

## **Patomekanisme osteoporosis sekunder akibat steroid dan kondisi lainnya**

**Hikmat Permana**

Sub Bagian Endokrinologi dan Metabolisme  
Bagian Ilmu Penyakit Dalam  
RS Hasan Sadikin  
FK Universitas Padjadjaran  
Bandung

Osteoporosis merupakan penyakit kronis progresif melibatkan kelainan metabolisme tulang, yang ditandai adanya penurunan massa tulang dan kelainan microarsitektur jaringan tulang yang menyebabkan kerapuhan tulang sehingga mudah terjadi fraktur. Keadaan ini mengakibatkan pada beberapa individu baik laki-laki maupun perempuan menimbulkan gejala, disability, dan keterbatasan kualitas hidup. Beberapa tahun terakhir perhatian terhadap osteoporosis makin meningkat terutama akibat meningkatnya harapan hidup yang menyebabkan manula makin banyak serta pemakaian obat-obat berjangka lama yang berefek samping osteoporosis makin meningkat.

Terdapat dua jenis osteoporosis, yaitu osteoporosis primer dan sekunder. Dari beberapa penyebab osteoporosis sekunder, steroid ( glukokortikoid/ GK ) merupakan penyebab tersering ditemukan, berkaitan dengan penggunaan GK dalam jangka panjang dalam terapi seperti asma bronkhiale, penyakit paru obstruksi, penyakit inflamasi, penyakit endokrin, keganasan bahkan postransplantasi pun turut menyumbang peningkatan insidensi osteoporosis sekunder. Penelitian menunjukkan banyak penderita dengan terapi GK tidak mendapat upaya pencegahan osteoporosis, karena tidak adanya informasi tentang manfaat dan pentingnya pencegahan dalam strategi pengobatan. Oleh sebab itu dalam pengelolaan penyakit tersebut perlu pertimbangan dan pengamatan yang baik terhadap efek glukokortikoid serta upaya pencegahan osteoporosis.

### **Definisi Osteoporosis.**

Osteoporosis atau keropos tulang adalah suatu penyakit tulang yang ditandai dengan adanya penurunan masa tulang dan perubahan struktur pada jaringan mikroarsitektur tulang, yang menyebabkan kerapuhan tulang meningkat disertai kecenderungan terjadinya fraktur, terutama pada proksimal femur, tulang belakang dan pada tulang

radius. Sedangkan definisi yang sering dan banyak digunakan adalah definisi dari WHO yaitu Suatu penyakit yang disifati oleh adanya berkurangnya massa tulang dan kelainan mikroarsitektur jaringan tulang, dengan akibat meningkatnya kerapuhan tulang dan resiko terjadinya fraktur tulang.

Atas dasar definisi dari WHO ini maka osteoporosis diukur densitas massa tulang dengan ditemukan nilai t-score yang kurang dari  $-2,5$ . Sedangkan dikatakan normal nilai t-score  $> -1$  dan Osteopenic apabila t-score antara  $-1$  to  $-2,5$ . Dan dikatakan osteoporosis apabila nilai z-score  $< 2$ .

### **Anatomi tulang dan patogenesis osteoporosis**

Tulang normal terdiri dari komposisi yang kompak dan padat, berbentuk bulat dan batang padat serta terdapat jaringan berongga yang diisi oleh sumsum tulang. Tulang ini merupakan jaringan yang terus berubah secara konstan, dan terus diperbaharui. Jaringan yang tua akan digantikan dengan jaringan tulang yang baru. Proses ini terjadi pada permukaan tulang dan dikatakan sebagai *remodelling*. Dalam *remodeling* ini melibatkan osteoclast sebagai perusak jaringan tulang dan osteoblas sebagai pembentuk sel sel tulang baru.

