



PIB XVIII IPD 2018

Improving Health Care Provider's Competencies in Internal Medicine in JKN Era

**Pangeran's Beach Hotel Padang
26-28 Januari 2018**

Editor :
Asman Manaf
Radias Zasra
Alexander Kam
Feni Fardila
Aulia Ihsani
Rahmy Nurdin

Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
RS Dr. M. Djamil Padang
bekerjasama dengan
PAPDI Cabang Sumatera Barat

IMPROVING HEALTH CARE PROVIDER'S COMPETENCIES IN INTERNAL MEDICINE IN JKN ERA

Editor : Asman Manaf, Radias Zasra, Alexander Kam, Feni Fardila, Aulia Ihsani, Rahmy Nurdin

Koordinator penerbitan : Asman Manaf
Redaktur pelaksana : Radias Zasra

@ 2018 Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
RS Dr. M. Djamil Padang

Diterbitkan pertama kali oleh :
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK Universitas Andalas
RS Dr. M. Djamil Padang

16 x 21 cm

ISBN 978-602-1332-18-4

Hak cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit.

DAFTAR NAMA PENYUMBANG TULISAN

Prof. Dr. dr. Asman Manaf, SpPD, KEMD

Sub Bagian Metabolik Endokrin Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

RSUP M Djamil Padang

Prof. dr. Harun Rasyid Lubis, SpPD, KGH

Sub Bagian Ginjal Hipertensi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

RSUP Adam Malik Medan

Prof. dr. Nuzirwan Acang, DTM&H, SpPD, KHOM, FINASIM

Sub Bagian Hematologi Onkologi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

RSUP M Djamil Padang

Prof. Dr. dr. Nasrul Zubir, SpPD, KGEH, FINASIM

Sub Bagian Gastroenterohepatologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

RSUP M Djamil Padang

Prof. dr. Wiguno Prodjosudjadi, SpPD, KGH, PhD

Sub Bagian Ginjal Hipertensi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta

Dr. dr. Eva Decroli, SpPD, KEMD, FINASIM

Sub Bagian Endokrin dan Metabolik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

RSUP M Djamil Padang

Dr. dr. Irza Wahid, SpPD, KHOM, FINASIM

Sub Bagian Hematologi Onkologi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

RSUP M Djamil Padang

Dr. dr. Radiyati Umi Partan, MKes, SpPD, KR

Sub Bagian Reumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

RSUP Dr M Hoesin Palembang

Dr. dr. Najirman, SpPD, KR, FINASIM

Sub Bagian Rheumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

RSUP M Djamil Padang

Dr. dr. Arina Widya Murni, SpPD, KPsi, FINASIM

Sub Bagian Psikosomatis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

RSUP M Djamil Padang

HYPERTHYROIDISM : WHEN TO START AND HOW TO TITRATE METHIMAZOLE AS ORAL ANTI THYROID	126
<i>Aman Manaf</i> Sub Bagian Metabolik Endokrin Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP M Djamil Padang	
HYPOTHYROIDISM : WHEN TO START AND HOW TO TITRATE LEVOTHYROXINE	136
<i>Ami Dwiati</i> Sub Bagian Endokrinologi Metabolik Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UNAND RSUP Dr. M. Djamil Padang	
PATHOGENESIS LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK: STATUS PADA NEFRITIS LUPUS	146
<i>Nurwulan</i> Sub Bagian Rheumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP M Djamil Padang	
THE ROLE OF MYCOPHENOLIC ACID IN LUPUS NEPHRITIS	158
<i>Rifugene Prodjosudjadi</i> Sub Bagian Ginjal Hipertensi FK Universitas Indonesia/ RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta	
PERAN RISENDRONAT PADA PENATALAKSANAAN OSTEOPOROSIS	164
<i>Machmudah Umi Partan</i> Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya	
PERANAN ANTI INTERLEUKIN-1 PADA PENGOBATAN OSTEOARTRITIS	175
<i>Majidman</i> Sub Bagian Rheumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP M Djamil Padang	
RECENT GUIDELINE IN MANAGEMENT OF NON-VARICEAL UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING	182
<i>Nasrul Zubir*, Ellyza Nasrul**</i> * Subbagian Gastroentero-Hepatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam ** Bagian Patologi Klinik FK-Unand/RSUP M Djamil Padang	

