

ANALISIS SURVIVAL PENINGKATAN DENSITAS MINERAL TULANG PASIEN PEREMPUAN YANG MENDERITA OSTEOPOROSIS PRIMER DENGAN TERAPI SESUAI TATA LAKSANA KLINIK MTIE (MAKMAL TERPADU IMMUNOENDOKRINOLOGI)

Halimah¹, Tri Riana Lestari², Sri Mulyani¹

ABSTRAK

Background: Life expectancy in Indonesia was increasing every year as impact of access to health services. On 2004, number of elderly people is 16.5 million, 52.6% is female. The most health problem facing by female elderly was osteoporosis that it proved by incidence of osteoporosis among female was higher than male. In fact of that one out of three female tends to have osteoporosis; meanwhile the incidence among male is one out of seven. The objective of this study was to know the length of time for bone development in order to increase the mineral bone density up to 1.5% and 3 percentages in three measurement locations (lumbal, femur, radius). **Method:** The study has probed as well as the influence factors of bone growth among the osteoporosis patients who were examined their bone at Klinik Makmal Terpadu Imunoendokrinologi FK UI. This is a longitudinal study with scope in clinical area which include the secondary data analysis form medical record data. The total sample was 52 osteoporosis patients. Analysis survival application is performed for data analysis by using variable time and event from January 2004 to December 2007. The analysis in this study is univariate, bivariate, Kaplan-Meier method, and multivariate with double regresi cox. The factors related with time of remodeling bone were medication standard operating procedure (SOP), and body mass index (BMI). **Results:** Medication SOP in Klinik Makmal has faster time of remodeling bone and significant result comparing with SOP in other polyclinic; on lumbal (event 1.5% and 3%), and femur (event 1.5%). Patiens with BMI < 25 has faster time remodeling bone than patiens with BMI > 25 on femur 1.5%. Contraception group and patient's age have not enough provided the different time of remodeling bone in those measurement. SOP hazard ratio on lumbal was 3.359, it means patient who receives therapy in Klinik Makmal has 3.36 times chance to have lumbal remodeling bone up to 1.5%. Meanwhile, medication SOP hazard ratio on femur event was 1.5% is 2.182, means patient who receives medication SOP in Klinik Makmal has chance 2.18 times to have femur bone development 1.5% (Radius bone are medication SOP and contraception on development 3%, and SOP and age on development 1.5%). However, multivariate result does not show statistic significant on radius bone.

Key words: the mineral bone density, osteoporosis, MTIE

PENDAHULUAN

Saat ini angka harapan hidup di Indonesia adalah 67 tahun untuk laki-laki dan 71 tahun untuk perempuan. Memasuki dekade 1990, struktur umur penduduk masih pada penduduk 'muda' yang pada piramida penduduknya mempunyai alas yang relatif lebar, pada tahun 2000 piramida telah berubah karena kelompok umur tua secara umum makin melebar sehingga dari struktur 'muda' (1990) menjadi struktur

'tua'. Penjelasan di atas berdasarkan hasil survei sosial ekonomi nasional yang menunjukkan bahwa proporsi penduduk lanjut usia (lansia) Indonesia telah mencapai 7 persen atau lebih dari total jumlah penduduk. (Susenas, 2004).

Pergeseran ini menuntut perubahan dalam strategi pelayanan kesehatan. Dengan kata lain, perhatian dan prioritas kini juga ditujukan pada penyakit usia dewasa dan lansia. Tahun 2000 Indonesia menempati

¹ Politeknik Kesehatan Bengkulu

² Politeknik Kesehatan Jakarta I

Korespondensi: E-mail: tririanalestari@yahoo.com

urutan ke-4 dunia sebagai negara yang mempunyai penduduk lanjut usia paling banyak setelah Cina, India, dan Amerika Serikat karena jumlah lansia telah mencapai 15,2 juta jiwa dari total populasi (PKBI 2001). Tahun 2004, jumlah lansia telah mencapai 16,5 juta jiwa, 52,6 persen adalah perempuan. Kontribusi penduduk perempuan dalam populasi penduduk lansia yang lebih tinggi, didukung oleh kenyataan bahwa penduduk perempuan mempunyai angka harapan hidup yang lebih panjang dari pada laki-laki (Susenas, 2004). Namun, pada tahun 2020 proporsinya diproyeksikan akan mencapai 28,8 juta jiwa atau 11,3 persen (Heri LMC, 2005).

Masalah kesehatan yang paling banyak dihadapi oleh kelompok lansia perempuan adalah osteoporosis. Insidens (angka kejadian) osteoporosis pada perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Satu dari tiga perempuan mempunyai kecenderungan terkena osteoporosis, sedangkan pada laki-laki insidensnya lebih kecil, yaitu 1 dari 7 laki-laki. Osteoporosis biasanya menjangkiti sebagian besar perempuan pascamenopause (Depkes, 2004). Pada usia di atas 45 tahun, percepatan proses osteoporosis pada perempuan 80% (Depkes, 2004).

Berdasarkan hasil analisis data risiko osteoporosis pada tahun 2005 yang telah dilakukan oleh Pusat Penelitian dan Pengembangan (Puslitbang) Gizi dan Makanan Depkes yang bekerja sama dengan salah satu perusahaan nutrisi di 16 wilayah Indonesia, telah terjadi prevalensi osteopenia (osteoporosis dini) di Indonesia sebesar 41,7 persen. Data ini berarti bahwa dua dari lima penduduk Indonesia memiliki risiko untuk terkena osteoporosis. Angka ini lebih tinggi dari prevalensi dunia, yaitu satu dari tiga orang berisiko osteoporosis (Depkes, 2007). Jika dibandingkan dengan Belanda, kecenderungan osteoporosis di Indonesia 6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan Belanda (Depkes, 2004).

Osteoporosis atau keropos tulang adalah kondisi tulang menjadi tipis, rapuh, keropos dan mudah patah sebagai akibat berkurangnya massa tulang karena bertambahnya usia. Keberadaan penyakit ini sering tidak disadari dan ditemukan secara tidak sengaja (kebetulan) misalnya, saat mengangkat beban yang berat. Oleh karena itu, osteoporosis sering disebut sebagai “*silent epidemic disease*” karena menyerang secara diam-diam tidak menimbulkan gejala nyata sampai pasien mengalami patah tulang dan gambaran

radiologis baru jelas bila penurunan densitas mineral tulang lebih dari 30% (Depkes, 2007).

