Darah Puasa (GDP), Serum Glutamic Oxalo-acetic Transaminase (SGOT), Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT), ureum dan kreatinin berada dalam batas normal serta secara sukarela menjadi subjek penelitian dengan menandatangani surat persetujuan tindakan. Sampel tidak disertakan jika anamnesis menunjukkan pernah atau sedang menggunakan kontrasepsi atau mendapat pengobatan hormon, pernah mengalami patah tulang dan kelainan tulang sejak lahir, menderita penyakit sendi (*rheumatoid*

arthritis, Systemic Lupus Erythematosus), menderita sakit diabetes melitus, penyakit hati dan gagal ginjal kronis, tirotoksikosis, riwayat operasi oofarektomi, kelenjar tiroid, gastrektomi, sedang mendapatkan pengobatan steroid, antikonvulsan, vitamin K, heparin, merokok dan minum alkohol. Sampel juga tidak disertakan jika spesimen darah hemolis, ikterik dan atau lipemik.

Subjek yang memenuhi patokan yaitu sebanyak 78 orang kemudian menjalani pemeriksaan oxLDL dan kepadatan mineral tulang. Kadar oxLDL diukur dengan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) menggunakan perangkat *oxidized LDL ELISA* (*Mercodia AB*, Swedia), masa tulang diukur dengan metode *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DXA) menggunakan alat *GE Lunar DXA* dan ditafsirkan sesuai patokan WHO berdasarkan tujuannya menggunakan *T score*. Yaitu digolongkan normal apabila *T score* >-1 SD, adalah osteopenia, jika terletak di antara -1 SD dan $-2,5$ SD. Dinyatakan osteoporosis bila *T score* $<-2,5$ SD di bawah nilai rerata puncak massa tulang perempuan dewasa muda yang normal. Data dianalisis secara statistik dengan menggunakan analisis *Pearson*, *Chi Kuadrat* dan *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Persetujuan kelayakan kepatutan diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Guna pengkajian diperoleh 78 subjek penelitian yang memenuhi patokan dengan ciri seperti yang tercantum di Tabel 1.

Subjek penelitian dibagi menjadi tiga kelompok umur yaitu: yang berumur antara 30–44 tahun, 45–51 tahun dan 52–60 tahun. Subjek yang mengalami osteoporosis seluruhnya berada di kelompok umur antara 52–60 tahun. Penurunan kepadatan mineral tulang di kelompok usia muda dapat terjadi, karena kegagalan mencapai puncak massa tulang. Pembentukan dan penyerapan tulang berlangsung seimbang di individu yang berusia antara 30–40 tahun dan keseimbangannya mulai terganggu setelah mencapai umur 40 tahun, yaitu aktivitas penyerapan tulang lebih menonjol daripada pembentukan tulang. Hal tersebut berakibat penurunan masa tulang terjadi sekitar 1–2% setiap tahunnya, sehingga menyebabkan osteopenia dan kemudian osteoporosis. Hasil meneliti ini menunjukkan bahwa penurunan kepadatan mineral tulang telah mulai terjadi di kelompok usia yang lebih muda, yaitu pada usia 30 tahun dan kejadian osteoporosis meningkat seiring dengan pertambahan usia.^{7,9,10}

Data Perhimpunan Osteoporosis Indonesia (PEROSI) tahun 2006 menunjukkan jumlah penyakit

Tabel 1. Ciri subjek penelitian dan kelompok kepadatan mineral tulang

Ciri	Kelompok kepadatan mineral tulang (=78)		
	Normal (n=27)	Osteopenia (n=43)	Osteoporosis (n=8)
Umur (tahun)			
30–44	11 (44,0%)	14 (56%)	0 (0%)
45–51	13 (48,2%)	14 (51,8%)	0 (0%)
52–60	3 (11,5%)	15 (51,7%)	8 (30,8%)
Status reproduktif			
Reproduktif	24 (43,6%)	31 (56,4%)	0 (0%)
Menopause	3 (13%)	12 (52,2%)	8 (34,8%)