PERAN RISENDRONAT PADA PENATALAKSANAAN OSTEOPOROSIS

Radiyati Umi Partan

Divisi Reumatologi

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

1. Definisi

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi degeneratif yang berkaitan dengan kerusakan kartilago sendi. (buku ajar papdi; OA). Osteoarthritis juga disebut dengan "hyperthropic arthritis" dimana terdapat kerusakan pada kartilago sendi yang disertai dengan peningkatan densitas tulang dan proses pembentukan tulang di sekitar sendi. Osteoarthritis dapat mengenai beberapa sendi tubuh seperti vertebrae, panggul, pergelangan kaki, dan lutut. Berdasarkan *American Academy of Orthopedic Surgeons* dan *The National Institute of Health*, Osteoarthritis adalah kelainan rawan sendi dengan adanya perubahan morfologi, biokimia, molekuler dan biomekanik pada sel dan substansi dasarnya, fibrilasi, peradangan dan penurunan susunan rawan sendi, sklerosis dan kerusakan tulang subkondral, munculnya osteofit serta kista subkondral (Adnan ZA, 2009).

2. Epidemiologi

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi yang berhubungan dengan faktor usia. Penyakit ini sering didapatkan pada orang yang berusia diatas 40 tahun dan insidennya meningkat pada usia diatas 70 tahun, dimana pada usia tersebut banyak ditemukan perubahan patologis pada beberapa sendi tubuh. Osteoarthritis mempunyai dampak sosial ekonomi yang besar, baik di negara maju maupun berkembang. Diperkirakan 1 sampai 2 juta orang lanjut usia di Indonesia menderita cacat karena osteoarthritis. Osteoarthritis merupakan penyebab disabilitas yang paling banyak didapatkan pada usia lanjut. Global burden of disease 2010 melaporkan, prevalensi gangguan musculoskeletal di seluruh dunia sebesar 6,8%, jumlah ini lebih besar dari perkiraan jumlah



BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS / RSUP DR. M. DJAMIL PADANG
BEKERJA SAMA DENGAN
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM INDONESIA (PAPDI) CABANG SUMATERA BARAT

Sertifikat

Diberikan kepada :

Radiyati Umi Partan

atas partisipasinya sebagai

PEMBICARA

PERTEMUAN ILMIAH BERKALA ILMU PENYAKIT DALAM KE-18
**SYMPOSIUM, WORKSHOP,
AND EXHIBITION**
“Improving Health Care Provider’s Competencies in Internal Medicine In JKN Era”
Akreditasi IDI No. 890/IDI-WIL-SB/SK/XII/2017
Peserta : 12 SKP, Pembicara : 8 SKP, Moderator : 2 SKP