Penyebab osteoporosis bersifat multifaktoral, seperti gaya hidup tidak sehat dan tidak berolahraga secara rutin, serta pengetahuan pencegahan osteoporosis yang kurang. Hal ini terjadi salah satunya disebabkan oleh konsumsi kalsium pada masyarakat Indonesia masih rendah (Rachman, 2006).

Komplikasi dari penderita osteoporosis adalah patah tulang yang akan menimbulkan rasa nyeri, gangguan fungsi, dan menyebabkan kecacatan serta kerugian moril maupun materiil karena biaya pengobatan yang mahal apalagi bila dibutuhkan tindakan bedah. Penderita osteoporosis akan berisiko untuk terjadi patah tulang yaitu 1 dari 3–4 penderita osteoporosis (Rachman, 2006). Cara yang paling tepat untuk mencegah osteoporosis adalah melalui upaya pencegahan sedini mungkin dengan membudayakan perilaku hidup sehat yang intinya mengkonsumsi makanan dengan gizi seimbang dan memenuhi kebutuhan nutrisi dengan unsur kaya serat, rendah lemak, dan kaya kalsium (1.000–1.200 mg kalsium per hari), berolahraga secara teratur, tidak merokok, dan tidak mengkonsumsi alkohol (Depkes, 2004).

Unit pelaksana teknis Makmal Terpadu Imunoendokrinologi FK UI dan Poliklinik Yasmin telah memberikan pelayanan pemeriksaan dan pengobatan pasien dengan penyakit yang disebabkan gangguan produksi hormon salah satunya osteoporosis. Klinik Makmal merupakan klinik yang pertama kali melayani pemeriksaan osteoporosis dengan alat DEXA di Indonesia yaitu pada tahun 1995. Berbagai terapi yang telah diberikan pada pasien osteoporosis untuk meningkatkan densitas mineral tulangnya. Adapun pengobatan yang diberikan antara lain terapi hormon pengganti, bifosfonat, kalsium dan vitamin D dan olahraga khusus pasien osteoporosis yang mana terapi diberikan disesuaikan dengan kondisi pasien.

Penelitian ini bertujuan adalah untuk membuktikan *standar operating prosedur* pengobatan penyakit osteoporosis di klinik MTIE FK UI dapat meningkatkan persentase densitas mineral tulang. Faktor-faktor yang diuji adalah *Standar Operating Prosedur* (SOP), IMT, kontrasepsi dan usia, pada pasien perempuan yang menderita osteoporosis primer terhadap waktu yang dibutuhkan untuk meningkatkan densitas mineral tulang 1,5 persen dan 3 persen pada tiga lokasi pengukuran (*lumbal, femur, radius*).

METODE

Studi ini merupakan panel studi dengan desain *longitudinal* menggunakan data pasien Klinik Makmal Terpadu Imunoendokrinologi dari catatan medis. Data tersebut merupakan data yang terkumpul dengan pemeriksaan berulang pada data pasien yang bersifat *longitudinal*. Studi ini menggunakan beberapa nilai yang ada pada catatan medis dari Januari 2004–Desember 2007.

Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus untuk analisa *survival* berdasarkan David Machin 1997, waktu *median survival* ini ditentukan sendiri oleh peneliti dengan pertimbangan belum ditemukan penelitian sebelumnya tentang *survival remodeling* tulang. Dalam penelitian ini diharapkan *remodeling* tulang lebih cepat yaitu 6 bulan dengan alasan bahwa sel *osteoblast* bekerja membentuk sel-sel tulang baru membutuhkan waktu selama 3–4 bulan. Jadi diharapkan dalam waktu 6 bulan sel-sel tulang baru telah terbentuk. Dari buku David Machin, maka diperoleh:

M1 = waktu tengah (*median survival*) kelompok 1 (kontrol) adalah 12 bulan

M2 = waktu tengah (*median survival*) kelompok 2 (uji) adalah 6 bulan

Maka *Hazard Ratio* (HR) = $M1/M2 = 12/6 = 2$

$\alpha = 0,050$ (tingkat kemaknaan), $1-\beta = 0,80$ (power/kekuatan uji)

maka diperoleh nilai $e = 26 \Rightarrow E = 2 \times e = 2 \times 26 = 52$

Jadi total jumlah sampel minimal 52 responden/pasien.

Yang menjadi kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah:

1. Pasien perempuan yang datang pertama kali memeriksakan tulangnya pada Januari 2004 hingga Desember 2007 pada klinik Makmal
2. Yang didiagnosa osteoporosis pada salah satu tulang, yaitu pada *lumbal* atau *femur* atau *radius* dengan nilai T-scor $\leq -2,5$
3. Mempunyai nilai DMT pada ketiga lokasi pemeriksaan
4. Minimal 2 kali memeriksakan tulang dengan DEXA
5. Tidak menderita penyakit ginjal, asma, diabetes dan hypertyroid

6. Tidak meminum obat-obat seperti: *glukokortikoid*, obat *antiepilepsy*, *tiroksin*, *hidrokortison*, antikoagulan seperti *heparin* dan *warfarin*.

Kriteria eksklusi adalah:

1. Tidak mempunyai nilai T-scor $\leq -2,5$ pada salah satu lokasi pemeriksaan
2. Tidak mempunyai nilai DMT pada salah satu tulang atau data tidak lengkap
3. Hanya 1 kali melakukan pemeriksaan pada tulang dengan DEXA.

Data dikumpulkan dari catatan medis pasien yaitu usia, berat badan, tinggi badan, penggunaan alat kontrasepsi dan tanggal pengukuran. Hasil pengukuran DMT dengan DEXA menggunakan nilai persentase pada pengukuran pertama dan pengukuran pada kedatangan selanjutnya. Sebagai *event* (1,5% dan 3%) menggunakan nilai persentase, yaitu selisih persentase pengukuran yang kedua atau ketiga atau keempat dengan persentase pengukuran yang pertama pada tulang belakang (*lumbal*), tulang pinggul (*femur neck*), dan tulang tangan (*radius*). Untuk menegaskan hasil penelitian ini maka dilakukan pendekatan secara kualitatif. Pendekatan secara kualitatif bertujuan untuk melengkapi dan menggali informasi terhadap pasien tentang kegiatan pasien untuk meningkatkan DMT tulangnya seperti mengikuti senam osteoporosis dan kepatuhan pasien dalam meminum obat yang resepkan. Wawancara dilakukan dengan menghubungi pasien melalui telepon.

