

SALIVA SEBAGAI UJI SARING OSTEOPOROSIS

Sri Utami Sunardi, Niniarty Z Djamal

Staf Pengajar Bagian Biologi Mulut
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

Sri Utami Sunardi, Niniarty Z Djamal: Saliva sebagai Uji Saring Osteoporosis. Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia. 2003; 10 (Edisi Khusus): 284-289

Abstract

Osteoporosis is a metabolic bone disease, and is characterized by low bone mass and micro-structure deterioration of the bone which leads to increased risk of fracture. Biomarker of bone metabolism can be seen as beginning of bone loss and first detection before imbalanced bone turnover comes. Biomarker of bone formation as serum bone alkaline fosfatase, osteocalcin (OC), procollagen type I, and biomarker of bone resorption as urine pyridinoline (Pyd) and deoxypyridinoline (Dpd) crosslinks, hydroxyprolin. The simultaneous examination of serum OC and urine Pyd or Dpd as a very good screening test for determination of bone imbalanced at the moment of the menopausal or the beginning of the pasca menopausal. Saliva as a potential diagnostic fluid for the assessment of osteoporosis biomarker concentrations. The study found elevated three classic warning signs for osteoporosis as OC, Dpd and Il 6 in the saliva of sheep without ovaries, which were similar to the levels of signs found in their blood and urine. Expectations, that the test may become available within five years and one day the test may be able to be performed at home like pregnancy test. Osteoporosis biomarker in saliva suggested detected of bone mass density easier. Beside that can used as a metode of early diagnostic and as a monitor therapy that as salinity of the examinations of bone mass on radiology.

Key words: Osteoporosis ; biomarker of bone biomarker and bone formation.

Pendahuluan

Osteoporosis akhir-akhir ini sudah menjadi masalah kesehatan utama, yaitu suatu keadaan terjadinya pengurangan massa tulang per unit volume dan akan meningkatkan resiko terjadinya patah tulang atau fraktur. Fraktur karena osteoporosis dapat menyebabkan rasa nyeri, cacat tubuh, sehingga hidupnya sangat tergantung pada orang lain yang memberikan dampak penurunan kualitas hidup ataupun kematian penderita.^{1,2}

Menurut *National Osteoporosis Foundation* sekitar 28 juta penduduk

Amerika menderita osteoporosis dan 80% adalah wanita. Satu dari dua wanita dan satu dari delapan laki-laki diatas usia 50 tahun akan mengalami osteoporosis disertai fraktur Osteoporosis disertai fraktur terjadi lebih dari 1,5 juta setiap tahunnya termasuk 300.000 fraktur tulang panggul.³

Saliva mempunyai potensi sebagai cairan diagnostik, pengambilannya jauh lebih mudah dan tidak menimbulkan rasa sakit dibandingkan darah. Volume dan susunan saliva sangat menentukan kesehatan mulut karena sangat berhubungan dengan proses biologis yang terjadi di dalam mulut, dan hasil analisa saliva merupakan gambaran kesehatan

tubuh (*mirror of the body*). Akhir-akhir ini beberapa pemeriksaan biomarker tulang dapat ditemukan dalam saliva, dan peningkatannya mirip dengan apa yang ditemukan dalam darah dan urin.³ Dokter gigi sangat berperan dalam menemukan hubungan antara manifestasi penyakit sistemik di dalam rongga mulut misalnya osteoporosis. Pengobatan osteoporosis apalagi disertai fraktur sangat sulit, lama dan mahal. Deteksi dini merupakan pencegahan yang paling baik. Tujuan penulisan ini adalah untuk mengetahui jenis pemeriksaan laboratorium biomarker osteoporosis. Dengan ditemukannya biomarker osteoporosis di saliva, diharapkan parameter tersebut dapat digunakan untuk menilai kepadatan massa tulang dan sebagai metoda bantu diagnosis dini maupun pemantauan terapi yang sama pentingnya dan saling menunjang dengan pemeriksaan massa tulang secara radiologis.