26-28 JANUARI 2018
PANGERAN'S BEACH HOTEL
P A N G
A D A N G

dr. Akmal M. Hanif, SpPD, KKV, MARS, FINASIM
Ketua PAPDI Cabang Sumatera Barat

Dr. dr. Najirman, SpPD, KR, FINASIM

Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil

dr. Harnavi Harun, SpPD, KGH, FINASIM

Ketua Pelaksana

Peran Risendronat pada Penatalaksanaan osteoporosis

Dr.dr.RadiyatiUmiPartan, SpPD,K-R, M.Kes

Staf divisi Reumatologi bagian Ilmu Penyakit Dalam, FK Universitas Sriwijaya/RS

Moeh.Hoesin Palembang

A. PENDAHULUAN

Prevalensi osteoporosis di Amerika Serikat sekitar 44 juta orang, terjadi pada usia diatas 50 tahun. Meskipun osteoporosis itu sendiri merupakan silent disease, penyakit ini memiliki konsekuensi klinis jangka panjang, terutama terjadinya patah tulang, dapat berdampak pada penurunan kualitas hidup pasien, morbiditas, dan bahkan kematian. Satu dari dua wanita dan satu dari empat pria lebih dari 50 tahun akan menderita patah tulang karena osteoporosis selama hidup mereka. Bisfosfonat adalah terapi utama untuk pengobatan osteoporosis pasca menopause (PMO) ^{1,2}. Bisfosfonat bekerja dengan mengurangi *turnover* tulang, yang menyebabkan peningkatan kepadatan tulang dan sebagai obat pemeliharaan atau perbaikan arsitektur tulang. Dalam uji klinis, efek farmakologis diukur melalui peningkatan kepadatan mineral tulang (BMD) dan penanda turnover tulang (BTMs). Manfaat klinis terapi bisfosfonat, secara signifikan mengurangi risiko patah tulang belakang dan non tulang belakang ^{1,3}.

B. ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Penyebab terjadinya osteoporosis adalah multifaktorial, namun dari berbagai faktor risiko tersebut, yang paling banyak dan umum dijumpai adalah ^{3,4} :

B.1.Osteoporosis postmenopause

Pada perempuan normal dengan kondisi hormon estrogen normal, maka estrogen akan mencapai sel osteoblas dan beraktivitas melalui reseptor yang terdapat dalam sitosol, mengakibatkan menurunnya sekresi sitokin seperti IL-1, IL-6, dan TNF α yang berfungsi menstabilisasi formasi tulang pada sel osteoblas tersebut. Di lain pihak, estrogen akan meningkatkan sekresi TGF β yang merupakan mediator untuk menarik sel osteoblas ke daerah tulang yang mengalami penyerapan oleh osteoklas. Efek estrogen normal pada osteoklas adalah menekan diferensiasi dan aktivasi sel osteoklas dewasa ^{3,5,7}.

Defisiensi estrogen setelah menopause mengakibatkan meningkatnya sekresi sitokin seperti IL-1, IL-6, dan TNF α yang berfungsi menurunnya formasi tulang pada sel osteoblas tersebut. Di lain pihak, defisiensi estrogen ini akan menurunkan sekresi TGF β

yang merupakan mediator untuk menarik sel osteoblas ke daerah tulang yang mengalami penyerapan oleh osteoklas. Efek defisiensi estrogen pada osteoklas akan meningkatkan proliferasi, diferensiasi, dan aktivasi osteoklas baru dan memperpanjang masa hidup osteoklas lama, sehingga resorpsi tulang melebihi pembentukannya (Dipiro et al, 2005).

b.2. Osteoporosis terkait usia

Hampir separuh masa hidup terjadi mekanisme penyerapan dan pembentukan tulang. Selama masa anak-anak dan dewasa muda pembentukan tulang jauh lebih cepat dibanding penyerapan tulang. Titik puncak massa tulang terjadi pada usia sekitar 30 tahun, dan setelah itu mekanisme resorpsi tulang menjadi lebih jauh lebih cepat dibanding pembentukan tulang^{3,6}. Penurunan massa tulang yang cepat akan menyebabkan kerusakan mikroarsitektur tulang, terutama pada tulang trabekular. Progresifitas resorpsi tulang merupakan kondisi normal dalam proses penuaan. Peristiwa ini diawali pada antara dekade 3 sampai 5 kehidupan. Perkembangan resorpsi tulang lebih cepat pada tulang trabekular dibanding tulang kortikal, dan pada wanita akan mengalami percepatan menjelang menopause^{2,4,6}.

Progresifitas resorpsi pada usia tua juga diperburuk dengan penurunan fungsi organ tubuh, termasuk penurunan absorpsi kalsium di usus, meningkatnya hormon paratiroid dalam serum, dan menurunnya laju aktivasi vitamin D yang lazim terjadi seiring proses penuaan^{4,5}.

