

Biomarker Fraktur Stres: What And When To Test?

Anastasia Feliciano,* Daniel Daniel,* Grace Suriadi
Halim,* Merryana Seputri,* Angelica Anggunadi***

*Program Studi Ilmu Kedokteran Olahraga, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

**Divisi Ilmu Kedokteran Olahraga, Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas,
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

***Center for Sports and Exercise Studies Indonesian Medical Education and Research Institute
Faculty of Medicine Universitas Indonesia

Pendahuluan

Fraktur stres adalah cedera *overused* yang cukup sering terjadi baik pada populasi umum masyarakat, maupun populasi khusus atlet dan anggota militer.^{1,2} Insidens cedera fraktur stres mencapai 21,1% pada populasi atlet, dengan angka lebih tinggi pada atlet perempuan (9-13%) dibanding atlet laki-laki (6,5%).^{3,4} Studi menunjukkan 40% atlet pernah mengalami fraktur stres pada suatu titik dalam karir mereka.³ Cedera fraktur stres juga berkontribusi terhadap 10% kasus cedera ortopedi dan mencapai 20% kasus yang ditemukan pada klinik kedokteran olahraga. Sebanyak 80-95% dari cedera fraktur stres terjadi pada ekstremitas bawah, dengan tempat yang paling umum di tibia, tarsal, metatarsal, dan panggul.³

Cedera fraktur stres terjadi karena adanya kerusakan berulang berskala mikro pada tulang akibat beban mekanis repetitif yang melebihi kapasitas biologis dari tulang.^{3,5} Sebagaimana tulang terus-menerus aktif

melakukan pembentukan ulang (*remodelling*) melalui proses pembentukan tulang oleh osteoblas dan resorpsi tulang oleh osteoklas, fraktur stres timbul dari respons kontinu tulang terhadap deformasi mekanis repetitif dari aktivitas fisik dan olahraga.^{6,7} Hal ini mengakibatkan proses resorpsi tulang oleh osteoklas akan melebihi kecepatan proses pembentukan tulang oleh osteoblas, terjadi diskontinuitas pada titik-titik fokus tulang yang menerima beban mekanis, terbentuknya fraktur mikro, reaksi stress injury tulang, dan akhirnya suatu fraktur stres.⁷⁻⁹ Fraktur stres yang tidak ditangani dengan baik dapat berkomplikasi menjadi fraktur komplisit, malunion, nonunion, nyeri kronik, nekrosis avaskular, dan disabilitas permanen.^{2,9} Untuk pulih dari fraktur stres, seseorang perlu melakukan pembatasan aktivitas selama 4-12 minggu.⁹ Morbiditas signifikan terjadi karena nyeri, kehilangan waktu untuk beraktivitas atau berolahraga yang berakibat pada terbatasnya kemampuan latihan, penurunan performa bahkan mengancam terjadinya pen-

Korespondensi: Angelica Anggunadi

E-mail: sekretariat.iko@gmail.com

siun dini.^{3,9} Komplikasi dari fraktur stres bahkan dapat berujung pada disabilitas permanen, dan kerugian finansial yang besar.³

Seiring berkembangnya ilmu pengetahuan saat ini, mulai marak penggunaan biomarker dalam menilai faktor risiko suatu penyakit. Biomarker adalah suatu zat, struktur, proses objektif yang dapat diukur di dalam tubuh maupun produknya, yang keberadaannya dapat mempengaruhi atau memprediksi insidens suatu penyakit atau luaran tertentu.¹⁰ Berangkat dari fisiologi pembentukan tulang dan patogenesis fraktur stres tentang ketidakseimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang, banyak studi berusaha mengetahui biomarker proses pembentukan ulang tulang yang dapat menunjukkan pola berbeda pada penderita fraktur stres dibandingkan pada kontrol.¹¹

Melalui tinjauan literatur ini penulis ingin mengetahui biomarker yang dapat dijadikan penilaian risiko terjadinya fraktur stres pada seseorang sehingga di kemudian hari dapat dicegah, dideteksi lebih dini dan diharapkan dapat menurunkan angka kejadian fraktur stres maupun morbiditas yang ditimbulkan.

