

## Farmakoterapi Osteoporosis

Osteoporosis adalah suatu kondisi tulang yang bercirikan pengurangan densitas massa dan perburukan mikroarsitektur tulang sehingga tulang menjadi rapuh dan risiko kejadian patah tulang meningkat. Densitas massa tulang berkurang dengan bertambahnya usia. Penelitian yang dilakukan oleh PT. Fonterra Brands Indonesia di 14 propinsi pada tahun 1999 dan 16 propinsi pada tahun 2003-2005 di Indonesia melaporkan bahwa dari 126.265 orang yang diteliti, yang mana 65% diantaranya adalah perempuan, secara keseluruhan pada berbagai usia risiko osteoporosis pada laki-laki lebih rendah daripada perempuan (14,8% vs 21,7%); sedangkan risiko osteopenia pada laki-laki dan perempuan hampir sama (39,1% vs 34,7%).<sup>1</sup> Pada tahun 2006 prevalensi osteoporosis wanita Indonesia, 23% pada usia 50 hingga 80 tahun, dan 53% pada usia 70 hingga 80 tahun.<sup>2,3</sup> Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2010, menyatakan angka insiden patah tulang paha yang diakibatkan osteoporosis sekitar 200 per 100.000 kasus pada wanita dan pria di atas usia 40 tahun.<sup>2,4</sup>

Densitas massa tulang berkorelasi dengan risiko patah tulang. Pengukuran densitas massa tulang (*bone mineral density*, BMD) menggunakan alat pemindai (*dual-energy x-ray absorptiometry*, DXA). Satuan BMD dinyatakan dalam gram mineral per sentimeter persegi ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) area pemindaian. Densitas massa tulang juga dapat dinyatakan dalam skor Z atau skor T. Skor Z adalah standar deviasi (SD) BMD terukur terhadap nilai BMD yang diharapkan dimiliki oleh penderita sesuai dengan umur dan jenis kelaminnya; sedangkan skor T adalah standar deviasi BMD terukur dibandingkan dengan BMD normal dewasa muda dengan jenis kelamin yang sama dengan penderita. Biasanya 1 SD setara dengan 10 – 15% BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ).<sup>5</sup>

*World Health Organization* (WHO) menetapkan kategori normal, osteopenia dan osteoporosis pada wanita pascamenopause dan pria yang berusia >50 tahun berdasarkan skor T sebagai berikut:<sup>5</sup>

- Skor T  $\geq -1,0$  disebut normal
- $-1,0 > \text{Skor T} > -2,5$  disebut osteopenia (densitas massa tulang rendah)
- Skor T  $\leq -2,5$  disebut osteoporosis.

Kategorisasi WHO tersebut tidak berlaku untuk wanita premenopause, pria yang berusia <50 tahun dan anak-anak.

Terapi farmakologiseharusnya diberikan pada wanita pascamenopause dan pria yang berusia >50 tahun dengan faktor risiko osteoporosis berikut:

1. Riwayat patah tulang panggul dan tulang belakang
2. Nilai pemeriksaan BMD menggunakan DXA pada tulang paha atau tulang belakang menunjukkan skor T  $\leq -2,5$

3. Massa tulang rendah, skor T tulang paha atau tulang belakang antara  $-1,0$  dan  $-2,5$ , dan probabilitas patah tulang panggul dalam 10 tahun  $\geq 3\%$ .<sup>6</sup>

Sebelum memulai terapi farmakologi, penderita yang menderita osteoporosis harus menjalani evaluasi untuk mengetahui kemungkinan penyebab sekunder dan selama terapi penderita harus cukup asupan kalsium, vitamin D dan olahraga. Untuk wanita dan pria yang berusia >50 tahun direkomendasikan mengkonsumsi kalsium (minimum 1.200mg per hari) dan vitamin D (800-1.000IU atau 20–25 $\mu\text{g}$  per hari), olah raga (untuk melatih kekuatan otot dan keseimbangan) secara teratur (misal: *tai chi*, jalan cepat), menghindari rokok (baik aktif maupun pasif) dan alkohol (lebih dari 3 porsi per hari) untuk mengurangi risiko patah tulang.<sup>6</sup>

Ada dua mekanisme kerja obat yang digunakan untuk mencegah kejadian patah tulang, yaitu: obat-obat yang mencegah terjadinya resorpsi kalsium tulang (obat golongan bisfosfonat, terapi hormon, kalsitonin, denosumab) dan obat yang membentuk tulang (teriparatide belum beredar di Indonesia).

