



Pemanfaatan Alkaline Phosphatase sebagai Novel Biomarker Deteksi dalam Diagnosis Osteoporosis selama Pandemi COVID-19

Muhammad Abi Ghoffari Siregar^{1*}, Dyne Soraya Lathifah¹, Nafisya Maharani Anvi¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Kota Padang

*Correspondence: abisiregaar@gmail.com

ABSTRAK

Osteoporosis adalah kelainan tulang yang ditandai dengan berkurangnya kepadatan massa tulang sehingga tulang menjadi rapuh dan meningkatkan risiko patah tulang. Ini berkembang perlahan selama beberapa tahun dan seringkali hanya terdiagnosis ketika jatuh atau benturan tiba-tiba menyebabkan tulang patah (patah tulang). Angka kejadian osteoporosis selalu meningkat setiap tahunnya dan diperkirakan penderita osteoporosis di Indonesia akan meningkat menjadi 300 juta orang pada tahun 2050. Salah satu cara untuk mendiagnosis osteoporosis adalah melalui biomarker spesifik yang menandai pembentukan, resorpsi dan reulasi selama proses remodeling tulang. Berbagai biomarker sekarang tersedia untuk penilaian yang spesifik dan sensitif terhadap laju pembentukan tulang dan resorpsi tulang. Misalnya, biomarker pembentukan tulang adalah total alkaline phosphatase (ALP), bone-specific alkaline phosphatase (BALP), osteocalcin (OC), procollagen tipe 1 N-terminal propeptide (PINP) dan procollagen tipe 1 C-terminal propeptide (PICP). Selain itu, penurunan ALP total telah dibuktikan dengan pengobatan dengan alendronate dari 79,7 U/L menjadi 64,8 U/L. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk membahas pemanfaatan alkaline phosphatase sebagai biomarker deteksi baru dalam diagnosis osteoporosis selama pandemi COVID-19. Literatur berdasarkan pencarian jurnal yang terkait dengan topik seperti, PubMed, Science Direct, dan Google Scholar. Peneliti telah memperoleh dasar penyakit, mekanisme yang mendasari menjelaskan dan deteksi, melalui spesifikitas peneliti dapat melihat bagaimana itu mungkin efektif sebagai biomarker, dan perbandingan dapat mengungkapkan potensinya dan bagaimana perbandingannya dengan biomarker lain.

Kata kunci: Biomarker, Bone Turnover Markers, Osteoporosis, Remaja, Alkaline Phosphatase

ABSTRACT

Osteoporosis is a bone disorder characterized by reduced bone mass density so that bones become brittle and increase the risk of fractures. It develops slowly over several years and is often only diagnosed when a fall or sudden impact causes a bone to break (fracture). The incidence of osteoporosis always increase every year and it is estimated that patient with osteoporosis in Indonesia will increase to be 300 millions people in 2050. One of several ways to diagnose osteoporosis is through specific biomarkers that marked formation, resorption and reulation during bone remodeling processes. Various biomarkers are now available for specific and sensitive assessment of the rate for bone formation and bone resorption. For example, the bone formation biomarkers are total alkaline phosphatase (ALP), bone-specific alkaline phosphatase (BALP), osteocalcin (OC), procollagen type 1 N-terminal propeptide (PINP) and procollagen type 1 C-terminal propeptide (PICP). Moreover, the decrease of total ALP has been demonstrated with the treatment with alendronate from 79.7 U/L to 64.8 U/L. This literature review is aimed to discuss the utilization of alkaline phosphatase as a novel detection biomarker in the diagnosis of osteoporosis during the COVID-19 pandemic. The literature based on journal searching related to the topic such as, PubMed, Science Direct, and Google Scholar. Researcher have obtained the basis of the disease, the underlying mechanism explains and the detection, through the specificity researcher can see how it may be effective as a biomarker, and the comparison may reveal it's potential and how it compares to other biomarkers.

Keywords: Biomarker, Bone Turnover Markers, Osteoporosis, Young, Alkaline Phosphatase

PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan suatu kondisi dimana tulang menjadi tipis dan kehilangan kekuatannya, seiring dengan berkurangnya densitas dan kualitas dari tulang tersebut. Kondisi ini dapat menyebabkan tulang rapuh dan mudah patah sehingga akan mengganggu kegiatan sehari-hari. Osteoporosis terjadi pada 1 dari 3 perempuan dan 1 dari 5 laki-laki di atas umur 50 tahun di seluruh dunia. Insidensi osteoporosis meningkat seiring bertambahnya usia.(1) Penelitian yang dilakukan oleh Puslitbang Gizi Kementerian Kesehatan RI dan sebuah perusahaan nutrisi menunjukkan angka osteopenia atau pengeroposan tulang sebesar 41.7% dan prevalensi osteoporosis sebesar 10.3%.(2)