Biomarker Pembentukan Tulang

Vitamin D

Studi kasus kontrol Shimasaki et al.¹² mengevaluasi risiko fraktur stres metatarsal ke-5 dengan mengukur level serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). Studi ini melibatkan 37 atlet yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu 18 atlet memiliki riwayat fraktur stres pada metatarsal ke-5 zona 2 atau 3, dan 19 atlet sebagai kontrol. Peneliti memeriksa level serum 25(OH)D, serum hormon paratiroid (PTH) dan biomarker *turn-over* tulang. Dengan analisa regresi logistik, atlet dengan level 25(OH)D <30ng/mL (*odds ratio* (OR) 23,3), serum PTH lebih tinggi (OR 1,01) atau serum *bone-specific* alkaline-fosfatase (OR 1,1) ditemukan peningkatan risiko terjadinya fraktur stres pada metatarsal ke-5. Studi Shimasaki menyimpulkan bahwa level 25(OH)D 10ng/ml dan 20ng/ml berhubungan dengan peningkatan kejadian fraktur stres metatarsal ke-5 sebanyak 5,1 dan 2,9 kali, berurutan.¹²

Ruohola et al. melakukan studi kohort prospektif selama 90 hari mengenai hubungan kadar 25(OH)D terhadap fraktur stres pada 800 anggota militer Finlandia laki-laki yang baru direkrut dengan rata-rata usia 19 tahun. Setelah melakukan analisis multivar-

iat model regresi, 22 subjek dengan fraktur stres pada akhir studi, ditemukan angka risiko fraktur stres pada subjek dengan kadar serum 25(OH)D yang lebih rendah dari nilai median (75nmol/L) adalah 3,6 kali lebih tinggi daripada subjek dengan kadar 25(OH)D di atas nilai median, dengan interval kepercayaan (IK) 95% 1,2–11.¹³

Pada suatu tinjauan artikel yang dilakukan Knechtle et al.¹ disimpulkan bahwa dalam hal prevensi dan terapi, 25(OH)D memiliki peranan yang penting. Atlet perlu melakukan evaluasi kadar 25(OH)D, kalsium, kreatinin dan hormon paratiroid. Kadar 25(OH)D ≥ 30 ng/mL disarankan bagi atlet untuk mencegah fraktur stres, yang dilakukan lewat perubahan gaya hidup dan suplementasi vitamin D per oral. Studi terbaru merekomendasikan suplementasi 800IU 25(OH)D dan 2.000mg kalsium harian untuk mengurangi prevalensi fraktur stres pada atlet. Asupan harian 25(OH)D dapat ditingkatkan hingga 2.000IU per hari.

Kalsium

Studi *double-blind Randomized Controlled Trial* (RCT) oleh Lappe et al.¹⁴, terhadap 5201 anggota militer perempuan yang diberikan intervensi dibandingkan dengan kontrol, didapatkan hasil penurunan insidens fraktur stres sebesar 20% pada kelompok suplementasi kalsium (2000mg/ hari) dan Vitamin D (800IU/hari).^{1,14}

Kemudian studi *double-blind* RCT di tahun 2015 oleh Stomberg et al.¹⁵, terhadap anggota militer yang diberikan intervensi suplementasi kalsium lebih rendah (1000mg/ hari) dan vitamin D (1000IU/hari) dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diberikan plasebo, juga menunjukkan suplementasi pada kelompok intervensi berhasil mencegah peningkatan dari biomarker resorpsi tulang *Cross-Linked Collagen Telopeptide* (CTX-1) dan *Tartrate-resistant acid phosphatase* (TRAP).