Data diolah dan dianalisa menggunakan program SPSS. Analisis data dilakukan dalam tiga tahap, yaitu analisis univariat, bivariat dengan metoda *Kaplan-Meier*, dan multivariat dengan menggunakan *regresi cox*. Studi ini bersifat *retrospektif* menggunakan catatan medis sebagai sumber data dengan pertimbangan etis yang mana semua subjek dalam catatan medis diperlukan secara *anonimous* dan aspek perizinan berasal dari instansi tempat data diperoleh, yaitu Klinik MTIE FK UI.

HASIL

Klinik Makmal Terpadu Imunoendokrinologi adalah suatu klinik yang merupakan unit pelaksana teknis Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Setelah data dikumpulkan dari rekam medis pasien osteoporosis di klinik MTIE FK UI Januari 2004

hingga Desember 2007, didapatkan data 52 pasien osteoporosis yang melakukan pemeriksaan densitas mineral tulang (DMT) minimal dua kali. Pasien yang datang ada yang hanya melakukan pemeriksaan DMT saja atau pasien rujukan dari klinik lain dan ada pasien yang datang memeriksakan DMT serta berobat sesuai *standar operating prosedur* (SOP) pengobatan pada dokter di klinik Makmal. Data yang terkumpul dilakukan analisa univariat, bivariat dan multivariat.

Pada tabel 1, terlihat bahwa dari total sampel proporsi pasien yang memeriksakan DMT dan yang mendapatkan pengobatan SOP klinik Makmal pada proporsi yang lebih besar yaitu 53,8% dibanding yang mendapat SOP poli lain. Pasien dengan IMT < 25 pada proporsi terbesar yaitu 84,6%, begitu juga pasien yang menggunakan kontrasepsi non hormonal dengan proporsi 86,5% dan pada kelompok usia pasien jumlahnya hampir berimbang.

Tabel 1. Distribusi karakteristik pasien berdasarkan SOP pengobatan, IMT, kontrasepsi, dan Usia pada pemeriksaan di MTIE FK UI Jakarta 2004–2007

Variabel		n	Persentase
SOP	Poli lain	24	46,2
	Makmal	28	53,8
IMT	IMT < 25	44	84,6
	IMT ≥ 25	8	15,4
Kontrasepsi	Non Hormon	45	86,5
	Hormon	7	13,5
Usia	≥ 66 tahun	19	36,5
	56–65 tahun	21	40,4
	≤ 55 tahun	12	23,1

Hubungan Faktor-faktor yang Memengaruhi Pertumbuhan Tulang

Analisis untuk mengetahui hubungan antara variabel *independent* dengan variabel *dependent*

menggunakan metoda *Kaplan-Meier*. Pengujian kemaknaan hubungan dilihat pada nilai uji *Log-rank* dengan derajat kemaknaan sebesar 5%. Distribusi pertumbuhan tulang pada ketiga lokasi pemeriksaan tulang berdasarkan pengobatan yang diberikan sesuai SOP klinik Makmal dan SOP poli lain pada kedua *event* dapat dilihat pada tabel 2.

Dari tabel 2, distribusi peningkatan DMT berdasarkan SOP pengobatan, terlihat DMT banyak dicapai pada pasien yang mendapat pengobatan sesuai SOP di klinik Makmal baik pada pertumbuhan 1,5% maupun pada 3%. Lebih dari setengah pasien (57,1%) DMTnya berhasil mencapai *event* 1,5% pada tulang belakang. Namun bila dibandingkan pada pasien yang melakukan pengobatan pada SOP poli lain sedikit pasien yang mencapai *event* 1,5% dan 3% pada poli lain. Begitu juga halnya pada tulang pinggul dan tulang tangan, banyak pasien yang mencapai pertumbuhan tulang pada 1,5% dan 3% yang mendapat pengobatan pada SOP klinik Makmal bila dibandingkan pasien yang berobat pada poli lain.

Tulang Belakang (Lumbal)

Hasil analisis bivariat pada tulang belakang pada *event* 1,5% dan 3% terlihat pada tabel 3. Variabel yang memberikan waktu peningkatan DMT lebih pendek pada variabel SOP yaitu waktu mediannya 12,9 bulan pada SOP Makmal dan berbeda bermakna pada waktu median SOP poli lain (Pvalue 0,005) pada *event* 1,5% dan Pvalue 0,061 pada *event* 3%. Namun variabel lainnya tidak memberikan waktu peningkatan DMT yang berbeda bermakna.

Tulang Pinggul (Femur)

Hasil analisis bivariat pada tulang pinggul pada *event* 1,5% dan 3% terlihat pada tabel 4. Variabel yang memberikan waktu peningkatan DMT lebih pendek pada variabel SOP dan IMT yaitu waktu mediannya 12,9 bulan pada SOP Makmal dan berbeda pada

Tabel 2. Distribusi Pertumbuhan Tulang Berdasarkan SOP pengobatan pada pemeriksaan di MIET FK UI Jakarta tahun 2004–2007

Variabel		Lumbal (n, %)		Femur (n, %)		Radius (n, %)	
		Sensor	Event	Sensor	Event	Sensor	Event
1,5%	Makmal	12 (42,9)	16 (57,1)	15 (53,6)	13 (46,4)	15 (55,6)	12 (44,4)
	Poli Lain	17 (70,8)	7 (29,2)	15 (62,5)	9 (37,5)	14 (58,3)	10 (41,7)
3%	Makmal	16 (57,1)	12 (42,9)	17 (60,7)	11 (39,3)	15 (55,6)	12 (44,4)
	Poli Lain	17 (70,8)	7 (29,2)	15 (62,5)	9 (37,5)	16 (66,7)	8 (33,3)

Tabel 3. Gambaran pertumbuhan tulang belakang pada pemeriksaan di MTIE FK UI Jakarta tahun 2004–2007

Variabel		Event 1,5%			Event 3%		
		Median Time survival (bulan)	HR	Pvalue log rank	Median Time survival (bulan)	HR	Pvalue log rank
SOP	Makmal	12,9	3,525	0,005	13,97	2,492	0,061
	Poli lain	20,9	-		20,9	-	
IMT	IMT ≥ 25	14,20	0,530	0,322	24,07	0,491	0,341
	IMT < 25	13,97	-		15,6	-	
Kontrasepsi	Hormon	12,9	1,141	0,833	15,6	0,735	0,681
	Non Hormon	14,2	-		17,2	-	
Usia	≥ 66 tahun	14,2	Reff	0,515	14,2	Reff	0,501
	56–65 tahun	13,97	0,580		20,9	0,533	
	≤ 55 tahun	17,2	0,733		17,2	0,774	