C. PENATALAKSANAAN

Tujuan pemberian terapi pasien osteoporosis adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas termasuk mencegah terjadinya fraktur dan komplikasinya berhubungan dengan osteoporosis (Chisholm-burns *et.al* , 2008). Pemberian terapi pasien osteoporosis meliputi terapi non farmakologi dan farmakologi, sebagai berikut^{7,9} :

Terapi Non Farmakologi

a. Nutrisi

Pasien osteoporosis sebaiknya mendapatkan nutrisi yang cukup dan pemeliharaan berat badan yang ideal. Diet tinggi kalsium penting untuk memelihara densitas tulang. Nutrisi tersebut dapat berupa vitamin D yang bisa didapatkan dari

brokoli, kacang-kacangan, ikan teri, ikan salmon, susu, kuning telur, hati dan sardine serta paparan sinar matahari.

b. Olahraga

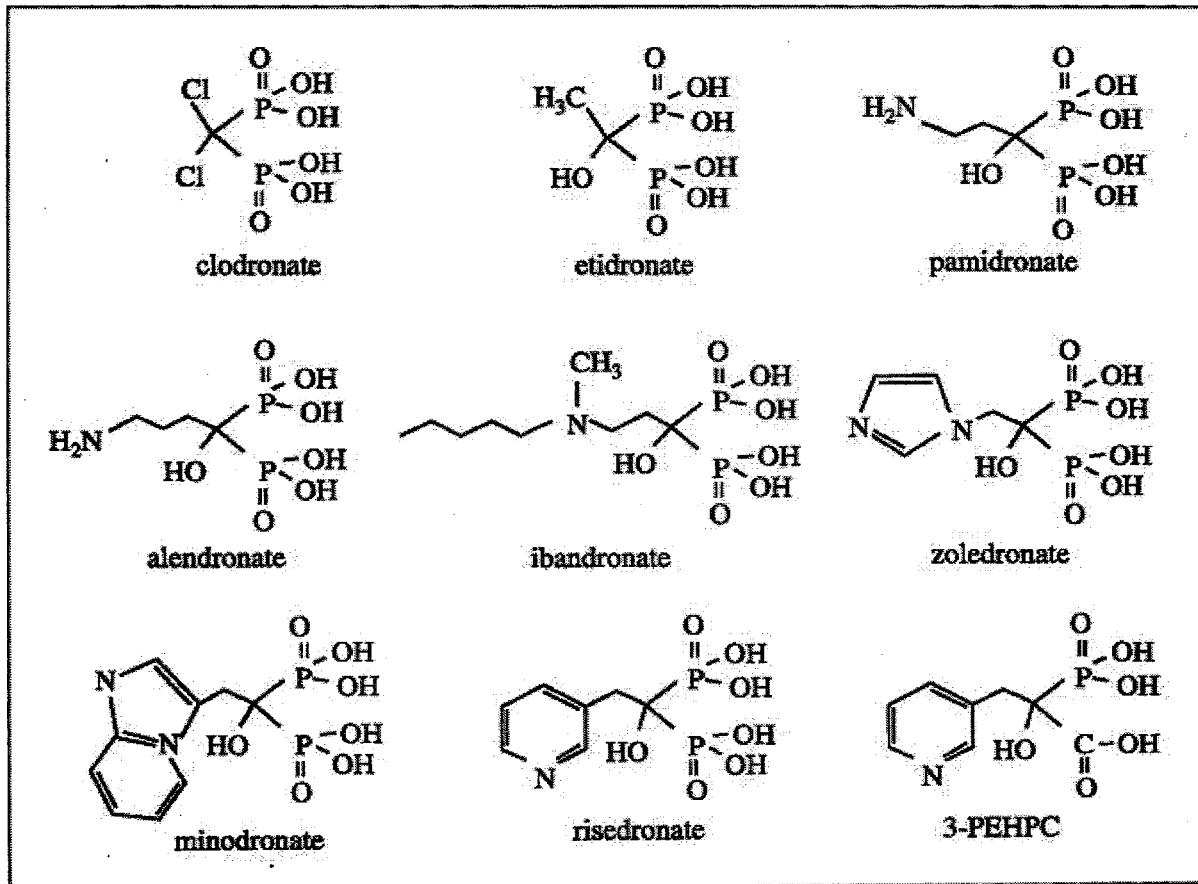
Olahraga seperti berjalan, jogging, senam osteoporosis dapat bermanfaat dalam mencegah kerapuhan dan fraktur tulang. Hal tersebut dapat memelihara kekuatan tulang (Chisholm-burns *et.al* , 2008). Prinsip latihan fisik untuk kesehatan tulang adalah latihan pembebanan, gerakan dinamis dan ritmis, serta latihan daya tahan (*endurans*) dalam bentuk *aerobic low impact*. Senam osteoporosis untuk mencegah dan mengobati terjadinya pengerosan tulang

1. Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi pada penderita osteoporosis dapat diberikan kalsium, vitamin D, bifosfonat , Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs), kalsitonin, fitoestrogen maupun teriparatide . Pada pembahasan kali ini hanya akan dibahas tentang bifosfonat.

D. PERAN BIFOSFONAT PADA PENATALAKSANAAN OSTEOPOROSIS

Bifosfonat merupakan andalan pengobatan untuk osteoporosis pascamenopause. Bifosfonat merupakan obat yang dapat digunakan untuk pengobatan osteoporosis, baik pada perempuan maupun laki-laki serta osteoporosis akibat penggunaan steroid^{6,8}. Bifosfonat merupakan analog pirofosfat yang terdiri dari dua asam fosfonat yang didikat satu sama lain oleh atom karbon. Berikut ini gambaran struktur kimia bifosfonat: ^{8,9,11}



Gambar 1. Struktur kimia bifosfonat

Mekanisme kerja bifosfonat dengan penurunan resorpsi tulang oleh osteoklas dengan cara berikatan pada permukaan tulang dan menghambat kerja osteoklas dengan cara mengurangi produksi proton dan enzim lisosomal di bawah osteoklas. Selain itu, beberapa bisfosfonat juga dapat mempengaruhi aktifasi prekursor osteoklas, diferensiasi prekursor osteoklas menjadi osteoklas yang matang, kemotaksis, perlekatan osteoklas pada permukaan tulang dan apoptosis osteoklas.

Bifosfonat juga memiliki efek tak langsung terhadap osteoklas dengan cara merangsang osteoblas menghasilkan substansi yang dapat menghambat osteoklas dan menurunkan kadar stimulator osteoklas. Beberapa penelitian juga mendapatkan bahwa bifosfonat dapat meningkatkan jumlah dan diferensiasi osteoblas. Dengan mengurangi aktifitas osteoklas, maka pemberian bifosfonat akan memberikan keseimbangan yang positif pada unit remodeling tulang.

Bifosfonat sangat hidrofilik, oleh karena itu, mereka kurang diserap oleh saluran pencernaan setelah pemberian oral (biasanya dengan penyerapan <5% untuk dosis oral), bukan melalui transportasi paracelluar karena mereka tidak lipofilik.

Dari sebagian kecil absorpsi tersebut, hanya sekitar 50% dari obat diserap secara selektif dan dipertahankan dalam kerangka, sedangkan sisanya dieliminasi dalam urin tanpa dimetabolisme. Penyerapan tulang dan retensi terutama tergantung pada faktor-faktor host (fungsi ginjal, tingkat osteoporosis tulang , dan ketersediaan bahan pengikat) dan potensi bifosfonat untuk berikatan dengan matriks tulang.^{9,11}

Hambatan absorpsi ini dapat dikurangi atau diperbaiki dengan cara pasien untuk tetap tegak selama 30 menit dan menahan diri dari makan makanan baik 2 jam sebelum dan setidaknya 30 menit setelah pil konsumsi. (Cara minum obat bifosfonat oral sebaiknya sbb : Bifosfonat oral secara farmakologi diabsorbsi dalam jumlah yang sangat rendah dan makanan dalam lambung dapat menurunkan absorbsinya. Obat ini juga dapat menyebabkan erosi esofagus, sehingga harus diturunkan ke dalam lambung dengan cepat dengan meminum air putih segelas. Beberapa penelitian menyatakan bahwa, jika meminum air beberapa gelas penuh akan menyebabkan reflux dan erosi esofagus dibandingkan dengan meminum segelas air . Pemberian calcium bersamaan dengan kalsium akan menurunkan efektivitas bifosfonat itu sendiri. Beberapa aturan minum obat bifosfonat oral adalah : tidak boleh bersamaan dengan makanan, tidak boleh bersamaan dengan teh, kopi atau coklat, dengan sejumlah kecil air , tidak boleh sebelum tidur)^{10,11}.