Tabel 2. Sebaran sampel berdasarkan kepadatan mineral tulang dan kadar oxLDL

Kelompok kepadatan mineral tulang	N	oxLDL (mU/L)	
		Kisaran	Rerata± SB
Normal	27	4,4–13,1	8,2±2,2
Osteopenia	43	4,2–51,5	9,6±6,8
Osteoporosis	8	6,6–14,1	10,8±2,4

osteoporosis di Indonesia meningkat seiring dengan umur, pada usia 50 tahun mencapai 23%. Hasil meneliti ini juga sesuai dengan kajian Prihatini dkk¹¹ tahun 2008 di Indonesia bahwa kejadian osteoporosis meningkat seiring dengan umur. Data *The Joint Commission* tahun 2008 menunjukkan bahwa pada umur antara 50–59 tahun 37% perempuan mengalami osteoporosis.^{1,4,11}

Hasil meneliti ini menunjukkan bahwa umumnya subjek penelitian masih berada di kelompok usia reproduktif. Semua subjek penelitian yang masih berada pada usia reproduktif belum menderita osteoporosis, tetapi ada yang telah mengalami osteopenia dan yang mengalami osteoporosis seluruhnya telah *menopause*. Ketidakseimbangan hormonal pada masa *menopause* merupakan salah satu faktor kebahayaan kejadian osteoporosis. Kekurangan estrogen menyebabkan kehilangan massa tulang antara 1% hingga 5% setiap tahun dan menyebabkan *bone loss* meningkat dua kali lipat, sehingga meningkatkan kebahayaan osteoporosis.^{1,12,13}

Estrogen mempengaruhi aktivitas sel osteoblas dan osteoklas serta menjaga keseimbangan kerja kedua jenis sel tersebut. Kekurangan estrogen menyebabkan peningkatan sekresi sitokin yang berperan pada penyerapan tulang Interluekin-1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α) dan penurunan sekresi faktor pertumbuhan *Transforming Growth Factor β*. Sitokin IL-1, IL-6 dan TNF-α lebih lanjut akan merangsang hasilan *Monocyte Colony Stimulating Factor* (M-CSF) dan *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa β Ligand* (RANK-L). *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa β Ligand* yang berikatan dengan *Receptor Activator of Nuclear Factor*

Kappa β (RANK) pada permukaan progenitor sel osteoklas, sehingga merangsang penggabungan, pembentukan, aktivasi dan diferensiasi sel osteoklas.^{1,12,13}

Kadar rerata oxLDL di subjek dengan kepadatan mineral tulang osteoporosis lebih tinggi dibandingkan dengan subjek dengan kepadatan mineral tulang normal dan osteopenia (Tabel 2). Hasil ini menunjukkan bahwa kadar oxLDL tinggi dapat disertai dengan penurunan kepadatan mineral tulang. Hal ini sesuai dengan telitian Parhami *et al.*,⁷ Mazaire *et al.*,⁶ Graham *et al.*,³ Demer dan Tintut⁸ bahwa peningkatan kadar oxLDL berhubungan dengan penurunan kepadatan mineral tulang dan kejadian osteoporosis.^{3,8}

Penelitian oleh Parhami, Garfinkel dan Demer⁷ menunjukkan bahwa oxLDL dan hiperlipidemia mengimbas ekspresi *monocyte chemotactic factors* dan *monocyte colony stimulating factor* yang merupakan pemicu diferensiasi osteoklas serta menghalangi diferensiasi osteoblas, sehingga menyebabkan penyerapan tulang meningkat dengan akibat terjadi osteoporosis.⁷ Mazaire *et al.*⁶ menunjukkan bahwa LDL yang teroksidasikan mempengaruhi *remodeling* tulang dengan menghambat pengisyaratannya fosfat melalui jalur *extracellular signal-regulated kinase/jun kinase (ERK/JNK kinase)* dan faktor penyalinan *activator protein-1/cAMP Response Element Binding Protein* (AP1/CREB). Jalur ini akan memicu oxLDL meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan ion Ca²⁺ intrasel. Ion Ca²⁺ akan mengaktifkan sumsum tulang untuk diferensiasi osteoklas dan merangsang kalsineurin untuk mengaktifkan *Nuclear Factor of Activated T cell* (NFAT) serta meningkatkan molekul *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa β Ligand* (RANKL).⁶