Menjelang usia tua proses *remodeling* ini berubah. Aktifitas osteoclast menjadi lebih dominan dibandingkan dengan aktifitas osteoblast sehingga menyebabkan osteoporosis. Separuh perjalanan hidup manusia, tulang yang tua akan di resorpsi dan terbentuk serta bertambahnya pembentukan tulang baru ( formasi ). Pada saat kanak kanak dan menjelang dewasa, pembentukan tulang terjadi percepatan dibandingkan dengan proses resorpsi tulang, yang mengakibatkan tulang menjadi lebih besar, berat dan padat. Proses pembentukan tulang ini terus berlanjut dan lebih besar dibandingkan dengan resorpsi tulang sampai mencapai titik puncak massa tulang ( *peak bone mass* ), yaitu keadaan tulang sudah mencapai densitas dan kekuatan yang maksimum. *Peak bone mass* ini tercapai pada umumnya pada usia menjelang 30 tahun. Setelah usia 30 tahun secara perlahan proses resorpsi tulang mulai meningkat dan melebihi proses formasi tulang. Kehilangan massa tulang terjadi sangat cepat pada tahun-tahun pertama masa menopause, osteoporosispun berkembang akibat proses resorpsi yang sangat cepat atau proses penggantian terjadi sangat lambat.

Dalam pembentukan massa tulang tersebut tulang akan mengalami perubahan selama kehidupan melalui tiga fase: Fase pertumbuhan, fase konsolidasi dan fase involusi. Pada fase pertumbuhan sebanyak 90% dari massa tulang dan akan berakhir pada saat epifisi tertutup. Sedangkan pada tahap konsolidasi yang terjadi usia 10-15 tahun. Pada saat ini massa tulang bertambah dan mencapai puncak pada umur tiga puluhan. Serta terdapat dugaan bahwa pada fase involusi massa tulang berkurang (*bone Loss*) sebanyak 35-50 tahun.

Aktivitas remodeling tulang ini melibatkan faktor sistemik dan faktor lokal. Faktor sistemik adalah Hormonal hormonal yang berkaitan dengan metabolisme Kalsium, seperti Hormon Paratiroid, Vitamin D, Calcitonin, estrogen, androgen, hormon pertumbuhan, dan hormon tiroid. Sedangkan faktor lokal adalah Sitokin dan faktor pertumbuhan lain (IGF).

### **Jenis jenis Osteoporosis**

Osteoporosis Primer adalah kehilangan massa tulang yang terjadi sesuai dengan proses penuaan, sedangkan osteoporosis Sekunder didefinisikan sebagai kehilangan massa tulang akibat hal hal tertentu. Osteoporosis sekunder mungkin berhubungan dengan kelainan patologis tertentu termasuk kelainan endokrin, efek samping obat obatan, immobilisasi, kelainan gastrointestinal, penyakit ginjal, dan keganasan. Hal ini penting untuk menentukan penyebab kehilangan massa tulang sebelum memutuskan pengobatan.

Terdapat beberapa jenis osteoporosis, yaitu:

- 1) Osteoporosis postmenopause (tipe I):
- 2) Osteoporosis involutinal (tipe II):
- 3) Osteoporosis idiopatik:
- 4) Osteoporosis juvenil:
- 5) Osteoporosis sekunder:

Penurunan densitas tulang yang cukup berat untuk menimbulkan fraktur traumatik akibat faktor ekstrinsik seperti kelebihan kortikosteroid, artritis reumatoid, kelainan hati/ginjal kronis, sindrom malabsorpsi, mastositis sistemik, hiperparatiroidisme, hipertiroidisme, varian status hipogonade, dan lain-lain.

