

Faktor risiko dan gejala osteoporosis pada komunitas dewasa di Desa Ibul Besar Pemulutan Ogan Ilir Sumatera Selatan

Radiyah Umi Partan, Hermansyah, Surya Darma, Muhammad Reagan*, Putri Muthia, Mediarty, Taufik Indrajaya, Nova Kurniati, Nur Riviati, Yuniza

Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
E-mail : muhammadreagan@gmail.com

Abstrak

Osteoporosis merupakan permasalahan kesehatan global. Terjadi penurunan mikroarsitektur tulang, sehingga selanjutnya juga akan meningkatkan risiko fraktur dan disabilitas. Terdapat peningkatan kejadian osteoporosis seiring bertambahnya usia harapan hidup masyarakat Indonesia, sehingga menjadi tantangan dalam penanganannya. Pengabdian pada masyarakat ini dilakukan sebagai bentuk penanganan preventif dengan metode penyuluhan untuk menambah pengetahuan dan pemeriksaan kesehatan untuk deteksi dini osteoporosis, serta suplementasi kalsium pada komunitas dewasa di desa Ibul Besar III Pemulutan Ogan Ilir Sumatera Selatan yang merupakan salah satu desa binaan Universitas Sriwijaya. Kegiatan ini diikuti 81 orang peserta dengan beberapa faktor risiko osteoporosis dominan yang telah diidentifikasi di antaranya jenis kelamin wanita, status menopause, serta usia diatas 50 tahun. Beberapa gejala muskuloskeletal lebih banyak didapatkan dibandingkan nonmuskuloskeletal, yaitu keluhan nyeri pada daerah pinggang dan punggung yang dapat merupakan komplikasi osteoporosis.

Kata kunci: Faktor Risiko, Deteksi Dini, Osteoporosis, Komunitas

Abstract

Risk factor and osteoporosis symptoms in a community in Desa Ibul Besar Pemulutan Ogan Ilir, Sumatera Selatan. *Osteoporosis is a worldwide health issue. The microarchitecture of the bone is deteriorating, which increases the risk of fracture and disability. As the Indonesian people's life expectancy increases, the incidence of osteoporosis rises, making it more difficult to manage. This community service is carried out as a form of preventive treatment in the adult community in the village of Ibul Besar III Pemulutan Ogan Ilir, South Sumatra, which is one of Sriwijaya University's guided villages, with counseling methods to increase knowledge and health checks for early detection of osteoporosis, as well as calcium supplementation. There were 81 participants in this activity, with numerous dominant risk factors for osteoporosis identified, including female gender, menopausal state, and age above 50. Musculoskeletal symptoms, such as pain in the waist and back, which can be a consequence of osteoporosis, are more common than non-musculoskeletal symptoms.*

Keywords: Risk Factors, Early Detection, Osteoporosis, Community

1. PENDAHULUAN

Tulang merupakan elemen penting dari tubuh yaitu pada sistem skletal-lokomotor yang berfungsi sebagai alat gerak (mekanik) sekaligus penopang dan lokasi insersi otot, fungsi pelindung bagi organ vital dan sumsum tulang, dan fungsi metabolisme sebagai cadangan kalsium dan fosfat yang digunakan untuk pemeliharaan keseimbangan serum yang penting bagi tubuh.^{1,2} Fungsi lainnya yang penting pada tulang yaitu sebagai organ imunologi yang terlibat dalam maturasi sel punca hematopoietik dan sel progenitor imun yang juga berbagi sejumlah molekul pengatur, termasuk sitokin dan molekul pensinyalan lainnya.³

Osteoporosis sampai saat ini masih merupakan masalah dalam kesehatan dunia terutama di negara berkembang. Osteoporosis menyerang 20-25 juta penduduk di Amerika Serikat, yang mana 1 diantara 2-3 wanita yang post-menopause dan lebih dari 50% penduduk di atas umur 75-80 tahun. WHO menyatakan bahwa di seluruh dunia ada sekitar 200 juta orang yang menderita osteoporosis. Diperkirakan pada tahun 2050, angka patah tulang pinggul akan meningkat 2 kali lipat pada wanita dan 3 kali lipat pada pria. Hasil penelitian yang dilaksanakan bersama Perhimpunan Osteoporosis Indonesia tahun 2007 melaporkan bahwa proporsi penderita osteoporosis pada penduduk yang berusia di atas 50 tahun adalah 32,3% pada wanita dan 28,8% pada pria. Sedangkan pada data Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS, 2010) menunjukkan angka insiden patah tulang paha atas akibat Osteoporosis adalah sekitar 200 dari 100.000 kasus pada usia 40 tahun.⁴