Penelitian oleh Graham *et al.*³ dan Demer *et al.*⁸ menunjukkan bahwa lipid yang teroksidasi menghambat diferensiasi osteoblas dan mengimbas diferensiasi osteoklas dengan meningkatkan molekul RANKL. Yaitu melalui penaikan pengaturan pembuatan mRNA RANKL. *receptor activator of nuclear factor kappa β ligand* akan berikatan dengan RANK di osteoklas yang akan mengimbas osteoklas menjadi dewasa dan aktif, sehingga terjadi peningkatan penyerapan tulang dan mengakibatkan penurunan kepadatan mineral tulang.^{3,7,8}

Analisis data yang lebih lanjut ditujukan untuk menilai kadar oxLDL sebagai petanda penurunan kepadatan mineral tulang. Sampel dibagi berdasarkan kelompok DMT yang normal dan abnormal (osteopenia dan osteoporosis). Data hasil pemeriksaan oxLDL dikelompokkan menggunakan batas 6,8 sesuai dengan nilai rujukan pemeriksaan oxLDL. Pengelompokan ini digunakan untuk menghitung *Odds Ratio* (OR) pasien mengalami penurunan kepadatan mineral tulang.

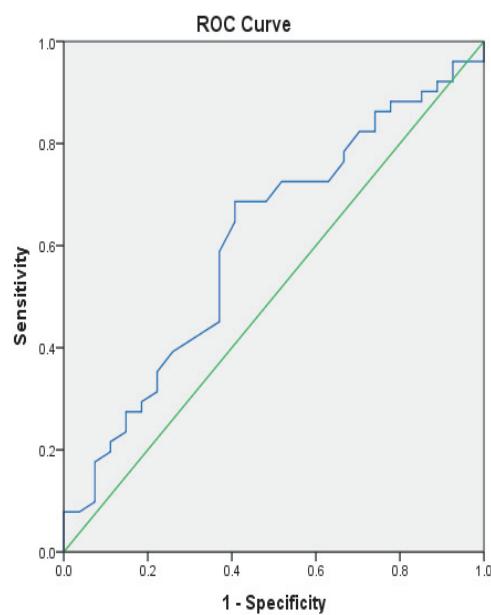
Hasil meneliti ini menunjukkan bahwa subjek yang kadar oxLDL $\geq 6,8$ mU/L berkebahayaan mengalami penurunan DMT 2,2 kali lebih besar dibandingkan dengan subjek yang kadar oxLDL $< 6,8$ mU/L dengan selang kepercayaan 95% (0,86–7,1) dan sangat berkemungkinan subjek yang kadar oxLDL $\geq 6,8$ mU/L mengalami penurunan kepadatan mineral tulang sebesar 68,8% (lihat Tabel 3).

Hasil analisis *odds ratio* positif ini menunjukkan bahwa oxLDL merupakan salah satu faktor kebahayaan penurunan kepadatan mineral tulang. Analisis kemudian dilanjutkan untuk menilai ketepat-gunaan oxLDL sebagai petanda diagnostik abnormalitas kepadatan mineral tulang dengan menggunakan kurva ROC (lihat Gambar 1).

Analisis ROC dilakukan untuk menghasilkan kurva hasil menarik ulur antara kepekaan dan kekhasan di berbagai titik potong dengan menggunakan kadar oxLDL untuk menentukan abnormalitas kepadatan mineral tulang, sebagaimana yang ditunjukkan di Gambar 1. Berdasarkan selang kepercayaan 95% ROC Curve oxLDL di jumlah pasien berkisar antara 47,6–74%. *Receiver operating characteristic curve* menunjukkan nilai *Area Under Curve* (AUC) sebesar 60,8% yang secara statistik berkekuatan nilai

diagnostik lemah.¹⁵ *Receiver operating characteristic curve* dikaji untuk menentukan *cut off point* oxLDL dengan tingkat ketepatan yang paling baik, didapatkan nilai 8,05 mU/L.