Tabel 4. Gambaran pertumbuhan tulang pinggul (*femur*) pada pemeriksaan di MTIE FK UI Jakarta tahun 2004–2007

Variabel		1,5%			3%		
		Median Time survival (bulan)	HR	Pvalue log rank	Median Time survival (bulan)	HR	Pvalue log rank
SOP	Makmal	12,93	2,323	0,060	12,93	1,966	0,149
	Poli lain	24,1	-		24,07	-	
IMT	IMT ≥ 25	24,07	0,212	0,095	24,1	0,234	0,124
	IMT < 25	13,80	-		13,97	-	
Kontrasepsi	Hormon	12,93	1,018	0,978	12,93	1,110	0,868
	Non Hormon	13,97	-		15,67	-	
Usia	≥ 66 tahun	9,07	Reff	0,363	24,1	Reff	0,525
	56–65 tahun	13,97	0,496		13,97	0,557	
	≤ 55 tahun	13,47	0,823		15,67	0,783	

waktu median (24,1 bulan) SOP poli lain (Pvalue 0,06) pada event 1,5% dan Pvalue 0,149 pada event 3%. Begitu juga pada kelompok IMT memberikan waktu peningkatan DMT yang berbeda yaitu dengan waktu median 13,8 bulan pada IMT < 25 pada event 1,5% (Pvalue 0,095) dan Pvalue 0,124 pada event 3%. Namun variabel lainnya tidak memberikan waktu peningkatan DMT yang berbeda bermakna.

Tulang Tangan (*Radius*)

Hasil analisis bivariat pada tulang tangan pada event 1,5% dan 3% terlihat pada tabel 5. Terlihat dari tabel tidak ada perbedaan waktu peningkatan DMT pada masing-masing kelompok variabel independen. Hal ini sesuai dari hasil statistik variabel lainnya tidak memberikan waktu peningkatan DMT yang berbeda bermakna.

Analisis Faktor yang Memengaruhi Peningkatan DMT

Setelah dilakukan analisis multivariat maka diperoleh model akhir pada masing-masing lokasi pengukuran tulang dan pada masing-masing event yaitu 1,5% dan 3%, yaitu:

Tulang Belakang (*Lumbal*)

Pada tulang belakang pada event 1,5% dan 3% (tabel 6), faktor yang berpengaruh terhadap waktu peningkatan DMT adalah variabel SOP dan IMT. Secara keseluruhan model pada event 1,5% bermakna (Pvalue 0,019) dengan hazard ratio 3,4. Hal ini berarti bahwa pasien yang mendapatkan pengobatan pada SOP di klinik Makmal akan mempunyai peluang 3,4 kali lebih cepat mencapai event 1,5% dibandingkan pasien pada SOP poli lain. Tetapi pada event 3% model ini tidak bermakna (Pvalue 0,145).

Tabel 5. Gambaran pertumbuhan tulang tangan (*radius*) pada pemeriksaan di MTIE FK UI Jakarta tahun 2004–2007

Variabel		1,5%			3%		
		Median Time survival (bulan)	HR	Pvalue log rank	Median Time survival (bulan)	HR	Pvalue log rank
SOP	Makmal	14,20	1,660	0,249	19,17	1,405	0,455
	Poli lain	18,60	-		20,90	-	
IMT	IMT ≥ 25	12,10	0,963	0,944	14,20	0,803	0,704
	IMT < 25	19,17	-		19,17	-	
Kontrasepsi	Hormon	18,60	1,362	0,627	18,60	1,980	0,289
	Non Hormon	19,17	-		20,90	-	
Usia	≥ 66 tahun	14,20	Reff	0,522	21,90	Reff	0,611
	56–65 tahun	18,60	0,791		18,60	1,566	
	≤ 55 tahun	19,17	0,487		19,17	1,004	

Tabel 6. Faktor yang berpengaruh terhadap pertumbuhan tulang belakang pada pemeriksaan di MTIE FK UI Jakarta 2004–2007

Event	Variabel	B	Hazard Ratio	Pvalue	95% CI	Pvalue (GOF)
1,5%	SOP	1,212	3,359	0,014	1,281–8,807	0,019
	IMT	-0,295	0,744	0,646	0,211–2,621	
3%	SOP	0,845	2,328	0,099	0,854–6,343	0,145
	IMT	-0,483	0,617	0,531	0,136–2,793	

Tabel 7. Faktor yang berpengaruh terhadap pertumbuhan tulang pinggul pada pemeriksaan di MTIE FK UI Jakarta 2004–2007

Event	Variabel	B	Hazard Ratio	Pvalue	95% CI	Pvalue (GOF)
1,5%	SOP	0,780	2,182	0,091	0,882–5,402	0,056
	IMT	-1,465	0,231	0,154	0,031–1,734	
3%	SOP	0,613	1,847	0,199	0,724–4,712	0,131
	IMT	-1,382	0,251	0,180	0,033–1,896	

Tabel 8. Faktor yang berpengaruh terhadap pertumbuhan tulang tangan pada pemeriksaan di MTIE FK UI Jakarta 2004–2007

Event	Variabel	B	Hazard Ratio	Pvalue	95% CI	Pvalue (GOF)
1,5%	SOP Usia:	0,643	1,903	0,171	0,757–4,784	0,372
	≥ 66 tahun		-	0,417	-	
	56–65 tahun	-0,183	0,833	0,718	0,309–2,243	
	≤ 55 tahun	-0,862	0,422	0,195	0,115–1,553	
3%	SOP	0,347	1,415	0,449	0,576–3,476	0,428
	Kontrasepsi	0,694	2,002	0,293	0,549–7,302	

Tulang Pinggul (Femur)

Pada tulang pinggul pada *event* 1,5% dan 3%, faktor yang berpengaruh terhadap waktu peningkatan DMT adalah variabel SOP dan IMT. Secara keseluruhan model pada *event* 1,5% bermakna (Pvalue 0,056) dengan hazard ratio 2,2 yaitu 2,2 kali besarnya peluang pasien yang mendapatkan pengobatan pada SOP di klinik Makmal akan mencapai *event*

1,5% lebih cepat dibandingkan pasien pada SOP poli lain. Tetapi pada *event* 3% model ini tidak bermakna (Pvalue 0,131).