d.1. Beberapa Preparat Bisfosfonat

Etidronat

Untuk terapi osteoporosis, etidronat dapat diberikan dengan dosis 400 mg/hari selama 2 minggu, dilanjutkan dengan suplementasi kalsium 500 mg/hari selama 76 hari. Siklus ini diulang tiap 3 bulan. Pemberian secara siklik bertujuan untuk mengatasi gangguan mineralisasi akibat pemberian etidronat jangka panjang terus menerus¹².

Klodronat

Untuk osteoporosis, klodronat dapat diberikan dengan dosis 400 mg/hari selama 1 bulan dilanjutkan dengan suplementasi kalsium selama 2 bulan. Siklus ini dapat diulang setiap 3 bulan. Sama halnya dengan etidronat, pemberian klodronat jangka panjang terus menerus juga akan mengganggu mineralisasi tulang^{13,15}.

Untuk mengatasi penyakit Paget dan hiperkalsemia akibat keganasan, kloridonat dapat diberikan dengan dosis 1500 mg secara drip intravena selama 4 jam atau 300 mg/hari per drip selama 5 hari berturut-turut

Pamidronat

Pamidronat biasanya diberikan melalui infusintravena. Untuk penyakit Paget, diberikan dengan dosis 60 mg/kali selama 4 jam drip intravena, sedangkan untuk hiperkalsemia akibat keganasan dapat diberikan sampai 90 mg/kali selama 6 jam drip intravena^{12,14,15}.

Alendronat

Alendronat merupakan aminobisfosfonat yang sangat poten. Untuk terapi osteoporosis, dapat diberikan dengan dosis 10 mg/hari setiap hari secara kontinyu, karena tidak mengganggu mineralisasi tulang. Untuk penyakit Paget, diberikan dosis 40 mg/hari selama 6 bulan¹³.

Risedronat

Risedronat juga merupakan bisfosfonat generasi ketiga yang poten. Untuk mengatasi penyakit Paget, diperlukan dosis 30 mg/hari selama 2 bulan, sedangkan untuk terapi osteoporosis diperlukan dosis 5 mg/hari secara kontinyu. Berbagai penelitian membuktikan bahwa risedronat merupakan obat yang efektif untuk mengatasi osteoporosis dan mengurangi risiko fraktur pada wanita dengan osteoporosis pasca menopause dan wanita dengan menopause artificial akibat pengobatan karsinoma payudara^{15,16}.

E. EFEK SAMPING

Etidronat yang diberikan terus menerus Pada dosis untuk penyakit Paget, ternyata dapat mengganggu mineralisasi tulang, dengan akibat akumulasi osteoid yang tidak mengalami mineralisasi yang akan memberikan gambaran klinik dan histologik seperti osteomalasia, yaitu nyeri tulang yang difus dan risiko fraktur.

Nausea dan vomitus juga sering didapat pada penderita yang mendapat etidronat dosis untuk penyakit paget, tetapi jarang didapatkan pada dosis untuk osteoporosis.

Gangguan gastrointestinal atas juga sering didapatkan pada pemberian amino bisfosfonat, yaitu alendronat, karena dapat mengiritasi esofagus dan menyebabkan esophagitis erosif.

Oleh sebab itu alendronat harus diminum dengan air yang cukup banyak dan tidak boleh diberikan pada penderita dengan gangguan esofagus, misalnya striktura esofagus, akalasia, dismotilitas esofagus, dan juga pada penderita-penderita yang tidak dapat tegak.

Reaksi fase akut, berupa demam dan limfopenia, sering terjadi pada pemberian pamidronat parenteral, tetapi efek ini akan berkurang pada pemberian berulang. Reaksi idiosinkrasi berupa gagal ginjal akut, bronkokonstriksi, ketulian pada penderita otosklerosis, komplikasi pada mata, peritonitis aseptic dan ruam pada kulit, dapat terjadi pada pemberian bisfosfonat. Sejauh ini, risedronat, ibandronat dan zoledronat diketahui tidak bersifat toksik.