Dalam Tabel 4 ditunjukkan, bahwa dengan *cut off* 8,05 mU/L, subjek dengan kepadatan mineral tulang yang abnormal umumnya memiliki kadar oxLDL lebih tinggi daripada nilai *cut off*. Sedangkan subjek penelitian dengan kepadatan mineral tulang yang normal sebagian besar memiliki kadar oxLDL lebih rendah. Hal ini dapat terjadi karena bioaktivitas oxLDL dipengaruhi oleh tingkat oksidasi oxLDL dan jumlahnya. Brodeur *et al.*¹⁷ melaporkan bahwa oxLDL dalam jumlah kecil dapat mengimbas proliferasi osteoblas, sedangkan dalam kepekaan yang tinggi bersifat sitotoksik. Almeida *et al.*¹⁶ melaporkan bahwa dalam preosteoklas sumsum tulang, lipid yang teroksidasi ringan (*minimally oxidized LDL*) akan meningkatkan osteoklastogenesis yang diimbangi oleh RANKL. Maziere *et al.*⁶ sebaliknya melaporkan bahwa lipid yang teroksidasi tinggi dapat mencegah RANKL mengimbas osteoklastogenesis.^{16,17}



Diagonal segments are produced by ties.

Gambar 1. ROC curve oxLDL dibandingkan dengan pemeriksaan DXA

Tabel 3. Sebaran sampel berdasarkan *cut off* oxLDL 6,8 dan kepadatan mineral tulang

OxLDL (m U/L)	Kelompok kepadatan mineral tulang		OR (SK 95%)*
	Normal (n=27)	Abnormal (n=51)	
$\geq 6,8$	20 (74,1%)	44 (86,3%)	2,2 (0,86–7,1)
$< 6,8$	7 (25,9%)	7 (13,7%)	
Jumlah keseluruhan	27 (100%)		51 (100%)

Uji Chi Kuadrat dengan perkiraan kebahayaan

Tabel 4. Sebaran subjek penelitian berdasarkan golongan oxLDL dengan *cut off point* 8,05 dan hasil pemeriksaan kepadatan mineral tulang

Cut off point oxLDL (mU/L)	Kelompok kepadatan mineral tulang		Jumlah keseluruhan
	Normal (n=27)	Abnormal (n=51)	
≥8,05	11 (40,7%)	35 (68,6%)	46 (55,1%)
<8,05	16 (59,3%)	16 (31,4%)	32 (44,9%)
Jumlah keseluruhan	27 (100%)	51 (100%)	78 (100%)

Analisis statistik kemudian dilakukan dengan menggunakan data di Tabel 4 dan menghasilkan kepekaan 68,8%, kekhasan 59,2%, nilai duga positif 76,1% dan yang negatif sebesar 50%, LR(+) 1,7 dan yang negatif 0,53. Ketepatan oxLDL adalah sebesar 65,4%. Hasil analisis dengan menggunakan *cut off point* oxLDL 8,05 mU/L menunjukkan bahwa kepekaan oxLDL sebesar 68,8% berarti hanya 68 dari 100 kasus penurunan kepadatan mineral tulang yang dapat dideteksi dengan pemeriksaan oxLDL dan kekhasan 59,2%. Hal tersebut menunjukkan bahwa oxLDL dapat memisahkan 59 dari 100 orang yang sehat, sehingga masih diperlukan pemeriksaan penunjang lain untuk dapat menentukan penurunan kepadatan mineral tulang secara tepat. Kondisi ini dapat terjadi karena penurunan kepadatan masa tulang di osteoporosis dapat terjadi melalui berbagai mekanisme yang tidak hanya berhubungan dengan molekul oxLDL dan RANKL, tetapi juga melalui peningkatan M-CSF penurunan kadar osteoprogenin, gangguan pada metabolisme mineral dan pengaruh faktor turunan.

Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah pasien osteoporosis yang didapatkan kurang banyak dan kajian ini hanya dilakukan di subjek perempuan, sehingga kurang mewakili jumlah pengidap osteoporosis. Penelitian ini juga tidak menilai tingkat oksidasi LDL.