Tulang Tangan (Radius)

Pada tulang tangan (tabel 8) pada *event* 1,5% dan 3%, faktor yang berpengaruh terhadap waktu peningkatan DMT adalah variabel SOP dan usia. Secara keseluruhan model pada *event* 1,5% tidak

bermakna (Pvalue 0,372). Dan pada *event* 3% model ini juga tidak bermakna (Pvalue 0,428) yang mana faktor yang berpengaruh adalah SOP dan kontrasepsi.

PEMBAHASAN

Desain penelitian yang digunakan adalah kohort retrospektif pada data *longitudinal* yang terkumpul dengan pemeriksaan berulang, data dikumpulkan dari catatan rekam medis. Pada penelitian ini pasien diamati sejak pertama kali didiagnosa osteoporosis yang diketahui dari hasil pengukuran dengan alat DEXA hingga pemeriksaan selanjutnya sampai telah terjadi peningkatan densitas mineral tulang (*event*). Pasien yang masuk dalam subjek penelitian adalah pasien perempuan yang osteoporosis. Masa pengamatan dimulai Januari 2004 hingga Desember 2007.

Keterbatasan dalam pengumpulan data dari rekam medis adalah tidak semua data yang ada dapat digunakan sebagai variabel untuk analisa peningkatan densitas mineral tulang. Karena desain bersifat retrospektif sehingga variabel pengganggu tidak diketahui apakah dikontrol oleh dokter yang memberikan terapi.

Dalam penelitian ini murni mengambil data yang ada dalam catatan medis dan guna kelengkapan dalam mencari kebenaran, peneliti menghubungi beberapa pasien untuk di wawancarai mengenai aktivitas olahraga dan kepatuhan minum obat.

Pertumbuhan Densitas Mineral Tulang

Pada penelitian ini peningkatan densitas mineral tulang (DMT) dianalisa pada dua kejadian (*event*), yaitu 3% yang berdasarkan penetapan dari WHO bahwa pengobatan efektif jika terjadi perubahan DMT sebesar 3–6% (Susanti 2002), dan peningkatan DMT 1,5% yang ditentukan berdasarkan *cut off point* persentase DMT pasien yang diteliti.

Standar Operating Prosedur Pengobatan

Standar operating prosedur (SOP) pengobatan osteoporosis pada klinik Makmal merupakan satu paket pengobatan seperti pemberian obat-obatan, pemberian suplemen kalsium dan vitamin D dan senam beban osteoporosis yang diberikan pada pasien osteoporosis. Pasien yang mendapatkan SOP poli lain adalah pasien yang datang memeriksakan densitas mineral tulangnya pada klinik Makmal tetapi

tidak mendapatkan SOP pengobatan osteoporosisnya pada klinik Makmal.

Hasil penelitian berdasarkan SOP untuk pengobatan menunjukkan bahwa pasien osteoporosis pada pemeriksaan awal sebanyak 53,8% melakukan konsultasi pengobatannya pada klinik Makmal. Pada analisa bivariat kelompok SOP pengobatan pada DMT tulang 1,5% dan 3% memberikan perbedaan yang bermakna pada kedua *event* yaitu 0,005 pada 1,5% dan 0,06 pada *event* 3% pada tulang belakang. Pasien yang mendapatkan SOP pada klinik Makmal mempunyai waktu peningkatan DMT yang lebih cepat bila dibandingkan yang mendapatkan SOP pada poli lain. Begitu juga pada tulang pinggul, peningkatan densitas mineral tulang lebih cepat pada pasien yang mendapatkan SOP di klinik Makmal meskipun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna. Berbeda halnya pada tulang tangan, pada kelompok SOP pengobatan tidak ada perbedaan waktu peningkatan densitas mineral tulang pada kedua kelompok SOP baik pada *event* 1,5% maupun 3%. Berdasarkan penelitian ini terlihat bahwa SOP pengobatan osteoporosis klinik makmal sudah representatif. Dengan demikian SOP pengobatan tersebut dapat diterapkan pada rumah sakit-rumah sakit yang memberi pelayanan pengobatan osteoporosis.

Sesuai dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan di Indonesia, dengan berbagai macam terapi yang diberikan misalnya terapi gabungan dengan pemberian obat, beberapa obat + kalsium + senam beban dan obat + kalsitriol + kalsium + senam beban pada pasien osteoporosis pasca menopause yang diteliti oleh Rachman tahun 2002 dan 2004 menghasilkan peningkatan densitas mineral tulang yang beragam, yaitu 4,1 hingga 14,2% setelah satu tahun pengobatan (Rachman 2002, 2004). Berdasarkan penelitian ini klinik Makmal FK UI memberikan pengobatan pada pasien osteoporosis pada satu paket terapi berupa obat-obatan + suplemen kalsium & vitamin D serta senam beban khusus untuk pasien osteoporosis. Terapi hormon pengganti (HRT) dapat meningkatkan DMT, pemberian biphosponat serta suplemen kalsium dan vitamin D. Terapi hormon pengganti mampu meningkatkan DMT sebesar 5,5 persen dalam satu tahun (Rachman IA, 2007). Sedangkan terapi dengan pemberian obat golongan biphosponat mampu meningkatkan massa tulang sebesar 6 persen selama 3 tahun dan pada tulang

belakang dan 2–4 persen selama 3 tahun. (Lane, 2003).