F. Penelitian tentang risendronat

Beberapa penelitian tentang risendronat, salah satu diantaranya menyatakan bahwa risendronat efektif pada wanita post menopause (Brown JP, et.al, 2012). Dari penelitian tersebut dinyatakan bahwa terdapat perubahan BMD vertebrae lumbalis setelah 12 bulan sebesar 4,0 % pada kelompok *risedronate* 5 mg dan *risedronate* 35 mg seminggu sekali memiliki efektivitas yang sama dengan terapi *risedronate* 5 mg sekali sehari. Hasil dari pengukuran efikasi sekunder dan penilaian keamanan juga sama pada ketiga kelompok setelah 12 bulan. *Risedronate* 35 mg dan 50 mg sekali seminggu memiliki efikasi dan keamanan yang sama dengan kelompok *risedronate* 5 mg.

Penelitian lain tentang efektifitas risendronate pada non vertebral dan hip fraktur dalam satu tahun pertama : Pasien yang diberikan *Risedronate* mengalami kejadian fraktur panggul dan non-vertebra yang lebih rendah dibandingkan pasien yang diberikan *Alendronate* dalam tahun pertama terapi (silverman, et.al., 2007)

Kesimpulan :

Osteoporosis merupakan penyakit yang sering terjadi pada usia lanjut dan pasien lain dengan penyakit penyerta. Risiko terjadinya komplikasi fraktur pada pasien tersebut meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien. Penatalaksanaan yang tepat yaitu dengan pemberian bifosfonat akan menurunkan risiko fraktur pada pasien osteoporosis.

Daftar Pustaka :

- 1.Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2002;71(2):103-11.
2. Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos Int* 2006;17(11):1638– 1644.
3. Chee Kung A.W, Rachman IA, Adam JM, et.al Impact of bone marker feedback on adherence to once monthly ibandronate for osteoporosis among Asian postmenopausal women *International Journal of Rheumatic Diseases* 2009; 12: 216–224
4. Dipiro, J. T., Robert L. T., Gary C. Y., Gary R. M., Barbara G. W., and L. Michael Posey. 2006. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. Seventh edition.* New York. Mc Graw Hill Medical.
5. Dipiro, Joseph T., Talbert , Robert L.,Yee, Gary C., Matzke, Gary R., Wells, Barbara G., Posey, L. Michael., 2005, *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach 1 Fifth Edition*, United States of America : McGraw-Hill Companies, Inc.
6. Hannan, E.L., Magaziner, J., Wang, J.J., Eastwood, E.A., Silberzweig, S.B., Gilbert, M., Morrison, R.S., McLaughlin, M.A., Orosz, G.M., Siu, A.L., 2001, Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes, *JAMA*, 285(21):2736-42.
7. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 May 16;103(20):7829–7834.
8. Manish Srivastava, MDa, Chad Deal, MD .Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clin Geriatr Med* 18 (2002) 529– 555
9. Matthew T. Drake, MD, PhD, Bart L. Clarke, MD, and Sundeep Khosla, MD. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc.* 2008 September ; 83(9): 1032–1045.
10. Plotkin LI, Aguirre JI, Kousteni S, Manolagas SC, Bellido T. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms

downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem* 2005 Feb 25;280:7317–7325.

11. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, et al. Osteoporosis in Clinical Practice (TOP) Study Group. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006;17(6):914–921.
12. Rossini M., Idolazzi L , Adami S. Evidence of sustained vertebral and nonvertebral antifracture efficacy with ibandronate therapy: a systematic review *Ther Adv Musculoskel Dis* (2011) 3(2) 67-79
13. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288.
14. Russell R.G, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy *Osteoporos Int* (2008) 19:733–759
15. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1013–1022.
16. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: The risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int*. 2007;18:25–34. DOI 10.1007/s00198-006-0274-z.
17. Yood RA, Emani S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E. Compliance with therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003 Dec;14(12):965–968.