Kondisi kasus osteoporosis yang terjadi peningkatan serta meningkatnya usia harapan hidup masyarakat Indonesia, akan menjadi tantangan kedepannya dalam penanganan osteoporosis. Pencegahan merupakan salah satu faktor penting dalam mengatasi permasalahan kesehatan terutama kasus osteoporosis dengan memanfaatkan segala aspek kesehatan salah satunya pengetahuan tentang penyakit dan deteksi dini osteoporosis. Kegiatan tentang pengabdian pada masyarakat ini akan sangat membantu dalam mendeteksi dan mencegah kasus osteoporosis di masyarakat, khususnya di Desa

Ibul Besar Pemulutan Ogan Ilir Sumatera Selatan yang merupakan salah satu desa binaan Universitas Sriwijaya.

2. TINJAUAN PUSTAKA

Definisi

Osteoporosis merupakan kelainan skeletal sistemik yang ditandai oleh penurunan massa tulang dan gangguan mikroarsitektur jaringan tulang yang menyebabkan penurunan kekuatan tulang sehingga meningkatkan risiko fraktur.⁵⁻⁷ Secara operasional menurut World Health Organization (WHO) osteoporosis didefinisikan sebagai penurunan densitas tulang mencapai di bawah 2,5 standar deviasi (SD) dibandingkan dengan rerata pada kelompok dewasa muda sehat dengan jenis kelamin dan ras yang sama, atau dengan nilai skor-T $<-2,5$ SD. Pada perempuan pasca menopause dengan nilai skor-T $<-1,0$ SD didefinisikan memiliki densitas tulang rendah (osteopenia) dan berisiko menjadi osteoporosis.^{5,7}

Epidemiologi

Prevalensi osteoporosis telah meningkat seiring bertambahnya usia, penuaan populasi di seluruh dunia dan perubahan kebiasaan gaya hidup, serta secara signifikan akan terus berlanjut di masa depan.⁸ Akibatnya, juga akan terjadi peningkatan baik dalam prevalensi maupun insiden dari fraktur fragilitas yang terkait osteoporosis. Pada tahun 1990 telah diproyeksikan bahwa tahun 2050, insiden patah tulang pinggul di seluruh dunia pada pria akan meningkat sebesar 310% dan 240% pada wanita.⁹

Pada tahun 2010 diperkirakan terdapat 158 juta orang dengan risiko tinggi untuk terjadi patah tulang, dan pada tahun 2040 diperkirakan angka ini akan terjadi peningkatan karena pergeseran demografi. Bahkan, diperkirakan di seluruh dunia, 1 dari 3 wanita dan 1 dari 5 pria, di atas usia 50 tahun, akan mengalami patah tulang akibat osteoporosis.¹⁰⁻¹³ Untuk tahun 2000, diperkirakan ada 9 juta patah tulang akibat osteoporosis, yaitu sekitar

1,6 juta di pinggul, 1,7 juta di lengan bawah dan 1,4 juta patah tulang belakang. Eropa dan Amerika menyumbang 51% dari semua kejadian fraktur ini, sedangkan sebagian besar sisanya terjadi di wilayah Pasifik Barat dan Asia Tenggara.¹⁴ Pada tahun 2006, diperkirakan di seluruh dunia, osteoporosis menyebabkan lebih dari 8,9 juta patah tulang setiap tahunnya, sehingga terjadi patah tulang osteoporosis setiap 3 detik. Namun masih banyak wanita yang mengalami fraktur akibat kerapuhan belum didiagnosis dan diobati dengan tepat untuk kasus yang diakibatkan osteoporosis.¹⁴