Obat-obat yang disetujui oleh FDA untuk digunakan dalam pengobatan osteoporosis adalah: golongan bisfosfonat, kalsitonin, estrogen, raloksifen dan hormon paratiroid. Obat golongan bisfosfonat (alendronat, risedronat dan zoledronat) merupakan obat pilihan pertama. Satu kajian sistematis terhadap 24 meta-analisis dan 35 uji klinis acak terkendali menunjukkan bahwa alendronat dan risedronat mencegah patah tulang belakang (vertebra), tulang selain tulang belakang (non vertebra) dan tulang panggul (*hip fracture*). Zoledronat dan estrogen mencegah kejadian patah tulang belakang (vertebra), tulang selain tulang belakang (non vertebra) pada kelompok yang berisiko tinggi dan mengurangi risiko patah tulang panggul (*hip fracture*); perbedaan kejadian patah tulang pada pemakaian ibandronat dan pramidronat dibandingkan dengan plasebo tidak bermakna secara statistik. Raloksifen mencegah patah tulang belakang (vertebra) namun tidak memiliki efek mencegah patah tulang panggul (*hip fracture*). Alendronat, risedronat digunakan sebagai pencegahan dan terapi osteoporosis sedangkan zoledronat dan estrogen digunakan hanya untuk pencegahan osteoporosis. Tidak ada bukti yang menunjukkan perbandingan efektivitas dengan lama terapi bisfosfonat, namun lama uji klinis yang menggunakan bisfosfonat pada kelompok intervensi berkisar antara 3 – 60 bulan.<sup>8,9</sup>

Beberapa obat yang belum terbukti efektivitasnya dalam mencegah patah tulang namun sering digunakan antara lain: kalsitriol (analog vitamin D), golongan bisfosfonat lainnya (etidronat, pamidronat, tiludronat), hormon paratiroid lainnya [hPTH(1-84)], strontium ranelat, dan tibolon (agen mirip estrogen).<sup>8</sup>

Belum ada pengobatan yang efektif dengan efek samping yang minimal (bisfosfonat dapat menyebabkan osteonekrosis tulang rahang yang sulit disembuhkan) sehingga penelitian tentang obat-obat osteoporosis masih terus berlangsung.

Ditulis oleh :

Fauna Herawati, M. Farm-Klin., Apt.

### Kepustakaan

1. Jahari AB, Prihatini S. Risiko osteoporosis di Indonesia. *Gizi Indon*. 2007;30(1):1-11.
2. Kembaren L. Angka osteoporosis di Indonesia mencemaskan [Internet]. Available from: <http://www.jurnas.com/halaman/11/2012-10-13/224012>.
3. KEMENKES RI ajak masyarakat lakukan pencegahan osteoporosis [Internet]. Available from: <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/2087-kemenkes-ri-ajak-masyarakat-lakukan-pencegahan-osteoporosis.html>.
4. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012;23:2239–56.
5. Lippuner K. The future of osteoporosis treatment – a research update. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13624.
6. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington: National Osteoporosis Foundation; 2010.
7. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. 2010;182(17):1864-73.
8. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R, Forciea MA, Owens DK. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;149:404-15.
9. Treatment to prevent osteoporotic fractures: an update [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Feb 18]. Available from: [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/160/1048/lbd\\_clin\\_fin\\_to\\_post.pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/160/1048/lbd_clin_fin_to_post.pdf).
10. Ashley C, Currie A. *The renal drug handbook*. 3th ed. Oxford: Radcliffe Publishing; 2009.
11. DRUGDEX® System [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Updated periodically.

Tabel 1. Jenis dan aturan penggunaan obat yang disetujui FDA untuk terapi osteoporosis<sup>6-11</sup>