Selain pemberian obat-obatan latihan fisik juga mampu meningkatkan massa tulang. Perempuan yang sebelumnya tidak aktif dimasukkan dalam studi kalsium dan latihan terjadi peningkatan tulang 3–5 persen setelah satu tahun pada tulang belakang. Latihan isometrik tiga sampai lima kali seminggu meningkatkan massa tulang belakang lebih dari 3 persen dalam 8 bulan. Begitu juga halnya pada pemberian estrogen pengganti, jika terapi digabung dengan latihan ketahanan akan meningkatkan massa tulang sebesar 4–8 persen setelah satu tahun. (Lane, 2003)

Indeks Massa Tubuh (IMT)

Pada penelitian ini indeks massa tubuh pasien dibagi dalam 2 kelompok. Pengelompokan ini berdasarkan pembagian indeks massa tubuh oleh Depkes 2003, yaitu kurus ($IMT < 18,5$), normal ($18,5 < IMT < 25,0$) dan gemuk ($IMT \geq 25$). Pasien pada penelitian ini mempunyai IMT minimal 16,0 dan maksimal 30,36. Setelah dianalisa untuk pasien yang $IMT < 18,5$ tidak mengalami *event* 3% dan pada *event* 1,5% hanya 1 pasien. Berdasarkan tidak adanya terjadi *event* pada $IMT < 18,5$ maka IMT dibagi dalam 2 kelompok yaitu $IMT < 25$ dan $IMT \geq 25$. Indeks massa tubuh yang digunakan adalah IMT pada saat pasien pertama kali melakukan pemeriksaan dengan DEXA. IMT pasien tidak dapat diikuti perubahannya setiap pengukuran DMT dengan DEXA. Hal ini disebabkan karena pada catatan medis pasien berat badan dan tinggi badan pada nilai yang konstan atau stabil pada setiap pengukuran sehingga tidak dapat dilihat perubahan IMT selama pasien menjalani pengobatan/terapi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien osteoporosis pada pemeriksaan awal sebanyak 84,6% yang memiliki $IMT < 25$ dan selebihnya yang memiliki $IMT \geq 25$. Menurut Markus R dalam Mulyono 1999, menyatakan bahwa berat badan yang kurang mengakibatkan kurangnya beban mekanik yang dapat merangsang meningkatnya densitas mineral tulang melalui gaya grafitasi, sedangkan berat badan berlebih (*obesitas*) akan lebih meningkatkan DMT. Pada penelitian ini, waktu peningkatan densitas mineral tulang berdasarkan IMT hanya pada tulang pinggul yang terlihat berbeda meskipun pada *event* 3% secara statistik tidak bermakna (P value 0,124) dan pada *event* 1,5% mempunyai P (0,095) meskipun

waktu peningkatan DMT terlihat berbeda tetapi secara statistik nilai ini tidak bermakna. Perbedaan waktu peningkatan DMT ini dapat disebabkan oleh hal-hal lain seperti olahraga atau aktivitas fisik yang biasa dilakukan pasien sehingga kelompok IMT memberikan waktu peningkatan DMT yang berbeda pada *femur*. Waktu pertumbuhan tulang cepat terjadi pada pasien dengan $IMT < 25$ dibandingkan pasien $IMT \geq 25$, sementara diharapkan pada $IMT \geq 25$ waktu peningkatan DMT lebih cepat karena mempunyai simpanan lemak dalam tubuhnya yang merupakan simpanan *estrogen perifer*. Hal ini dapat disebabkan karena pasien selama terapi, berat badan pasien pada 5 kali pemeriksaan dengan DEXA tidak ada perubahan berat badan yang bermakna, sehingga tidak ada penambahan lemak yang merupakan sumber estrogen yang baru.

Pada tulang belakang dan tulang tangan $IMT < 25$ dan lebih tidak berpengaruh terhadap waktu peningkatan DMT karena tidak adanya perbedaan waktu yang bermakna secara statistik. Hal ini dapat juga disebabkan karena tulang belakang dan tulang tangan kurang dikelilingi lemak sehingga kurangnya efek penekanan lemak terhadap tulang.

Kontrasepsi

Hasil penelitian menunjukkan bahwa persentase pasien osteoporosis banyak pada pasien yang menggunakan kontrasepsi non hormonal dibandingkan yang menggunakan kontrasepsi hormonal, yaitu 86,5%.

Berdasarkan penggunaan kontrasepsi hormonal terlihat tidak ada pengaruhnya terhadap waktu yang dibutuhkan untuk meningkatkan DMT pada ketiga lokasi pengukuran. Peneliti hanya menganalisa pasien yang pernah menggunakan kontrasepsi hormonal atau tidak, tetapi tidak pada lamanya menggunakan kontrasepsi tersebut. Ini merupakan keterbatasan peneliti karena menggunakan data dari catatan medis pasien. Dari total sampel hanya ada 3 pasien yang masih pada usia subur yaitu 36 dan 40 tahun, dan juga pasien-pasien dalam penelitian ini umumnya yang sudah usia lanjut yang telah memasuki usia menopause yaitu ≥ 47 tahun yang tidak menggunakan kontrasepsi hormon karena sudah menopause. Sementara itu kontrasepsi hormonal sebagai faktor protektif pada pasien yang menggunakan kontrasepsi hormonal selama terapi. Sehingga waktu peningkatan DMT tidak berbeda dengan yang pernah menggunakan kontrasepsi non hormon.

Sesuai pada penelitian Paulin dan Alison pada tahun 2007, tentang efek dari kontrasepsi hormonal *depot medroxyprogesterone asetat* (DMPA) pada densitas tulang di Scottish city, menghasilkan bahwa pemakaian DMPA pada kelompok pengguna jangka waktu yang lama (rata-rata 12 tahun) dapat mengurangi DMT setelah dikontrol oleh paritas, rokok dan riwayat keluarga, artinya ditemukan responden yang menderita osteoporosis meskipun menggunakan kontrasepsi DMPA dalam waktu yang lama. Begitu juga halnya dengan hasil penelitian ini bahwa pengguna kontrasepsi hormonal tidak bermakna untuk meningkatkan densitas mineral tulang.

Usia

Pada penelitian ini usia pasien dibagi dalam 3 kelompok. Pengelompokan ini berdasarkan masa klimakterium perempuan dewasa, yaitu klimakterium awal (35–45 tahun), perimenopause (46–55 tahun) dan klimakterium akhir (56–65 tahun) serta masa senile (≥ 66 tahun), (HTA Indonesia, 2004). Karena usia pasien yang masuk dalam penelitian ini mempunyai range yang jauh yaitu usia minimal 36 tahun dan usia maksimal 77 tahun dengan distribusi yang tidak merata maka untuk variabel usia dibagi dalam 3 kelompok yaitu usia pasien perimenopause (≤ 55 tahun), usia klimakterium akhir (56–65 tahun) dan usia senile (≥ 66 tahun). Hasil penelitian pada distribusi usia pasien menunjukkan bahwa pasien osteoporosis pada pemeriksaan awal sebanyak 36,5% yang berusia ≥ 66 tahun, 40,4% pasien yang berusia antara 56–65 tahun dan selebihnya adalah pasien yang berusia ≤ 55 tahun.

