

CIT REMOVED Quetext 18 % Peran Risendronat pada Penatalaksanaan osteoporosis(PADANG) edit.docx

By Radiyati Partan

Peran Bisfosphonat pada Penatalaksanaan osteoporosis

Dr.dr.Radiyati Umi Partan, 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. Bisfosphonat adalah terapi utama untuk pengobatan osteoporosis pasca menopause (PMO)^{1,2}. Bisfosphonat 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 bisfosphonat, secara signifikan mengurangi risiko patah tulang belakang dan non tulang belakang^{2,3}.

B. ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Penyebab terjadinya osteoporosis adalah multifaktorial, namun dari berbagai faktor risiko tersebut, yang paling banyak dan umum dijumpai adalah^{4,5} :

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^{4,6,7}.

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 pembentukannya⁸.

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^{6,7}. 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^{9,10}.

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^{4,11}.

C. PENATALAKSANAAN

Tujuan pemberian terapi pasien osteoporosis adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas termasuk mencegah terjadinya fraktur dan komplikasinya berhubungan dengan osteoporosis¹². Pemberian terapi pasien osteoporosis meliputi terapi non farmakologi dan farmakologi, sebagai berikut^{12,13}:

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

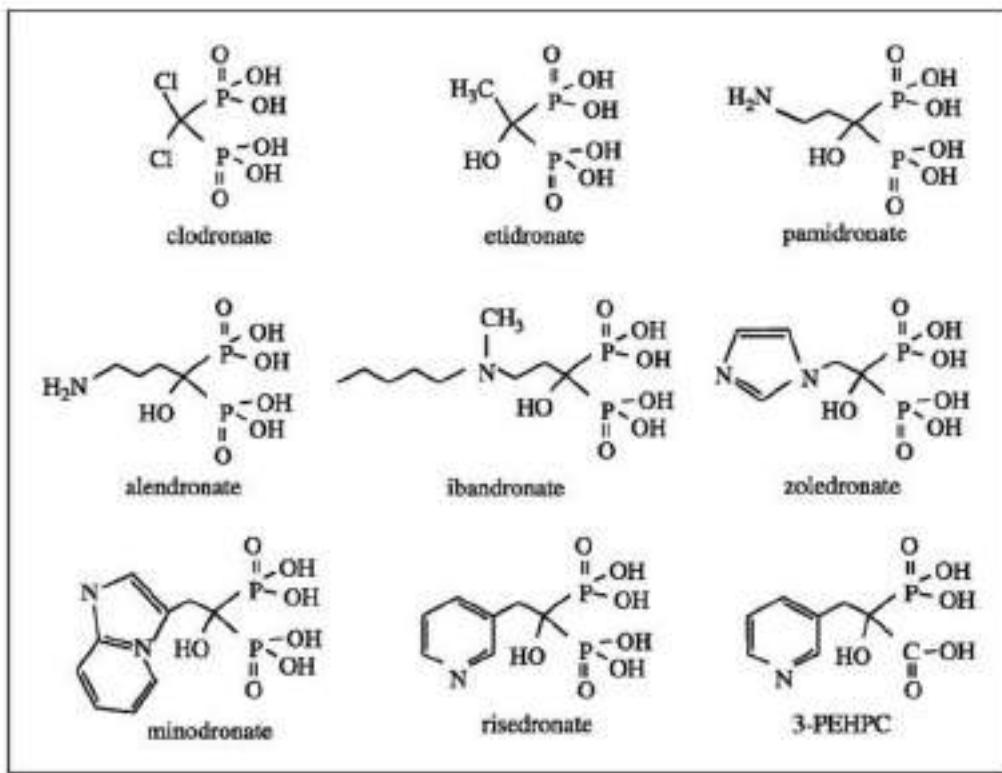
Olahraga seperti berjalan, jogging, senam osteoporosis dapat bermanfaat dalam mencegah kerapuhan dan fraktur tulang. Hal tersebut dapat memelihara kekuatan tulang¹⁴. Prinsip latihan fisik untuk kesehatan tulang adalah latihan pembebanan, gerakan dinamis dan ritmis, serta latihan daya tahan (*endurance*) 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^{2,15}. Bifosfonat merupakan analog pirofosfat yang terdiri dari dua asam fosfonat yang didikat satu sama lain oleh atom karbon. Berikut ini gambaran struktur kimia bifosfonat.^{2,16,17}



Gambar 1. Struktur kimia bifosfonat

Mekanisme kerja bifosfonat dengan penurunan resorpsi tulang oleh osteoklas dengan cara berikan pada permukaan tulang dan menghambat kerja osteoklas dengan cara mengurangi produksi proton dan enzim lisosomal di bawah osteoklas. Selain itu, beberapa bifosfonat 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 tulang¹⁰.

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 paracellular 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 tulang².

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)^{2,18}.

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 di ulang tiap 3 bulan. Pemberian secara siklik bertujuan untuk mengatasi gangguan mineralisasi akibat pemberian etidronat jangka panjang terus menerus¹⁶.

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^{1,2}.

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^{15,18}.

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 bulan².

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^{15,19}.

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, ketulan 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^{1,18}.