Golongan Obat	Nama Obat	Dosis Terapi	Aturan Obat	Penyesuaian Dosis	Efek Samping Umum
Bisfosfonat	Alendronat	<u>Pencegahan:</u> 5mg/hari oral atau 35mg/minggu dosis tunggal oral <u>Terapi:</u> 10mg/hari oral atau 70mg/minggu dosis tunggal oral	Diminum pada saat perut kosong bersama 250mL air 30 menit sebelum makan	LFG <35mL/min: hindari penggunaan alendronat	Gangguan saluran cerna (sulit menelan, radang esofagus dan tukak lambung), hipokalsemia, osteonekrosis tulang rahang
	Ibandronat	<u>Pencegahan:</u> 2,5mg/hari oral atau 150mg/minggu dosis tunggal oral <u>Terapi:</u> 2,5mg/hari oral atau 150mg/minggu dosis tunggal oral, atau setiap 3 bulan 1x3mg injeksi	Diminum pada saat perut kosong bersama 250mL air 60 menit sebelum makan	LFG <30mL/min: hindari penggunaan ibandronat	Gangguan saluran cerna (sulit menelan, radang esofagus dan tukak lambung), osteonekrosis tulang rahang
	Risedronat	<u>Pencegahan:</u> 5mg/hari oral, 35mg/minggu dosis tunggal oral, atau 150mg/bulan dosis tunggal oral (atau 1x75mg oral selama 2 hari berturut-turut) <u>Terapi:</u> 1x5mg/hari oral, 35mg/minggu dosis tunggal oral, 150mg/bulan dosis tunggal oral (atau 1x75mg oral selama 2 hari berturut-turut), atau dalam seminggu: hari pertama risedronat 35mg oral, hari ke-2-6 kalsium karbonat 1.250mg, demikian seterusnya (setiap awal minggu dimulai dengan minum risedronat, kemudian keesokan harinya minum kalsium karbonat hingga hari ke-7).	Diminum pada saat perut kosong bersama 250mL air 30 menit sebelum makan	LFG <20mL/min: hindari penggunaan risedronat	Gangguan saluran cerna (sulit menelan, radang esofagus dan tukak lambung), osteonekrosis tulang rahang
	Zoledronat	<u>Pencegahan:</u> Setahun 1x5mg injeksi	Apabila gejala seperti flu muncul maka diatasi dengan pemberian parasetamol 1000mg atau ibuprofen 400mg yang diminum 4 jam setelah infus intravena zoledronat selesai dan diberikan selama 3 hari	LFG 50-60mL/min: setahun 1x3,5mg injeksi; LFG<30mL/min: hindari penggunaan zoledronat	Atrial fibrilasi, artralgia, sakit kepala, nyeri otot, demam (gejala seperti flu), hipokalsemia
Kalsitonin	Kalsitonin	<u>Terapi:</u> Injeksi 100UI SK atau IM setiap selang sehari atau semprot hidung 200UI (1 semprot) per hari	-	Tidak ada penyesuaian dosis	Mual (sekitar 10%)

Golongan Obat	Nama Obat	Dosis Terapi	Aturan Obat	Penyesuaian Dosis	Efek Samping Umum
Antibodi monoklonal manusia	Denosumab	<u>Terapi:</u> Setiap 3 bulan 1x60mg injeksi SK + kalsium 1.000mg dosis tunggal oral dan vitamin D 400UI dosis tunggal oral	-	-	Gangguan saluran cerna (diare, mual), sakit kepala, <i>dyspnea</i> , infeksi saluran pernafasan
Estrogen (terapi hormon)	Estrogen terkonjugasi	<u>Pencegahan:</u> 0,3mg/hari oral kontinu atau dalam siklus rejimen 30 hari (misal: 25 hari minum estrogen, 5 hari berhenti, dst.)	-	-	Meningkatkan risiko kejadian tromboemboli, kanker payudara
Agonis estrogen	Raloksifen	<u>Pencegahan:</u> 60mg/hari dosis tunggal oral <u>Terapi:</u> 60mg/hari dosis tunggal oral	-	Tidak ada penyesuaian dosis	Meningkatkan risiko kejadian tromboemboli
Hormon paratiroid	Rekombinan hPTH-(1-34) (tidak tersedia di Indonesia)	<u>Terapi:</u> Sehari 1x100µg injeksi SK selama 24 bulan	-	-	-

Keterangan: - :berarti tidak ada data, LFG: laju filtrasi glomerulus, SK: subkutan, IM: intramuskular, UI: unit internasional

### Sambungan dari hal 29.....

Osteoprotegerin (OPG) protein ketiga mempunyai efek sangat kuat untuk menghambat osteoklastogenesis dan resorpsi tulang baik *in vitro* maupun *in vivo*. Konsistensi dengan peranan OPG dalam regulasi pembentukan tulang maka didapatkan bahwa tikus dengan transgenik akan berkembang menjadi osteopetrosis, sementara itu tikus tanpa peranan OPG akan mengalami osteoporosis berat. Sifat anti osteoklastogenik dari OPG disebabkan kemampuan untuk beraksi sebagai perangkap dengan mengikat ligan RANK dan menghambat interaksi ligan RANK /RANK.