Tinjauan Pustaka

Osteoporosis dan *oral bone loss*

Osteoporosis merupakan penyakit metabolik tulang yang ditandai dengan menurunnya masa tulang dan mikrostruktur tulang. Pada keadaan ini terjadi ketidakseimbangan antara resorpsi tulang oleh osteoklast yang jauh lebih besar dibanding dengan proses pembentukan tulang oleh osteoblast. Menurut Albright & Reifstein 1948, osteoporosis dibagi menjadi 2, yang berhubungan dengan berkurangnya hormon estrogen pada menopause dan yang berhubungan dengan proses menua (*aging*). Sedangkan Riggs et al. membagi menjadi osteoporosis primer yang terbagi lagi menjadi tipe I dan tipe II, serta osteoporosis sekunder. Osteoporosis primer tipe I, ditandai dengan meningkatnya kehilangan tulang trabekular yang dihubungkan dengan menurunnya estrogen, terjadi pada 5-15 tahun pasca menopause. Tipe II berhubungan dengan hilangnya tulang kortikal dan trabekular baik pada pria maupun wanita karena proses menua (*senile osteoporosis*). Sedangkan osteoporosis

sekunder disebabkan oleh berbagai keadaan klinis tertentu misalnya, hipertiroid.⁴

Hubungan antara osteoporosis dan *oral bone loss* telah diteliti sejak 1960 secara radiologis. Setelah usia 50 tahun, tampak adanya peningkatan porusitas pada bagian kortikal mandibula, dan porusitas ini sangat tinggi pada tulang alveolar. Selain itu juga terjadi penurunan masa tulang yang banyak terjadi pada wanita dibandingkan pria.⁵ Bentuk resorpsi tulang rahang yang runcing (*knife edge type*) dapat terjadi pada bagian bukal dan lingual residual ridge wanita menopause yang tidak bergigi.⁶ Seperti pada osteoporosis, prevalensi periodontitis meningkat sesuai dengan meningkatnya umur. Periodontitis dengan kehilangan tulang disekitar akar gigi, akan menimbulkan poket, kegoyangan, abses sampai hilangnya gigi. Adanya resorpsi residual ridge dapat menyulitkan pemakaian gigi palsu. Pada kasus yang berat, residual ridge dapat resorpsi melebihi apeks akar gigi, sehingga saraf mandibula dapat terbuka.

Pemeriksaan Petanda Biokimia (Biomarker) Tulang

Tulang mengandung sekitar 70% substansi mineral dan 30% substansi organik. Sebagian besar substansi mineral merupakan kristal hidroksiapatit (95%) yang terikat menjadi satu dengan fibril kolagen dan sebagian kecil (5%) terdiri dari Mg, Na, K, Cl, Sr dan Pb. Sedangkan substansi organik terdiri dari Matriks organik (98%) dan sel-sel tulang (2%) yaitu osteoblast, osteoklast, dan osteosit. Dari Matriks organik, sebagian besar (95%) merupakan kolagen tipe-I dan molekul kolagen ini diperkuat dengan ikatan *cross-link* intra dan intermolekul, dan sisanya adalah protein non kolagen (5%) seperti osteokalsin, osteonektin, proteoglikan sialoprotein, protein morfogenik, proteolipid dan fosfoprotein yang mempunyai peran penting dalam pembentukan tulang.