## **Etiologi Osteoporosis Sekunder**

Sampai saat ini osteoporosis primer masih menduduki tempat utama karena lebih banyak ditemukan dibanding dengan osteoporosis sekunder. Proses ketuaan pada wanita menopause dan usia lanjut merupakan contoh dari osteoporosis primer, sebaliknya osteoporosis sekunder adalah osteoporosis yang diketahui penyebabnya seperti penyakit endokrin antara lain akromegali, sindrom Cushing, hiperparatiroidisme, diabetes melitus tipe 1. Penyebab lain adalah proses keganasan seperti mieloma multipel dan akibat pemberian obat glukokortikoid (GK) jangka panjang atau kemoterapi dan radiasi terapi.<sup>1</sup>

## **Osteoporosis akibat glukokortikoid**

Osteoporosis akibat glukokortikoid merupakan penyebab terbanyak osteoporosis sekunder dan nomor tiga setelah postmenopause dan usia lanjut. Keadaan ini berhubungan dengan pemakaian GK meluas sebagai obat antiinflamasi dan sebagai obat immunosupresi. Risiko pemberian GK jangka lama sangat tergantung dengan dosis perhari, lamanya pemberian, jenis kortikosteroid dan dosis kumulatif total.

Pada pasien yang mendapat GK jangka lama 50% mengalami fraktur traumatik selama periode 1 tahun pertama pemberian GK. *Bone loss* lebih cepat timbul pada bulan pertama setelah pemberian GK. Pemberian prednison 6 mg perhari meningkatkan risiko *bone loss* dan fraktur, terutama dalam 6 bulan pertama.

Berbagai mekanisme yang menyebabkan osteoporosis akibat pemberian GK jangka lama adalah :

1. Supresi fungsi osteoblas yang secara potensial meningkatkan apoptosis osteoblas.
2. Peningkatan resorpsi osteoklas akibat stimulasi resorpsi tulang
3. Gangguan absorpsi kalsium di usus.
4. Peningkatan ekskresi kalsium di urine dan induksi oleh hiperparatiroidisme sekunder
5. Induksi miopati yang menyebabkan risiko mudah jatuh

Kelebihan Glukokortikoid menyebabkan kehilangan massa tulang yang difuse terutama pada tulang yang berifat trabekular dibanding dengan tulang kortikal. Kehilangan massa tulang disebabkan oleh supresi fungsi osteoblast, inhibisi absorpsi calcium oleh usus yang menyebabkan hiperparatiroidism sekunder dan peningkatan

fungsi resorpsi tulang oleh osteoclas. Kehilangan massa tulang juga dipromosikan oleh stimulasi langsung oleh glukokortikoid. Hypogonadism, mungkin meningkatkan efek supresi glukokortikoid pada aksis hipofisis-hipotalamus.

Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara pembentukan tulang oleh osteoblas dan resorpsi tulang oleh osteoklas. Mekanisme *bone loss* pada pengobatan GK jangka lama adalah akibat penurunan pembentukan tulang dan meningkatnya resorpsi tulang. Pembentukan tulang menurun akibat penekanan fungsi osteoblas dan kadang-kadang menyebabkan *hormon-mediated activity osteoclast* yang ditandai dengan penekanan langsung pada fungsi osteoblas.

Supresi osteoblas menyebabkan penurunan sintesis matriks tulang sehingga pembentukan tulang menurun. Kadar serum osteocalcin menurun bersama-sama dengan fungsi osteoblas dalam 1 minggu pengobatan. Glukokortikoid menekan proliferasi osteoblas untuk melekat pada matriks tulang; sintesis kolagen dan non kolagen juga dihambat. Sebaliknya meningkatnya resorpsi tulang pada pasien yang mendapat GK jangka lama diakibatkan oleh hiperparatiroidisme sekunder.

Manifestasi kenaikan kadar hormon paratiroid adalah menurunnya kadar kalsitonin yang dikeluarkan oleh kelenjar paratiroid sehingga efek penekanan osteoklas menurun, resorpsi tulang meningkat. Di samping itu pemberian GK akan menyebabkan absorpsi kalsium di usus menurun.