Waktu peningkatan DMT berdasarkan usia pasien pada penelitian ini tidak ada perbedaan waktu tumbuh pada ketiga kelompok usia pada ketiga lokasi pengukuran dilihat dari kurva dan dari analisa statistik. Pada kelompok umur lebih tua (≥ 66 tahun) pada tulang belakang dan tulang pinggul awalnya terlihat peningkatan DMT lebih cepat tetapi pada kelompok umur lebih muda (≤ 55 tahun) terlihat lebih cepat tercapainya *event* sebelum penelitian berakhir. Berbeda pada kelompok yang lebih muda rajin senam tapi bukan senam osteoporosis. Hal ini yang menyebabkan lambatnya peningkatan DMT tercapai pada masing-masing pasien bila dilihat dari kedisiplinan untuk senam dan minum obat.

Menurut Rachman (2007) bahwa perempuan yang hipoestrogen menyebabkan kehilangan jaringan

tulang sebesar 2–3% pertahunnya pada masa perimenopause (45–55 tahun) sehingga lebih cepat terjadi osteoporosis dan membutuhkan waktu lebih lama untuk pertumbuhan tulang bila dibandingkan pada perempuan usia tua (≥ 66 tahun) meskipun pada usia tua kandungan estrogen sudah tidak diproduksi. Hal ini dapat disebabkan bahwa pada usia lanjut kurang melakukan aktivitas sehari-hari sehingga kadar kalsium dalam darah pada kadar normal sehingga kelebihan kalsium dapat digunakan untuk mineralisasi tulang. Selain itu pada usia tua lebih banyak waktu untuk mengikuti senam osteoporosis sehingga mineralisasi tulang lebih sempurna meskipun pada usia tua estrogen sudah tidak diproduksi bila dibanding usia yang lebih muda.

Faktor-faktor yang Berpengaruh pada Pertumbuhan Tulang

Setelah dilakukan analisa multivariat maka pada ketiga lokasi pemeriksaan yang secara statistik bermakna yaitu pada tulang belakang dan tulang pinggul pada *event* 1,5%. Variabel yang berpengaruh terhadap pertumbuhan tulang yaitu SOP dan indeks massa tubuh. Hal ini dapat disebabkan bahwa tulang belakang mempunyai densitas mineral tulang yang lebih tinggi, tulang belakang merupakan tulang penyanggah badan yang selalu mengalami pembebanan mekanik meskipun tubuh kurang beraktivitas. Selain itu tulang belakang banyak mengandung tulang *trabekular* (80%). Tulang *trabekular* merupakan tempat terjadinya *remodeling* tulang sehingga tulang *trabekular* lebih aktif metabolismenya dibandingkan dengan tulang *kortikal* (Susanti, 2002).

Pada tulang tangan mulai dari analisa bivariat tidak ada *variabel independen* yang bermakna berhubungan untuk pada *event* 1,5% dan 3%. Hal ini dapat disebabkan pada tulang tangan merupakan tulang yang dominan tulang *kortikal* (80%) yang sedikit tulang *trabekularnya*. Selain itu tulang tangan kurang mendapat pembebanan mekanik baik dari beban tubuh maupun tekanan dari lemak. Tetapi pada tulang pinggul meskipun mendapat beban seperti penyanggah berat tubuh dan akan selalu mendapat gerakan bila tubuh berjalan namun juga tidak bermakna secara statistik. Hasil ini sesuai dengan penelitian Rachman tahun 2004 bahwa peningkatan densitas mineral tulang pada kasus premenopause osteoporosis yang diobati selama 6 bulan sebesar 0,9–2,2%, dan postmenopause osteoporosis

1,3–2,4%, sedangkan pada satu tahun pengobatan pada kasus premenopause osteoporosis kenaikan densitas tulang sebanyak 1,9–3,8% dan kasus postmenopause osteoporosis sebanyak 1,8–3,2%.

Selain itu siklus *remodeling* tulang untuk masing-masing tubuh adalah sama perbedaan terjadi pada individualisasi dalam percepatan *remodeling* tulang. *Remodeling* tulang membutuhkan waktu 4 hingga 8 bulan dan ada yang dapat berlangsung lebih cepat kira-kira 3 bulan dan lebih lama yaitu 2 tahun. Ini juga salah satu sebab reaksi pertumbuhan tulang untuk masing-masing pasien tidak sama dan juga untuk ketiga lokasi pertumbuhan tulang.

KESIMPULAN

Berdasarkan uraian dari hasil dan pembahasan pada bab sebelumnya, maka dapat disimpulkan bahwa densitas mineral tulang cepat tercapai pada *event* 1,5% dan *event* 3% pada tulang belakang dan tulang pinggul. Yang sangat menentukan peningkatan densitas mineral tulang tersebut adalah *standar operating prosedur* (SOP) pengobatan dan indeks massa tubuh. Pasien yang mendapatkan SOP pengobatan klinik Makmal lebih cepat peningkatan densitas mineral tulangnya dibandingkan pasien yang mendapatkan SOP pengobatan pada poli lain dengan keadaan indeks massa tubuh yang sama.

Pada tulang tangan yang menentukan peningkatan densitas mineral tulang adalah variabel SOP pengobatan dan kontrasepsi pada *event* 3% dan SOP pengobatan dan usia pada *event* 1,5%, namun secara statistik tidak bermakna.