Patofisiologi

Setelah pertumbuhan terhenti dan puncak massa tulang sudah tercapai, maka proses pembentukan tulang akan dilanjutkan pada permukaan endosteal. Tulang akan terus mengalami remodeling yang merupakan proses penggantian tulang sudah tua dan rusak, diawali dengan resorpsi tulang oleh osteoklas dan diikuti oleh formasi tulang oleh osteoblas. Proses remodeling diawali dengan pengaktifan osteoklas oleh sitokin tertentu, dan akan meninggalkan rongga yang disebut lakuna howship pada tulang trabekular atau rongga kerucut (cutting cone) pada tulang kortikal. Setelah resorpsi selesai, maka osteoblas akan melakukan formasi tulang pada rongga yang ditinggalkan osteoklas dengan membentuk matriks tulang, yang dilanjutkan dengan mineralisasi sehingga tulang menjadi keras.^{1,15}

Tulang mengalami 2 macam proses pertumbuhan, yaitu modeling dan remodeling. Remodeling tulang merupakan proses dimana terjadi *turn-over* dari tulang yang memungkinkan terpeliharanya bentuk, kualitas, dan jumlah kerangka. Proses modeling tulang adalah proses pertumbuhan tulang yang menghasilkan bentuk atau pembentukan kembali akibat aksi osteoblas dan osteoklas. Modeling terjadi pada fase pertumbuhan atau pada orang dewasa yang merupakan perubahan bentuk tulang akibat beban mekanik. Remodeling tulang yang lebih dominan pada orang dewasa merupakan proses perbaikan tulang yang selalu terjadi berpasangan, yaitu resorpsi oleh osteoklas yang diikuti formasi

oleh osteoblas, sedangkan formasi tulang pada modeling tidak selalu didahului oleh resorpsi tulang. Pada kedua proses ini terjadi berpasangan dan selalu seimbang untuk menjaga massa tulang.¹⁵⁻¹⁷

Osteoporosis disebabkan oleh hilangnya massa tulang karena proses remodeling tulang terkait usia dan berbagai faktor intrinsik dan ekstrinsik yang mempengaruhi proses ini.¹ Pada saat pubertas, dimana terjadi peningkatan produksi hormon seks, massa dan densitas tulang mencapai tingkat yang maksimal karena maturasi tulang membutuhkan hormon seks. Faktor genetik merupakan faktor utama yang memengaruhi puncak massa dan densitas tulang, disamping faktor lainnya yaitu nutrisi dan gaya hidup yang memengaruhi pertumbuhannya.⁵

Berbagai gen berpengaruh terhadap pertumbuhan tulang, puncak massa tulang, dan ukuran tubuh, serta struktur dan densitas tulang. Faktor keturunan diperkirakan memengaruhi 50-80% ukuran dan densitas tulang. Puncak massa tulang ditemukan lebih rendah pada penderita dengan riwayat keluarga dengan osteoporosis, diperkirakan berhubungan dengan beberapa gen (reseptor vitamin D, kolagen tipe 1, reseptor estrogen, interleukin 6 (IL-6), dan *insulin-like growth factor I* (IGF-I)). Studi pada keluarga dengan massa tulang yang tinggi dan tanpa kehilangan massa tulang yang bermakna terkait usia menunjukkan adanya mutasi pada LRP5 (*low-density lipoprotein receptor-related protein*).^{5,16,17}

Adanya kebutuhan akut dari kalsium akan menyebabkan resorpsi oleh osteoklas dan transpor kalsium oleh osteosit. Sedangkan kebutuhan kronik kalsium menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder, peningkatan remodeling tulang, dan kehilangan jaringan tulang yang menyeluruh.^{5,18-20} Proses remodeling tulang ini terjadi melalui aktivitas dari osteosit, osteoblas, dan osteoklas yang terkoordinasi dengan baik. Osteosit berasal dari osteoblas yang mengalami diferensiasi setelah bersatu dengan jaringan tulang yang baru terbentuk, sedangkan osteoblas sendiri berasal dari jalur sel mesenkim dan osteoklas dari jalur sel monosit/ makrofag.