Petanda biokimia tulang merupakan pemeriksaan awal kehilangan massa tulang, dan akan lebih dulu tampak sebagai akibat adanya gangguan *turnover* tulang sebelum

pemeriksaan densitas tulang jelas terlihat. Pemeriksaan *assay* petanda biokimia tulang dapat menilai tanda dini atau memantau hasil terapi osteoporosis. Secara garis besar pemeriksaan biomarker tulang dikelompokkan menjadi petanda pembentukan dan petanda resorpsi tulang. Petanda pembentukan tulang antara lain alkali fosfatase tulang, osteokalsin dan Pro kolagen I yang diukur dalam serum. Sedangkan petanda resorpsi tulang antara lain, *Pyridinoline* (Pyd) dan *Deoxypyridinoline* (Dpd) *Crosslinks*, Hidroksiprolin yang diukur dalam urin. Untuk pemantauan terapi osteoporosis, dapat dilakukan pemeriksaan antara lain Pyd, Dpd *crosslink* ataupun osteokalsin.^{1,2,8}

Petanda Biokimia Pembentukan Tulang

1. Alkali fosfatase tulang (Bone Alkaline Phosphatase = BAP)

Enzim BAP mempunyai 5 isoenzim yaitu tulang, hati, plasenta, usudan ginjal. Isoenzim BAP dihasilkan oleh osteoblast selama masa pembentukan tulang. Aktivitasnya meningkat sesuai dengan peningkatan aktivitas osteoblast. Pada osteoporosis dimana *turnover* tulang meningkat, kadar BAP juga meningkat. BAP merupakan indikator yang baik untuk aktivitas pembentukan tulang, dan dipakai untuk memantau terapi osteoporosis.^{1,2,8} Metoda pemeriksaan yang lazim adalah Elektroforesis dan ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) dan bahan pemeriksaan adalah serum. Immunoassay untuk alkali fosfatase tulang merupakan pemeriksaan yang mempunyai sensitifitas, spesifisitas dan presisi yang baik.^{2,8}

2. Osteokalsin (OC)

Merupakan protein nonkolagen, dibentuk oleh osteoblast selama proses mineralisasi matriks dan dapat mengikat kalsium. Pembentukannya sangat dipengaruhi oleh vitamin D dan K. Nama lain adalah *Bone Gla Protein (BGP)*. Aktivitas biologis osteokalsin sangat dipengaruhi oleh γ -*carboxyglutamic acid* (Gla). Pada proses resorpsi tulang, fragmen osteokalsin akan dilepas ke dalam sirkulasi. Yang terukur secara imunokimiawi adalah

campuran osteokalsin yang terkarboksilasi (aktif biologis) dan fragmen osteokalsin. Pada berbagai penyakit tulang komposisi keduanya dapat berubah baik secara kuantitatif maupun kualitatif. Osteokalsin serum dapat menggambarkan proses pembentukan maupun resorpsi atau *turn over* tulang. Metoda pengukuran osteokalsin antara lain RIA (*Radio Immuno Assay*), ELISA.^{1,2,8} Pemeriksaan osteokalsin serum dengan ELISA merupakan parameter spesifik untuk menentukan pembentukan tulang. Pada osteoporosis dimana *turnover* tulang meningkat, kadar osteokalsin akan meningkat, juga pada Hiperparatiroid, Hipertiroid.⁸ Osteokalsin juga diekskresi ke urin bila fungsi ginjal normal.^{1,2,8} Bila fungsi ginjal terganggu, kadar osteokalsin dapat meningkat palsu meskipun aktivitas pembentukan tulang tidak meningkat.² Karena urin dapat digunakan untuk mengukur kadar osteokalsin maka saliva yang merupakan cairan tubuh seperti urin, dapat digunakan sebagai bahan untuk mengukur kadar osteokalsin.