Selain yang menentukan faktor SOP pengobatan dan indeks massa tubuh yang sangat membantu mineralisasi tulang dengan cepat ditunjang oleh kedisiplinan dalam melakukan senam osteoporosis dan minum obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Affandi B, Ensiquito R, Saifuddin AB, 2003. *Buku Panduan Praktis Pelayanan Kontrasepsi*. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta.
- Agus PS, John Mf Adam, 2006. *Metabolisme Kalsium*., Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam., Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta, Jilid III ed IV, pp. 2009–10.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Depkes RI, 2004. *Statistik Penduduk Lanjut Usia*, Survei Sosial Ekonomi Nasional (Susenas) 2004.
- Bambang S, 2006. *Osteoporosis*, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta, Jilid II ed IV, pp. 1269–83.
- , 2006. *Pemeriksaan Densitometri Tulang*, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta, Jilid II ed IV, pp. 1172–5
- , 2006. *Struktur dan Metabolisme Tulang*, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam., Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta, Jilid II ed IV, pp. 1106–15
- Collett. D, 1996. *Modelling Survival Data in Medical Research*, Texts in Statistical Science, Chapman & Hall, London
- Darmawan J, 2007. 'Pengobatan dan Pencegahan Seumur Hidup Osteoporosis', *WHO Expert on the Rheumatic Diseases, Geneva, Switzerland, Semarang-Indonesia*, [on line], Dari: <http://www.lupusarthritisindonesia.org/id> > [2 okt 2007]
- Depkes, 2003. *Petunjuk Teknis Pemantauan Status Gizi Orang Dewasa*, Direktorat Jenderal Bina Kesehatan Masyarakat Direktorat Gizi Masyarakat, Jakarta
- , *Kecenderungan Osteoporosis di Indonesia 6 kali Lebih Tinggi dibanding Negri Belanda*, [on line] dari: <http://www.depkes.go.id/> > [Nov 2007]
- , 2007. *Pedoman Pengendalian Osteoporosis*, Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular, Jakarta
- Djunaedi H, 2002. 'Kalsium', *Majalah kesehatan Masyarakat Indonesia*, Vol. 30, No. 2, November 2002, pp. 98
- Heri LMC, 2005. 'Karakteristik Penduduk Lanjut Usia Indonesia Masa Kini'. , *Warta Demografi* tahun 35, No. 3, pp. 7–13
- HTA Indonesia, 2004. 'Terapi Sulih Hormon pada wanita Perimenopause', [on line], dari: <http://www.yanmedik.depkes.net/> > [6 Nov 2007]
- Kanis JA & WHO Study Group. 'Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Synopsis of a WHO Report', *WHO Study Document Osteoporosis International*, [on line], 4: 368–81.
- Kleinbaum DG, Klein M, 2005. *Survival Analysis*, ed 2. springer, New York USA
- Lane NE, 2003. *Osteoporosis Petunjuk untuk Penderita dan Langkah-langkah Penggunaan Bagi Keluarga*, PT RajaGrafindo Persada, Jakarta.
- Machin D, et al., 1997. *Sample Size Tables for Clinical Studies*, 2nd ed, Blackwell Science, London.

- Mulyono Soelarto, Ichramsyah dan Iwan, 1999. 'Kandungan Mineral Tulang pada sampel Wanita Pascamenopause Indonesia di Jakarta: Pengukuran dengan Menggunakan Dual Energy X-Ray Absorptiometry', *Majalah Orthopaedi Indonesia*, Juni Vol. XXVII, no. 1, pp. 56–66
- Murti B, 2003. *Prinsip dan Metoda Riset Epidemiologi*, ed. 2, jilid pertama, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta
- Nunik P, 1998. *Metode Kontrasepsi*, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, Surabaya, [on line] dari: <http://www.fkm.unair.ac.id/> > [4 Feb 08]
- Paulina & Alison, 2007. 'Effect of depot medroxyprogesterone acetate on bone density in a Scottish industrial city', *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, Sept 12(3), pp. 253–9.
- PKBI, 2001. 'Pengembangan Pusat Pelayanan Lanjut Usia', *Prosiding seminar dan lokakarya*, [on line], Perkumpulan Keluarga Berencana Indonesia, dari: <http://www.pkbi.or.id/images/pdf/> > 2 Okt 2007.
- Rahman IA, 1998. *Osteoporosis*, Disampaikan pada kuliah khusus untuk PPDS-I Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSUPN-CM, Jakarta, 29 April 1998
- , 2002. *Kombinasi Terapi Sulih Hormon + Kalsitriol pada Terapi Osteoporosis Pasca Menopause*, Disampaikan pada Kongres Nasional I Perhimpunan Osteoporosis Indonesia, Jakarta 15–16 Maret 2002
- , 2004. *Manfaat Klinis Pengobatan Bifosfonat dan gabungan Bifosfonat dengan TSH pada Osteoporosis Post Menopause di Jakarta*, disampaikan pada Pertemuan Ilmiah Tahunan Nasional Ke Dua (PIT Nas. II), Perhimpunan Osteoporosis Indonesia (PEROSI), cabang Makassar, 24–25 juli 2004
- , 2006. *Penatalaksanaan Osteoporosis*, Disampaikan pada simposium "Usaha menghadapi menopause dan menghindari osteoporosis" yang diadakan oleh Perhimpunan Osteoporosis Indonesia Riau, Riau Pekanbaru, 20 Mei 2006.
- , 2007. *Kesiapan Dalam Menghadapi Klimakterium dan Osteoporosis*, Disampaikan pada Seminar Sehari Lanjut Usia Mengenai "Health Aging" dari sisi kesehatan, Direktorat Bina Kesehatan Komunitas, DEPKES RI, Jakarta 28 Juni 2007.
- Sastroasmoro S, Ismael S, 2002. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*, edisi kedua, cv. Sagung Seto, Jakarta.
- Sennang AN, Mutmainnah, Pakasi, Hardjoeno, 2006. 'Analisis Kadar Osteokalsin Serum Osteopenia dan Osteoporosis', *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, [on line], Vol. 12, No. 2, pp. 49–52, dari: <http://journal.unair.ac.id> > [5 Okt 2007]
- Soegondo S, 2000. 'Patogenesis dan Aspek Klinis Osteoporosis', *Majalah Kesehatan Masyarakat Indonesia*, Tahun XXVIII, No. 6, pp. 359–62.
- Suharyuni, 2000. 'Peranan Latihan Fisik Terhadap Kepadatan Tulang Kaitannya dengan Wanita Menopause'.*, Berkala Ilmiah Kesehatan Fatmawati.*, Vol. 2, No. 4, April 2000: 148–52.
- Susanti M, 2002. *Pengaruh Pengobatan Risendronate 5 mg ditambah kalsium 1000 mg dan vitamin D 250 IU terhadap Densitas Mineral Tulang pada wanita Penderita Osteoporosis Pascamenopause*, [Tesis]. Program Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Salemba.
- Yatim F, 2000. 'Osteoporosis Penyakit Kerapuhan Tulang Pada Lansia'.*, Majalah Kesehatan Masyarakat Indonesia*, Tahun XXVIII, No. 8. pp. 476–8.
- WHO, 1994. 'Assesment of fracture risk and its application to sceening for postmenopausal osteoporosis', *WHO technical report series*, Geneva; No. 843.