Proses remodeling tulang juga diatur oleh berbagai hormon, termasuk estrogen, androgen, vitamin D, dan hormon paratiroid (PTH), serta oleh *growth factor* yang diproduksi setempat seperti IGF-I, *transforming growth factor β* (TGF- β), *PTH-related peptide* (PTHrP), interleukin (IL), prostaglandin, dan kelompok *tumor necrosis factor* (TNF). Faktor-faktor ini berperan dalam memodulasi kecepatan aktivasi tempat proses remodeling baru, yang dimulai dengan resorpsi tulang oleh osteoklas lalu diikuti perbaikan dengan sintesis jaringan tulang baru oleh osteoblas.^{5,18,19}

Sitokin yang berperan untuk komunikasi antara osteoblas, sel sumsum tulang lain, dan osteoklas adalah *receptor activator of nuclear factor-kappa-B ligand* (RANK ligand/RANKL). Sitokin ini merupakan bagian dari keluarga TNF yang disekresikan oleh osteosit, osteoblas, dan beberapa sel dalam sistem imun. Reseptor pada osteoklas untuk protein ini disebut sebagai RANK. Aktivasi RANK oleh RANKL merupakan jalur akhir bersama dalam perkembangan dan aktivasi osteoklas. Pengikat humoral RANKL lainnya yang disekresikan pula oleh osteoblas adalah osteoprotegerin (OPG). Modulasi dari penarikan dan aktivasi dari osteoklas berhubungan dengan adanya interaksi antara ketiga faktor ini.^{5,18,19,21}

Faktor Risiko

Faktor risiko osteoporosis menurut *International Osteoporosis Foundation* (IOF) terdiri dari faktor risiko yang dapat diubah dan tidak dapat diubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah terdiri dari usia 50 tahun atau lebih, wanita, riwayat keluarga osteoporosis, ras/suku, menopause/riwayat histerektomi, penggunaan glukokortikoid jangka panjang, riwayat fraktur sebelumnya. Faktor risiko yang dapat diubah terdiri dari alkohol, merokok, indeks massa tubuh rendah, sering jatuh, asupan nutrisi rendah termasuk kalsium, defisiensi vitamin D, kelainan makan/pencernaan dan aktivitas atau olahraga yang kurang. Beberapa kondisi komorbid yang berhubungan dengan penurunan kepadatan tulang atau kerentanan fraktur seperti gagal ginjal kronik, diabetes melitus, demensia, penyakit kronik

pada anak, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), *inflammatory bowel disease* (IBD), coeliac disease dan reumatoid arthritis (RA).^{17,22,23}

3. METODE

Pengabdian pada masyarakat dilakukan berupa kegiatan penyuluhan dan pemeriksaan kesehatan berupa deteksi dini osteoporosis melalui anamnesis faktor risiko dan gejala, serta pemberian suplemen kalsium terhadap komunitas dewasa yang dilaksanakan di desa Ibul Besar III Pemulutan Ogan Ilir Sumatera Selatan.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Kegiatan pengabdian pada masyarakat di Desa Ibul Besar III Pemulutan Ogan Ilir Sumatera Selatan dilaksanakan pada tanggal 13 Oktober 2021 di kantor kepala desa. Kegiatan penyuluhan kesehatan ini telah dilakukan melalui tahapan sebagai berikut: 1) Persiapan kegiatan yang terdiri dari survei lokasi, permohonan izin kegiatan, persiapan alat, bahan, akomodasi, serta tempat; 2) Pelaksanaan kegiatan penyuluhan yang terdiri dari presentasi dan diskusi peserta; 3) Deteksi dini osteoporosis dan pemberian tablet kalsium.

Kegiatan ini diikuti sebanyak 81 orang peserta dewasa, terdiri dari 22 orang laki-laki dan 59 orang perempuan. Sebanyak 35 orang perempuan sudah mengalami menopause. Usia rerata peserta adalah 52,3 tahun. Faktor risiko osteoporosis salah satunya adalah usia 50 tahun atau lebih dan jenis kelamin wanita yang mengalami menopause, dimana bila terjadi sebelum usia 40 tahun maka akan memiliki risiko lebih tinggi mengalami fraktur dibandingkan wanita menopause diatas usia 40 tahun. Beberapa penelitian yang mengevaluasi pengaruh jangka panjang histerektomi dengan risiko fraktur didapatkan terjadi peningkatan risiko fraktur sekitar 20%.²⁴ Pengabdian pada masyarakat yang dilakukan menunjukkan bahwa risiko jenis kelamin wanita lebih banyak dibanding pria, status menopause yang lebih banyak dibandingkan belum menopause, serta usia diatas 50 tahun didapatkan di desa Ibul Besar III Pemulutan Ogan Ilir Sumatera Selatan.