3. Prokolagen tipe I Propeptida

Propeptida kolagen ini terdapat dalam tulang, kulit dan jaringan lunak. Terdiri dari Propeptida C-terminal dan N-terminal dari Prokolagen tipe I. Kadarnya dalam serum dan urin sangat dipengaruhi oleh fungsi hati, tetapi tidak dipengaruhi oleh kecepatan filtrasi glomerulus ginjal. Hasil pemeriksaan immunoassay baik Propeptida C-terminal maupun N-terminal akan meningkat sesuai dengan peningkatan *turnover* kolagen misalnya kulit dan otot. Propeptida ini dipakai sebagai parameter untuk sintesis kolagen.^{1,2,9}

Petanda Biokimia Resorpsi Tulang

1. *Pyridinoline* (Pyd) dan *Deoxypyridinoline* (Dpd) *Crosslink*

Pyd dan Dpd *crosslink* mempunyai peranan menghubungkan molekul kolagen dengan fibril kolagen dan merupakan penguat mekanik tulang. Pyd dan Dpd dilepas ke dalam sirkulasi dan diekskresi ke urin dalam bentuk bebas ($\pm 40\%$) dan yang terikat dengan peptida ($\pm 60\%$). Ekskresi Pyd dan Dpd *crosslink* di urin merupakan

parameter yang baik untuk resorpsi tulang. Pada menopause meningkat sampai 50–100%.^{1,2,8,9} Pyd dan Dpd *crosslink* spesifik untuk kolagen tulang dewasa, terdapat khusus pada kolagen tulang (kolagen tipe-1) dan keduanya tidak dipengaruhi oleh diet.^{1,2,9} Metode mengukur Pyd dan Dpd *crosslink* antara lain HPLC (*High pressure liquid chromatography*) dan ELISA.^{1,2,8,10} Pemeriksaan Pyd dan Dpd *crosslink* di urin spesifik untuk tulang dan digunakan sebagai petanda resorpsi tulang serta memperkirakan risiko terjadinya patah tulang.^{2,8}

2. Hidroksiprolin

Terutama ditemukan dalam kolagen dan sekitar 50% kolagen fibrilar ini terdapat dalam tulang. Mengandung banyak asam amino hidroksiprolin dan hidroksisilin. Keduanya diekskresikan ke urin. Sebagai parameter resorpsi tulang atau *turnover* kolagen, kurang spesifik dan sensitif, karena 90–95% hidroksiprolin dimetabolisme di hati dan hanya sebagian kecil diekskresi di urin. Hidroksiprolin urin juga berasal dari jaringan lain seperti kulit dan jaringan lunak. Pengukuran hidroksiprolin dalam urin dilakukan dengan metoda kolorimetri atau HPLC.^{1,2,8}

Dari seluruh pemeriksaan petanda biokimia tulang diatas, berdasarkan penelitian yang menunjang hipotesa menunjukkan bahwa pemeriksaan secara simultan kadar osteokalsin dalam serum dan pyridinolin atau deoxypyridinoline *crosslink* urin merupakan pemeriksaan uji saring yang sangat baik untuk menentukan adanya gangguan keseimbangan tulang (*bone turnover*) pada saat menopause, atau tahap awal pasca menopause sehingga dapat membedakan adanya *slow loser* atau *fast loser*.^{1,2,8}

Johnson, menemukan adanya peningkatan tiga tanda klasik untuk osteoporosis yaitu kadar osteokalsin, deoxypyridinolin dan interleukin 6 dalam saliva domba tanpa ovarium dan peningkatan ini juga mirip dengan apa yang ditemukan dalam darah dan urin.³