Sekitar 50% pasien dengan satu patah tulang akibat osteoporosis akan meningkatkan risiko untuk mengalami patah tulang lainnya. Tingkat mortalitas setelah 5 tahun adalah sekitar 20%. Oleh karena itu, penting untuk mendiagnosis dini tentang osteoporosis agar penderita osteoporosis bisa mendapat tatalaksana yang tepat serta tingkat mortalitas osteoporosis dapat diturunkan.(2) Untuk diagnosis osteoporosis dapat digunakan penanda spektrum biomarker, seperti Bone Mineral Density (BMD). Namun kita juga dapat mendiagnosis osteoporosis dengan melihat biomarker untuk remodeling tulang, yaitu Bone Turnover Markers (BTMs). Bone turnover markers (BTMs) adalah serangkaian protein atau biomarker turunan protein yang dilepaskan selama remodeling tulang oleh osteoblas atau osteoklas. Kadar BTM bisa menjadi informasi prognostik tentang risiko patah tulang dan menunjang pemeriksaan radiografi tulang.(3) Penelitian cross-sectional yang dilakukan di Rumah Sakit Syaikh Zayed, Lahore pada tahun 2014-2015 menunjukkan

peningkatan kadar alkaline phosphatase tulang pada pasien osteoporosis dibandingkan dengan normal, dan kadar yang tinggi ini mungkin terkait dengan prevalensi fraktur vertebrae. Kadar alkaline phosphatase yang lebih tinggi menunjukkan ketidakseimbangan antara aktivitas osteoblas dan osteoklas yang menggeser keseimbangan ke arah peningkatan aktivitas osteoklas pada pasien osteopenia, yang akhirnya meningkatkan kadar alkaline phosphatase dalam serum.(4) Pada tinjauan literatur ini akan membahas beberapa biomarker Bone Turnover Markers sebagai modalitas diagnosis osteoporosis di populasi muda. Maka dari itu, judul yang sesuai dengan latar belakang artikel ini adalah “Pemanfaatan Alkaline Phosphatase sebagai Novel Biomarker Deteksi dalam Diagnosis Osteoporosis selama Pandemi COVID-19” yang diharapkan menjadi solusi atas permasalahan-permasalahan yang masih terjadi pada pasien osteoporosis dalam beberapa tahun terakhir.

METODE

Tinjauan pustaka ini dibuat dengan cara mencari, menganalisis, dan mensitasi jurnal menggunakan search engine seperti Google Scholar, PubMed, dan Scencedirect. Kata kunci yang digunakan meliputi biomarker, Bone Turnover Markers (BTMs), Osteoporosis (OP), remaja, Alkaline Phosphatase (ALP). Dari hasil pencarian, didapatkan 17 jurnal sebagai referensi dalam tinjauan pustaka ini.

PEMBAHASAN

Patogenesis Osteoporosis

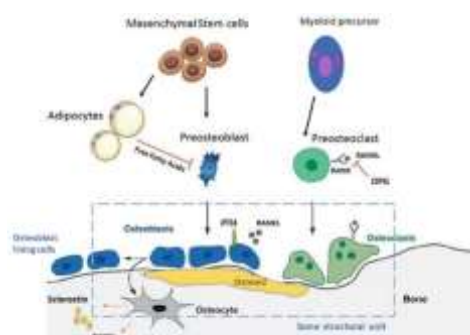
Osteoporosis adalah penyakit sistemik tulang dengan karakteristik massa tulang yang rendah karena kerusakan mikro arsitektur jaringan tulang. Hal ini menyebabkan penurunan kekuatan tulang dan peningkatan kerapuhan tulang.(5) Osteoporosis ini sering ditemukan pada

orang lanjut usia. Namun, osteoporosis memiliki beberapa factor risiko lain, seperti jenis kelamin, lifestyle (konsumsi alkohol, merokok, kurang olahraga), imobilisasi, obat-obatan, gangguan nutrisi, gangguan hematopoietic dan BMI rendah.(6,7)

Pada proses remodeling, tulang secara kontinyu mengalami resorpsi dan pembentukan. Sel-sel tulang seperti osteoklas, osteoblas, dan osteosit berperan langsung dalam mekanisme remodeling tulang. Osteoblas bertanggung jawab untuk pembentukan tulang, sedangkan osteoklas berperan dalam resorpsi tulang dan mensekresikan kalsium ke dalam darah.(7)

Saat dipicu, osteoblas dan osteoklas akan mensintesis dan mensekresikan receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), bagian dari tumor necrosis factor (TNF), yang akan berikatan dengan reseptor RANKL pada osteoklas dan preosteoklas. Sehingga terjadi pematangan dari preosteoklas menjadi osteoklas. Osteoklas yang aktif akan mulai proses resorpsi tulang. Saat osteoklas melekat di permukaan tulang, osteoklas akan mendegradasi matriks organik tulang dan asam (misalnya, asam klorida) untuk melarutkan mineral tulang.(8)