Tabel 1 menunjukkan hasil pemeriksaan pasien dengan tanda vital yang cukup baik, meliputi tekanan darah, nadi dan pernafasan dalam batas normal, serta status gizi yang sebagian besar dalam rentang normal. Menurut sebuah meta-analisis tahun 2005, terjadi peningkatan risiko fraktur 2 kali lipat pada IMT 20 kg/m² jika dibandingkan dengan IMT 25 kg/m².²⁵

Gambaran gejala yang dialami peserta didapatkan dari anamnesis. Lebih banyak keluhan muskuloskeletal dibanding nonmuskuloskeletal. Keluhan muskuloskeletal yang paling banyak dialami mulai dari yang terbanyak adalah nyeri diikuti gejala kesemutan, pegal, kaku dan mudah lelah, dengan keluhan nyeri yang paling banyak dirasakan pada daerah pinggang, kesemutan pada daerah kaki, serta keluhan pegal dileher. Pada gejala nonmuskuloskeletal yang terbanyak dialami adalah nyeri ulu hati.

Osteoporosis merupakan salah satu penyakit degeneratif yang dijuluki sebagai *The silent epidemic disease* karena penyakit ini menyerang secara diam-diam tanpa disertai gejala khusus, hingga pasien mengalami patah tulang akibat trauma yang minimal.²² Apabila fraktur tersebut terjadi maka manifestasi gejala bergantung kerusakan yang terjadi pada lokasi tersebut apakah menyebabkan penekanan atau kompresi terhadap jaringan sekitarnya seperti saraf dan otot sehingga dapat menimbulkan keluhan nyeri dan gangguan saraf lainnya.

Tabel 1. Karakteristik responden

No.	Karakteristik	Jumlah		Rerata
		n	%	
1.	Berat badan (kg)			54
2.	Tinggi badan (cm)			155
3.	IMT (kg/m ²)			22,5
	Berat badan kurang	8	56.8	
	Berat badan normal	46	13.6	
	Berat badan lebih	11	14.8	
	Pra obesitas	12	4.9	
	Obesitas	4	9.9	
4.	Tekanan darah (mmHg)			

	Sistol (TDS)	133
	Diastol (TDD)	83
5.	Denyut nadi (kali/menit)	83
6.	Pernafasan (kali/menit)	21

Banyak ditemukan keluhan nyeri pinggang, diikuti punggung, dan lokasi lainnya yang merupakan salah satu gejala yang dapat ditemukan pada osteoporosis yang disertai fraktur. Keluhan lainnya dapat muncul bergantung lokasi dan keterlibatan baik langsung ataupun tidak langsung pada gejala nonmuskuloskeletal (Tabel 2).

Kegiatan pengabdian pada masyarakat ini terlaksana dengan baik bahkan para peserta terlihat antusias dan mengharapkan kegiatan penyuluhan dapat berlanjut dengan kegiatan pemberian materi kesehatan yang lainnya. Aparat desa juga mengharapkan akan adanya kegiatan yang dilakukan secara berkelanjutan untuk semakin meningkatkan pengetahuan masyarakat tentang kesehatan.

Tabel 2. Distribusi responden berdasarkan karakteristik keluhan

No.	Karakteristik	Jumlah	
		n	%
I.	Keluhan Muskuloskeletal	81	81.8
	1. Nyeri	63	77.8
	a. Kepala	10	15.9
	b. Betis	1	1.6
	c. Lutut	8	12.7
	d. Tangan	3	4.8
	e. Bahu	6	9.5
	f. Pinggang	15	23.8
	g. Kaki	5	7.9
	h. Bokong	1	1.6
	i. Tumit	1	1.6
	j. Punggung	6	9.5
	k. Lengan	1	1.6
	l. Seluruh badan	6	9.5

2. Pegal	5	6.2
a. Bahu	1	20
b. Leher	2	40
c. Kaki	1	20
d. Tangan	1	20
3. Kaku	4	4.9
4. Mudah lelah	1	1.2
5. Kesemutan	8	9.9
a. Kaki	6	75
b. Tangan	1	12.5
c. Betis	1	12.5
II. Keluhan Nonmuskuloskeletal	18	18.2
a. Gangguan lihat	2	11.1
b. Batuk	1	5.6
c. Pusing berputar	2	11.1
d. BAB tidak lancar	2	11.1
e. Diare	1	5.6
f. Gatal kulit	2	11.1
g. Nyeri Ulu Hati	7	38.9
h. Nyeri dada	1	5.6