Pembahasan

Sistemik osteoporosis merupakan “silent disease” bersifat progresif tanpa menimbulkan gejala, biasanya dihubungkan dengan kehilangan masa tulang serta meningkatnya resiko terjadinya oral dan sistemik *bone loss*. Hasil penelitian menunjukkan pada wanita menopause terjadi peningkatan yang tajam baik pada biomarker pembentukan maupun resorpsi tulang sekitar 30–100%, dan akan menurun kembali ke kadar premenopuse setelah pemberian terapi sulih hormon.^{11,12} Kadar biomarker tersebut konsentrasinya lebih tinggi pada keadaan *fast losers* dibandingkan *slow losers*. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Johansen et al, 1988 dan Slemenda et al, 1987 menunjukkan, osteokalsin serum merupakan satu biomarker terbaik yang menggambarkan adanya kehilangan masa tulang secara spontan pada tulang punggung wanita postmenopause yang tidak diterapi dan diikuti selama 2-4 tahun. Menurut Uebelhardt, et al 1991, dengan hanya menggunakan satu biomarker osteokalsin serum ataupun hidroksiprolin dan deoksipiridinolin urin dapat memprediksi 60% kehilangan masa tulang bagian proksimal lengan bawah pada awal postmenopause.¹² Banyak penelitian dilakukan pada wanita osteoporosis pasca menopause, menunjukkan kadar biomarker yang rata-rata tinggi baik petanda pembentukan maupun resorpsi.^{8,13} Dilaporkan bahwa segera setelah terjadi fraktur tulang panggul, petanda resorpsi meningkat tinggi dibandingkan petanda pembentukan dan ini menunjukkan ketidak seimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang.¹²

Manifestasi *oral bone loss* antara lain kehilangan gigi dan resorpsi *residual ridge* serta periodontitis. Meskipun hubungan antara periodontitis, resorpsi *residual ridge* dengan sistemik osteoporosis masih belum jelas, tetapi data menunjukkan bahwa pada wanita tua mempunyai resiko untuk terjadi osteoporosis dan *oral bone loss*. *Oral bone loss* merupakan penyebab morbiditas terbesar pada populasi aging.⁷

Meskipun belum ada data statistik yang pasti mengenai prevalensi resorpsi *residual ridge*, tetapi data menunjukkan bahwa setelah menopause, wanita akan kehilangan gigi lebih banyak dibandingkan pria, terutama karena adanya resiko terjadinya resorpsi *residual ridge*.¹⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Rodriquez et al menunjukkan bahwa galaktosil hidroksilisilisin dalam urin meningkat pada wanita tidak bergigi dan peningkatan ini sesuai dengan meningkatnya resorpsi tulang.¹⁵

Banyak wanita perimenopause dan postmenopause mengunjungi dokter gigi minimal 2-4 kali setahun. Osteoporosis diduga sebagai faktor resiko dan memperberat penyakit periodontal. Peran dokter gigi sangat diperlukan untuk meningkatkan pengetahuan mengenai osteoporosis serta faktor resikonya, sehingga dapat mengkonsulkan pasiennya ke dokter penyakit dalam atau ginekolog untuk diagnosis akhir dan perawatan jika diduga adanya sistemik *bone loss*. Ditemukannya peningkatan aktivitas osteokalsin, deoxypyridinium dan II 6 dalam saliva domba tanpa ovarium, dan peningkatannya sesuai dengan yang ada di darah dan urin sangat membantu pemeriksaan osteoporosis, karena pengambilan saliva sebagai cairan diagnostik lebih mudah dan tidak sakit.³ Osteokalsin dan deoxypyridinium merupakan biomarker osteoporosis untuk menilai tanda dini dan memantau terapi serta merupakan uji saring yang sangat baik untuk menentukan adanya gangguan keseimbangan tulang.^{1,2,8}

Kesimpulan

Osteoporosis banyak terjadi pada wanita pasca menopause yang merupakan penyakit metabolik tulang dan ditandai dengan menurunnya masa tulang dan mikrostruktur tulang. Osteoporosis diduga sebagai faktor resiko yang memperberat penyakit periodontal. Hubungan antara kehilangan masa tulang secara sistemik dengan derajat keparahan penyakit periodontal disebabkan menurunnya

densitas mineral tulang secara lokal sehingga akibatnya terjadi resorpsi tulang alveolar yang cepat.