Namun studi kohort prospektif oleh Sonnevile et al. menemukan hanya asupan vitamin D yang berhubungan dengan risiko fraktur stres lebih rendah pada remaja perempuan dibandingkan asupan kalsium saja maupun asupan produk susu saja.¹⁶

Kalsium diperlukan untuk mineralisasi tulang sementara vitamin D diperlukan untuk mempertahankan homeostasis kalsium dan proses pembentukan tulang.¹⁶ Suplementasi kalsium dan vitamin D masing-masing diperlukan untuk menjamin ketersediaan

kadar serum kalsium dan 25(OH)D yang adekuat dalam tubuh serta menjaga kadar hormon paratiroid agar tidak meningkat.^{14,15} Ketika kadar serum kalsium rendah, baik karena asupan yang tidak cukup maupun kehilangan yang berlebih, akan terjadi peningkatan produksi hormon paratiroid yang akan menstimulasi proses resorpsi tulang dengan tujuan membebaskan kalsium dari tulang menuju ke peredaran darah.^{15,16} Proses resorpsi tulang yang berlebihan secara kontinu akan menjadi risiko terjadinya fraktur stres.¹⁴

Procollagen type I amino-terminal propeptide (PINP)

Studi Mauntel et al.⁶ meneliti pola pergerakan batang tubuh dan ekstremitas bawah, faktor risiko fraktur stres dan biomarker *turn-over* tulang pada 45 pria yang berlatih militer. Mauntel et al. mengumpulkan data *landing error scoring system* (LESS), kuesioner cedera dan aktivitas fisik serta tes kebugaran fisik. Dalam hal ini, LESS dapat membedakan individu mana yang memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami cedera ekstremitas bawah, termasuk fraktur stres. Peneliti juga mengukur kadar serum PINP dan CTx-1 sebagai variabel tergantung. Dari analisa regresi multipel menunjukkan bahwa variabel rasio PINP:CTx-1 sebanyak 66%-nya dari faktor risiko fraktur stres ($p=0,01$).

Bone Alkaline Phosphatase (BALP)

Studi oleh Yanovich et al.¹¹ yang dilakukan terhadap 85 prajurit yang mengikuti pelatihan selama 18 minggu menyimpulkan bahwa biomarker BALP, PINP, CTx-1, dan juga TRAP5b tidak menunjukkan adanya perbedaan antara yang mengalami fraktur stres dengan yang tidak. Pada awal penelitian, semua subjek menunjukkan biomarker yang sama, tetapi seiring berjalannya latihan, biomarker ini meningkat. Namun semua hal mengalami peningkatan, baik yang mengalami fraktur stres maupun tidak.

Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)

Studi Strohbach et al.¹⁷ meneliti respon IGF-1 antara tentara wanita yang mengalami fraktur stres (13 subjek) (kelompok SFX) dan tidak mengalami fraktur stres (49 subjek) (kelompok NSFX) selama latihan tempur dasar. Dari studi ini diperoleh beberapa hasil, di antaranya: subjek pada kelompok yang mengalami fraktur stres memiliki ting-

gi badan yang lebih tinggi dan indeks massa tubuh yang lebih rendah secara signifikan ($p<0,05$); kadar IGF-1 total, bioavailabilitas IGF-1, IGF-1 bebas, biomarker tulang lainnya dan sitokin tidak berbeda signifikan secara statistik antar kelompok di awal studi (sebelum latihan tempur dasar dilakukan). Hanya kadar serum IGF binding protein (BP)-2 dan IGFBP-5 yang lebih tinggi secara signifikan pada kelompok SFX sebelum latihan tempur dasar dilakukan. Setelah latihan tempur dasar, IGF-1 mengalami peningkatan di kedua kelompok secara signifikan. Perbedaan bioavailabilitas IGF-1 sebelum dan sesudah latihan tempur dasar juga signifikan secara statistik pada kedua kelompok. Kelompok SFX mengalami penurunan signifikan bioavailabilitas IGF-1 bila dibandingkan sebelum dan sesudah latihan tempur dasar ($p<0,05$). Kelompok NSFX justru mengalami peningkatan signifikan bioavailabilitas IGF-1 bila dibandingkan sebelum dan sesudah latihan tempur dasar ($p<0,05$). Dari studi ini, disimpulkan bahwa perempuan tentara yang menjalani latihan dasar, yang mengalami fraktur stres mengalami penurunan bioavailabilitas IGF-1 sedangkan yang tidak mengalami fraktur stres justru mengalami peningkatan bioavailabilitas IGF-1, yang sama-sama signifikan secara statistik.