F. Penelitian tentang risendronat

Beberapa penelitian tentang risedronat, salah satu diantaranya menyatakan bahwa risendronat efektif pada wanita post menopause (Brown JP, et.al, 2012). Dari penelitian tersebut dinyatakan bahwa terdapat perubahan BMD vertebral 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 terapi¹³.

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 bisfosfonat akan menurunkan risiko fraktur pada pasien osteoporosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Russel, R. G., Watts, N. ., Ebetino, F. . & Rogers, M. . Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos. Int.* **19**, 733–759 (2008).
2. Drake, M. T., Clarke, B. L. & Khosla, S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc* **83**, 1032–1035 (2008).
3. Siris, E. ., Harris, S. ., Rosen, C. . & Al, E. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* **81**, 1013–1022 (2006).
4. McLean, R. R. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr. Osteoporos. Rep.* **7**, 134–139 (2009).
5. Partan, R. U. & Hermansyah, H. Prevalence and osteoporosis risk factors on patients with chronic obstructive lung disease. in *Clinical Rheumatology* (2013).
6. Boyce, B. F., Yang, Z. & Xing, L. Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* **19**, 171–80 (2009).
7. Theoleyre, S. et al. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: Involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev.* **15**, 457–475 (2004).
8. Dipiro, J. . et al. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. Seventh edition. (McGraw-Hill Medical, 2006).
9. Lu, X., Gilbert, L., He, X., Rubin, J. & Nanez, M. S. Transcriptional regulation of the osterix (Osx, Sp7) promoter by tumor necrosis factor identifies disparate effects of mitogen-activated protein kinase and NF κ B pathways. *J. Biol. Chem.* **281**, 6297–6306 (2006).
10. Setiyohadi, B. Osteoporosis akibat inflamasi. in *Osteoporosis & Penyakit Tulang Metabolik* 208–222 (2014).
11. Bai, P. et al. Disturbance of the OPG / RANK / RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. 1–8 (2011). doi:10.1186/1465-9921-12-157
12. Srivastava, M. & Deal, C. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clin Geriatr Med* **18**, 529–555 (2002).
13. Yood, R. . et al. Compliance with therapy for osteoporosis. *Osteoporos. Int.* **14**, 965–968 (2003).
14. Chisholm-Burns, M., Schwinghammer, T., Wells, B., Malone, P. & DiPiro, J. *Pharmacotherapy Principles and Practice*. Third Edition. (McGraw-Hill, 2008).
15. Silverman, S. ., Watts, N. ., Delmas, P. ., Lange, J. . & 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.* **18**, 25–34 (2007).
16. Kavanagh, K. ., Guo, K., Dunford, J. . & Al, E. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 7829–7834 (2006).
17. Plotkin, L. ., Aguirre, J. ., Kousteni, S., Manolagas, S. . & Bellido, T. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem* **280**, 7317–7325 (2005).
18. Carr, A. ., Thompson, P. . & Cooper, C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos. Int.* **17**, 1638–1644 (2006).
19. Brown, J. ., Kendler, D. ., McClung, M. ., Emkey, R. . & Al, E. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal

osteoporosis. *Calcif Tissue Int* **71**, 103–111 (2002).

CIT REMOVED Quetext 18 % Peran Risendronat pada Penatalaksanaan osteoporosis(PADANG) edit.docx

ORIGINALITY REPORT

8%
SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

- 1 Yoon, Sung-Hee Seanna. "The Effects of Bisphosphonates on the Development of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in a Mouse Model of Duchenne Muscular Dystrophy.", Proquest, 2015.
ProQuest
27 words — 1%
 - 2 Wamsler, Stefanie(Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik III und Poliklinik). "Zoledronsäure in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose", Justus-Liebig-Universität Gießen, 2011.
Publications
26 words — 1%
 - 3 Liebchen, Ariane(Institut für Ernährungswissenschaften; Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik III und Poliklinik). "Die Wirkung von Bisphosphonaten auf den Verlauf der Knochendichte bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose unter Berücksichtigung nutritiver Aspekte und körperlicher Aktivität", Justus-Liebig-Universität Gießen, 2009.
Publications
25 words — 1%
 - 4 Richter,Katrin Marie. "Schwangerschaftsassoziierte Osteoporose", Philipps-Universität Marburg, 2009.
Publications
25 words — 1%
 - 5 Rachner, Tilman Daniel. "Modulation und funktionelle Relevanz des RANKL/TRAIL/Osteoprotegerin-Systems beiMammakarzinomzellen", Philipps-Universität Marburg, 2010.
Publications
23 words — 1%
 - 6 Cauble, Meagan A.. "Nano and Micro Morphology of Type I Collagen as a Function of Disease and Drug
-
- 23 words — 1%

-
- 7 Salerno, Manuela <1980>(Giunti, Armando). "Identificazione di bersagli terapeutici e realizzazione di tecnologie innovative in oncologia ortopedica", Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, 2012. 17 words — 1 %
Publications
-
- 8 Klotz, Barbara. "Die Rolle der Modulatoren 1,25-Dihydroxyvitamin D3, Aktivin A, Myostatin und der Sauerstoffspannung bei der Schlüsselentscheidung zwischen Stemness und Morphogenese", Universität Würzburg, 2012. 6 words — < 1 %
Publications

EXCLUDE QUOTES OFF
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE MATCHES OFF