Saat resorpsi tulang sudah selesai, satu lapis osteoblas akan menutupi permukaan yang baru diresorpsi dan menyimpan lapisan matriks kolagen tulang baru, disebut cement line. Beberapa osteoblas akan menyusup ke matriks tulang baru dan menjadi osteosit.(8)



Gambar 1. Proses bone remodeling

Jika resorpsi tulang oleh osteoklas terjadi berlebihan dapat mengakibatkan ketidakseimbangan dalam proses remodeling tulang. Ketidakseimbangan ini akan berujung kepada osteoporosis.(7)

Alkaline Photopospate Terhadap Osteoporosis pada Remaja

Selama pandemi COVID-19, remaja dan anak-anak menggunakan waktunya untuk kegiatan di dalam rumah dan cenderung menetap memberikan pengaruh kekuatan terhadap otot dan tulang mereka. Tidak hanya itu, efek langsung dan tidak langsung dari infeksi COVID-19 pada beberapa organ juga terjadi, termasuk muskuloskeletal.(9) Remaja memiliki beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya kerusakan tulang terutama osteoporosis, meliputi kualitas tulang, karakteristik antropometri, umur, dan asupan kalsium. Perbedaan jenis kelamin juga memberikan dampak terhadap masing-masing individu remaja.(10)

Dalam masa pertumbuhan, enzim sitokrom P450 CYP19A1 (aromatase) yang mengkatalisis konversi androgen menjadi estrogen dapat menurunkan kadar estrogen pada wanita sehingga menambah faktor risiko osteoporosis.(11) Sebaliknya, Alkaline Phosphatase (ALP) pada remaja diregulasi dalam matriks tulang selama diferensiasi dan mineralisasi osteogenik.(12) Sel osteogenik akan memanggil sel adiposit di dalam sumsum tulang yang akan melepaskan molekul yang mengontrol proliferasi, diferensiasi, kelangsungan hidup, dan fungsi sel osteogenik itu sendiri.(13)

Bone Turnover Markers: Alkaline Phosphatase

Bone Turnover Markers (BTM) adalah biomarker urin dan darah noninvasif yang secara dinamis digunakan untuk mengevaluasi proses remodeling tulang.

BTM dapat digunakan untuk meningkatkan kecurigaan klinis terhadap penyebab osteoporosis sekunder. N-terminal propeptide of type I collagen (PINP) adalah standar untuk biomarker pembentukan tulang, sedangkan C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) adalah standar biomarker yang direkomendasikan untuk resorpsi tulang.(14)

Selain dua biomarker di atas terdapat berbagai jenis BTM lainnya, salah satunya adalah bone-alkaline phosphatase. Bone-alkaline phosphatase tergolong kepada biomarker pembentukan tulang.(14) Serum bone-alkaline phosphatase telah diterapkan secara rutin untuk diagnosis. Peningkatan enzim alkaline phosphatase berkaitan dengan adanya kelainan pada tulang, liver, dan penyakit lainnya.(15)

Peningkatan ALP menunjukkan bahwa adanya pembentukan tulang aktif yang terjadi karena ALP adalah hasil produk sampingan dari aktivitas osteoblas.(15) Bone-alkaline phosphatase

Tabel 1. Biomarker Osteoporosis yang Berkorelasi dengan Serum Pentraxin PTX3⁽¹⁷⁾

No.	Biomarker	OP (n=32)	CTRLs (n=25)	T Test (Mann-Whitney test)
1.	Calcium (mg/dl)	8.99 ± 0.44	9.27 ± 0.61	OP vs CTRL ns (P = 0.186)
2.	Phosphorus (mg/dl)	3.07 ± 0.68	3.27 ± 0.69	OP vs CTRL ns (P = 0.419)
3.	PTH (pg/ml)	122.38 ± 91.34	58.57 ± 24.22	OP vs CTRL ** (P = 0.026)
4.	25-(OH)-Vit D (ng/ml)	OP vs CTRL ns (P = 0.275)	24.81 ± 15.58	OP vs CTRL * (P = 0.013)
5.	ALP (U/l)	80.52 ± 20.79	72.33 ± 12.49	OP vs CTRL ns (P = 0.275)

tidak menunjukkan perubahan signifikan pada respons irama sirkadian, setelah makan, atau dengan perubahan fungsi ginjal. Sampel pun memiliki waktu paruh yang panjang sekitar 1-2 hari.(16)

Bone-alkaline phosphatase lebih banyak tersedia dibandingkan PINP dan lebih stabil saat uji laboratorium. Ini dapat digunakan dalam situasi terdapat fibrosis aktif yang meningkatkan kadar PINP.(14)