### Kematian sel tulang oleh apoptosis

Masa kerja osteoklas manusia sekitar 2 minggu dan masa kerja osteoblas adalah 3 bulan. Setelah osteoklas meresorpsi tulang pada jarak tertentu baik pada tulang kortikal maupun trabekular maka mereka akan mati dan dengan cepat akan mengalami fagositosis. Sebagian besar (65%) dari osteoblas yang tersusun pada sisi remodeling juga akan mati. Baik osteoklas maupun osteoblas mati oleh apoptosis yang merupakan suatu proses yang umum terjadi pada beberapa jaringan regenerasi. Sel tulang yang mengalami apoptosis bisa dikenali oleh adanya kondensasi dari kromatin, degradasi dari

DNA menjadi oligonukleosom yang terpecah-pecah. Apoptosis osteoblas menjelaskan suatu kenyataan bahwa 50%-70% dari osteoblas yang awalnya berada pada sisi remodeling tulang manusia tidak dapat dihitung sebagai penjumlahan dari *lining cells* dan osteosit.

Osteosit adalah sel yang berumur panjang tetapi bisa mati, beberapa melalui apoptosis. Apoptosis osteosit merupakan hal yang penting terhadap originasi dan progresi dari BMU dan osteosit adalah satu-satunya sel di tulang yang dapat merasakan kebutuhan untuk remodeling pada tempat dan waktu yang tertentu. Osteosit mempunyai kontak fisik yang langsung dengan *lining cells* pada permukaan tulang, dan prekursor osteoklas pada lokasi tertentu pada tulang tergantung signal yang diberi oleh *lining cells*.

*Growth factor* dan sitokin yang menstimuli perkembangan osteoklas dan osteoblas dapat juga berpengaruh terhadap apoptosisnya. Sebagai contoh TGF- $\beta$  mendorong apoptosis osteoklas, sementara itu juga menghambat apoptosis osteoblas. IL-6 yaitu sitokin yang mempunyai efek anti apoptosis pada osteoblas hewan dan manusia, efek yang sama juga dialami pada osteoklas dan progenitornya.

### Kepustakaan

1. Anthony DW, Allan JD. Osteoporosis: a clinical guide. 1<sup>st</sup> ed. Martin Dunitz. London; 1988.
2. Johnell O, Kanis JA, 2004. An estimated of the world wide prevalence, mortality and disability associated with hip fractures. *Osteoporos Int.* 2004;15:897-900.
3. Johnell O, Kanis JA. Epidemiology of osteoporosis fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16:53-7.
4. Sernbol, Johnell O. Consequences of a hip fracture: a prospective study over 1 year. *Osteoporos Int.* 1993;3:148-53.
5. Manolagas SC. Birth and death of bone cells. Bone regulatory mechanisms and implication for pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000;21(2):115-37.
6. Manolagas et al. Interleukin-6 type cytokines and their receptor. In: Bilezikian JP, ed. Principles of bone biology. San Diego: Academic Press; 1996. P. 701-13.
7. Udagawa N, Horwood NJ, Elliott J, Mackay A, Owens J, Okamura H, Kurimoto M, Chambers TJ, Martin TJ, Gillespie MT. Interleukin-18 (Interferon- $\alpha$  inducing factor) is produced by osteoblast and acts via GM-CSF and not via Interferon- $\alpha$  to inhibit osteoclast formation. *J Exp Med.* 1997;185:1005-12.
8. Hughes et al. Estrogen monitor apoptosis of murine osteoclast mediated by TGF- $\beta$  Nat. Med. 1996;2: 1132-36.
9. Jilka RL et al. Osteoblast programmed cell death (apoptosis) modulation by growth factors and cytokines. *J Bone Miner Res.* 1998;13:793-803.
10. Steller H. Mechanical and genes of cellular. *Science.* 1995;267:1445-49.
11. Pafitt AM. Bone forming cells in clinical conditions. In: Hall BK, ed. Bone, the osteoblast and osteocyte. Vol 1. Boca Raton: Telford Press and CRC Press; 1990. P. 351-429.
12. Raisz, L.G. Pathogenesis of osteoporosis, concepts, conflicts and prospects. *Clin Invest.* 2005;115:3318-25.