5. SIMPULAN

Kegiatan pengabdian pada masyarakat di desa Ibul Besar III Pemulutan Ogan Ilir Sumatera Selatan telah mengidentifikasi beberapa cukup banyak faktor risiko osteoporosis, antara lain jenis kelamin wanita, status menopause, serta usia diatas 50 tahun. Beberapa gejala yang dialami oleh peserta umumnya berupa keluhan muskuloskeletal dibanding nonmuskuloskeletal. Keluhan nyeri terutama dirasakan pada daerah pinggang dan punggung.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan banyak terima kasih sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu dalam kegiatan pengabdian ini sehingga dapat terlaksana dengan baik, terutama kepada Rektor Universitas Sriwijaya, Ketua Pusat Pelayanan dan Pengembangan Lembaga Penelitian dan Pengabdian (PPP-LPPM) UNSRI, Dekan FK UNSRI, aparatur sipil desa Ibul Besar III Pemulutan Ogan Ilir Sumatera Selatan. Terima kasih juga kepada

Universitas Sriwijaya yang telah mendanai pelaksanaan kegiatan pengabdian masyarakat ini sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Kegiatan Pengabdian Kepada Masyarakat.

Referensi

1. Ganong WF. Hormonal control of calcium metabolism & the physiology of bone. *In: Review of Medical Physiology*. 21th Ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2003.
2. Agostinucci C, Brady CL, Cantu DN, Haynes NH, Reddy LCS, Small PK. Hormonal control of calcium metabolism & the physiology of bone. *In: Lippincott Professional Guides, Anatomy & Physiology*. 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
3. Okamoto K, Takayanagi H. Osteoimmunology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019;9:a031245.
4. Pusdatin Kemenkes RI. Data dan Kondisi Penyakit Osteoporosis di Indonesia. Jakarta. Vol.1, No.12, Maret 2015.
5. Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis. *In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2018. p 2942-2959.
6. Setyohadi B. Pendekatan Diagnosis osteoporosis. *In: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 6th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2014. p 3454-3457.
7. Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *therapeutics and clinical risk management*. 2018;14:2029-2049.
8. Reginster, J.Y. and N. Burlet, Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*, 2006. 38(2 Suppl 1): p. S4-9.
9. Gullberg, B., O. Johnell, and J.A. Kanis, World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int*, 1997. 7(5): p. 407-13.
10. Kanis, J.A., et al., Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int*, 2000. 11(8): p. 669-74.
11. Melton, L.J., 3rd, et al., Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res*, 1998. 13(12): p. 1915-23.
12. Melton, L.J., 3rd, et al., Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res*, 1992. 7(9): p. 1005-10.
13. Curtis, E.M., et al., Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988-2012: Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status. *Bone*, 2016. 87: p. 19-26
14. Johnell, O. and J.A. Kanis, An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, 2006. 17(12): p. 1726-33.

15. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and mineral metabolism in health and disease. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th Ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012. p2238-49
16. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. Metabolic Bone Disease. In: Gardner DG, Shoback D. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 9th Ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2011. p227-84
17. Setyohadi B. Aspek seluler dan molekuler remodeling tulang. Dalam: Setyohadi B, Nuhonni SA. *Osteoporosis dan Penyakit Tulang Metabolik*. Jakarta: PB PEROSI; 2012. 7-22
18. Lane NE. Metabolic bone disease. In: Firestein GS, Budd EC, Gabriel SE, McInnes IB, O'dell JR, editors. *Kelley & Firestein Textbook of Rheumatology*. 10th ed. USA: Elsevier; 2017. p 1730-1750.
19. De Paula FJA, Black DM, Rosen CJ. Osteoporosis: Basic and clinical aspects. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14th ed. Canada: Elsevier; 2020. P 1256-1297.
20. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-342.
21. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: Now and the future. *Lancet* 2011;377:1276-1287.
22. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington DC: National Osteoporosis Foundation. 2010
23. Zaki A. *Buku saku osteoporosis*. Jakarta: Haja Mandiri Ciptat. Edisi pertama. 2020
24. Melton LJ 3rd, Achenbach SJ, Gebhart JB, Babalola EO, Atkinson EJ, Bharucha AE. Influence of hysterectomy on long-term fracture risk. *Fertil Steril* 88:156-162
25. De Laet C, Kanis JA, Oden A. et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 16:1330-1338.2005