Biomarker Osteoporosis yang Berkorelasi dengan Serum Pentraxin PTX3

Alkaline Phosphatase menjadi biomarker pembentukan tulang yang cukup terkenal di kalangan BTMs. Dalam sebuah artikel yang memakai metode T test (Mann-Whitney test) menyebutkan bahwa kadar Alkaline Phosphatase (ALP) memiliki kadar yang efektif dan positif berkorelasi dengan Pentraxin PTX3. Dalam artikel ini, karakteristik yang diambil adalah usia, jenis kelamin, tinggi badan, berat badan, kebiasaan makan, merokok, asupan alkohol, riwayat klinis pribadi dan keluarga. Karakteristik ini akan dicocokkan dengan biomarker yang sudah dimasukkan serum Pentraxin PTX3.(17)

Jika diperhatikan kembali karakteristik di atas, maka besar hubungannya dengan kebiasaan yang terjadi pada remaja di saat pandemi COVID-19. Implikasinya sangat mempengaruhi bagaimana kerapuhan tulang itu bisa terjadi dan pada akhirnya menyebabkan osteoporosis.(17) Tabel mengenai ALP berkorelasi dengan karakteristik demografi dan riwayat klinis penderita Osteoporosis yang terkandung serum Pentraxin PTX3 disajikan sebagai berikut.

KESIMPULAN

Osteoporosis merupakan suatu kondisi dimana tulang menjadi tipis dan kehilangan kekuatannya, seiring dengan berkurangnya densitas dan kualitas dari tulang tersebut. BTM

adalah biomarker yang paling sering digunakan untuk mendeteksi osteoporosis. BTM dan Pentraxin PTX3 digunakan untuk deteksi osteoporosis karena kadar kedua serum biomarker ini paling positif diantara biomarker lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Foundation IO. About Osteoporosis | International Osteoporosis Foundation. Iof2021;
2. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi Osteoporosis di Indonesia. 2020;2020;1–12.
3. Matthew, B. Greenblatt, Joy N. Tsai MNW. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. HHS Public Access 2017;176(5):139–48.
4. Tariq S, Tariq S, Lone KP, Khaliq S. Alkaline phosphatase is a predictor of Bone Mineral Density in postmenopausal females. Pakistan J Med Sci 2019;35(3):749–53.
5. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet 2019;393(10169):364–76.
6. Saffhira Putri Ananda N, Husnah H, Rahman S. The correlation between body mass index and the risk of osteoporosis in Acehese adult females in Zainoel Abidin General Hospital. World Nutr J 2021;5(1):113.
7. Noh JY, Yang Y, Jung H. Molecular mechanisms and emerging therapeutics for osteoporosis. Int J Mol Sci 2020;21(20):1–22.
8. Al Saedi A, Stupka N, Duque G. Pathogenesis of Osteoporosis. Handb Exp Pharmacol 2020;262:353–67.
9. Disser NP, Micheli AJ De, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, et al. Orthopaedic forum. 2020;1197–204.
10. Meyer U, Ernst D, Zahner L, Schindler C, Puder JJ, Kraenzlin M, et al. 3-Year Follow-Up Results of Bone Mineral Content and Density After a School-Based Physical Activity Randomized Intervention Trial. Bone 2013;55(1):16–22.
11. Liu M, Goss PE, Ingle JN, Kubo M, Furukawa Y, Batzler A, et al. Aromatase inhibitor-associated bone fractures: A case-cohort GWAS and functional genomics. Mol Endocrinol 2014;28(10):1740–51.
12. Li W, Zhang S, Liu J, Liu Y, Liang Q. Vitamin K2 stimulates MC3T3-E1 osteoblast differentiation and mineralization through autophagy induction. Mol Med Rep 2019;49(5):3676–84.
13. Marie PJ, Cohen-Solal M. The Expanding Life and Functions of Osteogenic Cells: From Simple Bone-Making Cells to Multifunctional Cells and Beyond. J Bone Miner Res 2018;33(2):199–210.
14. Jain S. Role of Bone Turnover Markers in Osteoporosis Therapy. Endocrinol Metab Clin North Am 2021;50(2):223–37.
15. Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: An overview. Indian J Clin Biochem 2014;29(3):269–78.
16. Jain S, Camacho P. Use of bone turnover markers in the management of osteoporosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2018;25(6):366–72.
17. Visconti VV, Greggi C, Fittipaldi S, Casamassima D, Tallarico M, Romano F, et al. Correction to: The long pentraxin PTX3: a novel serum marker to improve the prediction of osteoporosis and osteoarthritis bonerelated phenotypes (Journal of Orthopaedic Surgery and Research, (2021), 16, 1, (288), 10.1186/s13018-021-02440-3). J Orthop Surg Res 2021;16(1):1–7.