Biomarker Resorpsi Tulang

Type-1 collagen crosslinked N-telopeptide in urine (u-NTX)

Studi Fujita et al.¹⁸ meneliti pengaruh marker resorpsi tulang (u-NTX) pada onset fraktur stres pada 19 pelari jarak jauh wanita. Studi ini menyimpulkan bahwa pada pelari jarak jauh wanita, nilai u-NTX selalu dalam nilai normal ketika tidak ada kejadian fraktur stres pada rerata wanita *premenopause*, namun nilai u-NTX meningkat ($\geq +1,5$ SD) ketika atlet mengalami fraktur stres. Peneliti menyarankan pengukuran u-NTX secara teratur dan memonitor fluktuasinya sebagai indikator berkembangnya fraktur stres.

Cross-Linked Collagen Telopeptide (CTx- 1)

Seperti yang telah dibahas sebelumnya, studi Mauntel et al. menunjukkan bahwa variabel rasio PINP:CTx-1 adalah 66% dari faktor risiko fraktur stres ($p=0,01$).⁶

Growth Differentiation Factor 5 (GDF5)

Studi Zhao et al.¹⁹ Mengukur apakah ada hubungan kelainan GDF5 rs143383 dengan kejadian fraktur stres pada 1398 subjek yang akan mengikuti senam selama 8 minggu. Dari 1398 subjek ini, 189 subjek mengalami fraktur stres selama periode latihan. Zhao et al.¹⁹ menyimpulkan bahwa polimorfisme gen GDF5 rs143383 ($P < 0,0001$) dapat dikaitkan dengan faktor risiko fraktur stres.

Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP5b)

Sebagaimana yang telah dibahas sebelumnya, studi Yanovich et al.¹¹ menyimpulkan bahwa biomarker BALP, PINP, CTx-1 dan juga TRAP5b tidak menunjukkan perbedaan antara mereka dengan dan tanpa fraktur stres.

Ringkasan

Dari tinjauan pustaka yang penulis lakukan, biomarker yang dapat digunakan untuk memprediksi fraktur stres adalah kadar 25(OH)D, IGF-1, dan bioavailabilitas GDF5 rs143383. Pemeriksaan 25(OH)D dapat dilakukan secara rutin setiap tahun atau pada akhir musim dingin untuk negara yang memiliki empat musim. Pemeriksaan bioavailabilitas IGF-1 dan GDF5 rs143383 dapat dilakukan setelah pembebanan latihan minimal 8 minggu, namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut.

Meskipun dipromosikan secara luas oleh laboratorium medis dan pemeriksaan genom, biomarker lain dapat dikatakan belum menemukan bukti yang cukup kuat untuk digunakan dalam memprediksi atau menilai faktor risiko fraktur stres.

Skrining untuk kadar vitamin D saat ini merupakan pilihan yang paling memenuhi syarat dibandingkan dengan biomarker lain karena biaya yang relatif terjangkau dan ketersediaan tes yang luas. Atlet disarankan untuk diberikan tambahan 800-2.000IU 25(OH)D dan 2.000mg kalsium setiap hari untuk mengurangi prevalensi fraktur stres. Penelitian lebih lanjut diperlukan mengenai pemeriksaan biomarker yang lebih spesifik, khususnya biomarker resorpsi tulang, untuk menilai faktor risiko fraktur stres.