Dengan berkembangnya ilmu dan teknologi, pemeriksaan biomarker untuk menentukan *turnover* tulang makin sensitif dan spesifik yang umumnya dilakukan pada darah dan urin serta dapat memperkirakan proses resorpsi dan pembentukan tulang. Petanda pembentuk tulang misalnya pemeriksaan fosfatase alkali tulang, osteokalsin dan Prokolagen tipe I Propeptida dalam serum. Sedangkan petanda resorpsi tulang antara lain Pyd dan Dpd crosslinks dan Hidroksiprolin dalam urin. Kedua petanda biokimia baik pembentukan dan resorpsi, penting untuk melihat *turn over* tulang yang mana lebih dulu akan tampak sebelum pemeriksaan densitas tulang jelas terlihat.

Saliva sebagai cairan diagnostik dapat memberikan gambaran kesehatan tubuh bila terjadi kelainan atau penyakit sistemik misalnya osteoporosis. Dari penelitian menunjukkan adanya peningkatan kadar osteokalsin, deoxypyridinium dan II 6 dalam saliva domba tanpa ovarium dan peningkatannya mirip dengan apa yang ditemukan dalam darah dan urin. Diharapkan dalam 5 tahun mendatang pemeriksaan saliva untuk osteoporosis telah tersedia. Suatu hari kelak, mungkin pemeriksaan ini sudah dapat dilakukan sendiri di rumah seperti pada test kehamilan.

Daftar Pustaka

1. Wijaya A. Parameter Biokimiawi untuk Ujisaring dan Pemantauan Osteoporosis *Jurnal Kimia Klinik Indonesia* 1996; 7 (Suplemen): 26-37
2. Widijanti A, Muchlisson S. Pemeriksaan Laboratorium Osteoporosis. *Medika* 2003; 4 (XXIX): 239-42
3. Mann D. A. Saliva Test May Diagnose Osteoporosis Earlier. Web MD Health; April 2, 2001. original article: [http:// my webmd.com](http://my.webmd.com).
4. Krejci CB. Osteoporosis and Periodontal Disease: Is There a Relationship? *Periodontal Abstract* 1996; 2 (44): 37-42

5. Hildebolt CF. Osteoporosis and oral bone loss. review article. *Journal of the International Association of Dentomaxillofacial Radiology* 1997. 1 (26): 3 - 6
6. Nishimura I, Hosokawa R, Atwood DA. The Knife-edge Tendency in Mandibular Residual Ridge in Women. *J Prosthet Dent* 1992. 67: 820 - 6
7. Marjorie K, Jeffcoat, et al Systemic Osteoporosis and Oral Bone Loss *JADA* 1993, Nov (124): 49-55
8. Garnero P, Delmas PD. Measurements of Biochemical Markers: Methods and Limitations. In *Principles of Bone Biology*. Eds. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA San Diego: Academic Press, 1996: 1277-89
9. Eyre DR, Koob TJ dan Van Ness KP. Quantitation of hydroxyproline crosslinks in collagen by high-performance liquid chromatography. *Anal. Biochem.* 137: 380-8
10. Vesper H. Comparison Study of Urinary Pyridinoline and Deoxypyridinoline Measurements in 13 US Laboratories. *Clinical Chemistry* 2001;47: 2029-11
11. Seibel MJ, Cosman F, Shen V, et al. Urinary hydroxyproline crosslinks of collagen as markers of bone resorption and estrogen efficacy in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Min. Res.* 1993. 8: 881-9
12. Seibel MJ, Pols HAP. Clinical Application of Biochemical Markers of Bone Metabolism. In *Principles of Bone Biology*. Eds. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. San Diego: Academic Press, 1996: 1299-300
13. Kushida K, Takahashi M, dan Kawana K, et al Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects, and osteoporosis patients. *J.Clin Endocrinol.* 1995. 80: 2447-50
14. Kribbs PJ, Chesnut Ch dan Ott SM, et al Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *J Prosthet Dent* 1989. 62: 703 -7
15. Rodriguez GP, Claus-Walker J, dan Reed G. A Study of osteoporosis as it relates to metabolic manifestations in edentulous women. *J Oral Implantol* 1992. 18 (4):379-2