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan telitian ini dapat disimpulkan bahwa subjek dengan kadar oxLDL ≥6,8mU/L berkebahayaan mengalami penurunan DMT sebesar 2,2 kali. Kolesterol LDL yang teroksidasi dapat digunakan sebagai tolok ukur diagnostik penurunan kepadatan zat mineral tulang. Namun, nilai kekuatan diagnostik dan ketepatannya lemah, karena itu lebih baik diperiksa secara panel untuk meningkatkan kekuatan diagnostik oxLDL. Para peneliti ini berpendapat dilakukan penelitian lebih lanjut di sejumlah kelompok pengidap beragam dengan jumlah subjek yang lebih besar, dengan menilai tingkat oksidasi LDL dan menilai panel yang dihasilkan pada pemeriksaan oxLDL dan tolok ukur lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. The Joint Commission National Pharmaceutical Council Improving and Measuring Osteoporosis Management. 2008; 8–14.
2. Harefa EF. Penanda Bone Turnover dan Penggunaannya Dalam Manajemen Osteoporosis. Forum Diagnostikum, 2013; 3: 1–19.
3. Graham LS, Parhami F, Tintut Jeanne, Kitchen C, Demer L, Effros R. Oxidized Lipids Enhance RANKL Production by T Lymphocytes: Implications for Lipid-Induced Bone Loss. Clinical Immunology, 2009; 7: 1–11.
4. Kemenkes RI Ajak Masyarakat Lakukan Pencegahan Osteoporosis. <http://www.depkes.go.id/index.php?vw=2&id=2083>. (accessed June, 2014).
5. Raiz LG. Pathogenesis of Osteoporosis: Concepts Conflicts and Prospects. J Clin Invest, 2005; 115(12): 3318–25.
6. Maziere C, Savitsky V, Galmiche A, Gomila C, Massy Z. Oxidized Low Density Lipoprotein Inhibits Phosphate Signaling and Phosphate-Induced Mineralization in Osteoblast. Involvement of Oxidation Stress. Biochimica et Biophysica Acta, 2010; 182: 1013–9.
7. Parhami R, Garfinkel A, Demer L. Role of Lipids in Osteoporosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000; 20: 2346–8.
8. Demer L, Tintut Y. The Role of Lipid Oxidation Products and Receptor Activator Nuclear Factor Kappa-β Signaling in Atherosclerosis Calcification, 2011; 108(12): 1482–93.
9. Kawiyan KS. Osteoporosis: Patogenesis, Diagnosis dan Penanganan Terkini. J Penyakit Dalam, 2009; 10 (2): 157–70.
10. Meier C, Kraenzlin M. Calcium Supplementation, Osteoporosis and Cardiovascular Disease. Swiss Med Wkly, 2011; 141: 1–6.
11. Prihatini S, Mahirawati VK, Jahari AB, Sudiman H. Faktor Determinan Risiko Osteoporosis di Tiga Provinsi di Indonesia. Media Litbang Kesehatan, 2010; 20(2): 91–9.
12. Walsh MC, Kim NK. Osteoimmunology: Interplay between Immune System and Bone Metabolism, 2006; 24: 33–63.
13. World Health Organization Technical Series. Prevention and Management of Osteoporosis. Geneva, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2003; 1–21.
14. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature, 2003; 423: 337–342.
15. Dahlman MS. Analisis Penelitian Diagnostik. Dalam: Penelitian Diagnostik: Dasar-dasar Teoritis dan Aplikasi dengan Program SPSS dan Stata. Jakarta, Salemba Medika, 2009; 19–30.
16. Almeida M, Ambrogini E, Han L, Manolagas SC, Jilka RL. Increased Lipid Oxidation Causes Oxidative Stress, Increased Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ Expression, and Diminished Pro-osteogenic Wnt Signaling in the Skeleton. J. Biol. Chem, 2009; 284(40): 27438–48.
17. Brodeur MR, Brissette L, Falstrault L, Ouellet P, Moreau R. Influence of Oxidized Low-Density Lipoprotein (LDL) on the Viability of Osteoblastic Cells. Free Radic Biol Med, 2008; 44(4): 506–17.