Daftar Pustaka

1. Knechtle B, Jastrzębski Z, Hill L, Nikolaidis

- Vitamin D and Stress Fractures in Sport: Preventive and Therapeutic Measures—A Narrative Review. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2021;57(3):223. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7999420/>
2. Chen YT, Tenforde AS, Fredericson M. Update on stress fractures in female athletes: epidemiology, treatment, and prevention. *Curr Rev Musculoskelet Med* [Internet]. 2013;6(2):173–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3702771/>
 3. Abbott A, Bird ML, Wild E, Brown SM, Stewart G, Mulcahey MK. Part I: epidemiology and risk factors for stress fractures in female athletes. *Phys Sportsmed* [Internet]. 2020;48(1):17–24. Available from: <https://doi.org/10.1080/00913847.2019.1632158>
 4. Wood AM, Hales R, Keenan A, Moss A, Chapman M, Davey T, et al. Incidence and Time to Return to Training for Stress Fractures during Military Basic Training. *Journal of Sports Medicine* [Internet]. 2014;2014:282980. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590895/>
 5. Duckham RL, Peirce N, Meyer C, Summers GD, Cameron N, Brooke-Wavell K. Risk factors for stress fracture in female endurance athletes: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2012 Nov 19;2(6):e001920.
 6. Mauntel TC, Marshall SW, Hackney AC, Pietrosimone BG, Cameron KL, Peck KY, et al. Trunk and Lower Extremity Movement Patterns, Stress Fracture Risk Factors, and Biomarkers of Bone Turnover in Military Trainees. *J Athl Train* [Internet]. 2020;55(7):724–32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384468/>
 7. Knapik JJ, Reynolds KL, Hoedebecke KL. Stress Fractures: Etiology, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *J Spec Oper Med* [Internet]. 2017;17(2):120–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28599045>
 8. Astur DC, Zanatta F, Arliani GG, Moraes ER, Pochini A de C, Ejnisman B. Stress fractures: definition, diagnosis and treatment. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)* [Internet]. 2015;51(1):3–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4767832/>
 9. Patel DS, Roth M, Kapil N. Stress fractures: diagnosis, treatment, and prevention. *Am Fam Physician*. 2011 Jan 1;83(1):39–46.
 10. Strimbu K, Tavel JA. What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2010;5(6):463–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3078627/>

11. Yanovich R, Evans RK, Friedman E, Moran DS. Bone Turnover Markers Do Not Predict Stress Fracture in Elite Combat Recruits. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2013;471(4):1365–72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586020/>
12. Shimasaki Y, Nagao M, Miyamori T, Aoba Y, Fukushi N, Saita Y, et al. Evaluating the Risk of a Fifth Metatarsal Stress Fracture by Measuring the Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels. *Foot Ankle Int* [Internet]. 2016;37(3):307–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26596794>
13. Ruohola JP, Laaksi I, Ylikomi T, Haataja R, Mattila VM, Sahi T, et al. Association between serum 25(OH)D concentrations and bone stress fractures in Finnish young men. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2006;21(9):1483–8. Available from: [files/1766/Ruohola et al. - 2006 - Association between serum 25\(OH\)D concentrations a.pdf](files/1766/Ruohola et al. - 2006 - Association between serum 25(OH)D concentrations a.pdf)
14. Lappe J, Cullen D, Haynatzki G, Recker R, Ahlf R, Thompson K. Calcium and vitamin D supplementation decreases incidence of stress fractures in female navy recruits. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2008;23(5):741–9. Available from: <files/1769/Lappe et al. - 2008 - Calcium and vitamin D supplementation decreases in.pdf>
15. Gaffney-Stomberg E, Hughes JM, Guerriere KI, Staab JS, Cable SJ, Bouxsein ML, et al. Once daily calcium (1000mg) and vitamin D (1000IU) supplementation during military training prevents increases in biochemical markers of bone resorption but does not affect tibial microarchitecture in Army recruits. *Bone*. 2022 Feb;155:116269.
16. Sonnevile KR, Gordon CM, Kocher MS, Pierce LM, Ramappa A, Field AE. Vitamin D, Calcium, and Dairy Intakes and Stress Fractures Among Female Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2012;166(7):595–600. Available from: <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2012.5>
17. Strohbach CA, Scofield DE, Nindl BC, Centi AJ, Yanovich R, Evans RK, et al. Female recruits sustaining stress fractures during military basic training demonstrate differential concentrations of circulating IGF-I system components: A preliminary study. *Growth Hormone & IGF Research*. 2012 Oct;22(5):151–7.
18. Fujita S, Sakuraba K, Kubota A, Wakamatsu K, Koikawa N. Stress Fracture Influences Bone Resorption marker (u-NTX) in Female Long Distance Runners. *Int J Sports Med* [Internet]. 2017;38(14):1070–5. Available from: <files/1779/Fujita et al. - 2017 - Stress Fracture Influences Bone Resorption marker .pdf>
19. Zhao L, Chang Q, Huang T, Huang C. Prospective cohort study of the risk factors for stress fractures in Chinese male infantry recruits. *J Int Med Res* [Internet]. 2016;44(4):787–95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5536631/>