Kehilangan densitas tulang akibat kelebihan glukokortikoid endogen sebesar 40-60% dan menyebabkan fraktur patologis sebesar 16-67%. Fraktur costae dan vertebra sering ditemukan, tetapi akan meningkat dua kali jika menggunakan glukokortikoid. Pada penelitian jangka pendek, disimpulkan bahwa glukokortikoid menginduksi kehilangan massa tulang terjadi pada 6 – 12 bulan setelah terapi, dan beberapa penelitian mendapatkan 20-30% kehilangan massa tulang pada tahun pertama terapi glukokortikoid. Pada dosis minimum glukokortikoid yang berhubungan dengan kehilangan massa tulang yang cepat dan tidak menetap, tetapi pada dosis 2.5 mg/hari prednison mengakibatkan kehilangan massa tulang perlu dipertimbangkan. Baru baru ini ditemukan bahwa terapi glukokortikoid perinhalasi menyebabkan penurunan BMD pada tulang panggul dan trochanter. Di indikasikan dosis 2,5 gram perhari prednison berhubungan dengan hilangnya massa tulang. Glukokortikoid lebih menginduksi

osteoporosis pada usia 15 tahun dibandingkan dengan pada usia lebih 50 tahun, wanita menopause dan penderita dengan berat badan yang rendah.

Efek glukokortikoid pada metabolisme mineral tulang mempercepat kehilangan massa tulang. Meskipun demikian konsentrasi fisiologis glukokortikoid meningkatkan fungsi osteoblas, dalam exposure yang lama dalam dosis superfisiologis akan terjadi inhibisi sintesis kolagen dan diferensiasi osteoblast, mengurangi formasi tulang. Dalam osteoclas, konsentrasi fisiologis glukokortikoid akan meningkatkan diferensiasi dan fungsi. Dalam keadaan dosis tinggi glukokortikoid dan dalam jangka lama akan terjadi apoptoptosis pada osteoclas. Efek glukokortikoid pada resorpsi tulang melalui hiperparatiroid sekunder. Peningkatan PTH dalam jangka panjang akan meningkatkan resorpsi tulang. Efek lain glukokortikoid adalah perubahan produksi prostaglandin, sitokin, dan faktor pertumbuhan. Glukokortikoid menghambat produksi prostaglandin seperti prostaglandin E<sub>2</sub>, dalam keadaan normal menstimulasi sintesis protein kolagen dan non kolagen. Glukokortikoid menurunkan replikasi sel dan sintesis kolagen secara parsial, dengan terjadi inhibisi pada proses ini maka akan menimbulkan penurunan formasi tulang. Secara farmakologis glukokortikoid menghambat sintesis insulin like growth faktor-1 (IGF-1) menstimulasi replikasi dan sintesis kolagen. Glukokortikoid juga dapat mempengaruhi protein pengikat IGF-1, yang akan menyebabkan inhibisi atau meningkatkan aktifitas IGF. Akibat gangguan efek glukokortikoid akan menurunkan ikatan protein yang menyebabkan menurunnya pembentukan tulang.

GK dapat mengubah arsitektur dan integritas tulang. Massa tulang menurun terutama di daerah vertebra, lengan bawah, femur bagian proksimal; ; pengeroposan lebih menonjol di daerah trabekula daripada daerah kortikal sehingga lebih mudah terlihat di daerah vertebra. Hilangnya massa tulang bervariasi antara 10-40% tergantung tempat, dosis, dan lamanya pengobatan dan jenis GK yang dipakai dan penyakit yang diobati.

Pengobatan GK jangka lama akan menyebabkan gangguan keseimbangan elektrolit, metabolisme karbohidrat, protein dan lemak termasuk glukoneogenesis, gangguan penyembuhan luka, Cushingoid, katarak, pengecilan otot dan hilangnya massa tulang yang dapat mengakibatkan fraktur.

Patogenesis OAG pada wanita dan pria diperkirakan sama dan umumnya hasil pengobatan pada OAG wanita tidak berbeda dengan pada pria. Glukokortikoid dapat

menyebabkan penekanan produksi hormon seks baik secara langsung maupun tidak langsung. Secara langsung melalui penekanan produksi endogen hormon oleh hipofisis atau pada produksi androgen di kelenjar adrenal. Menurunnya produksi *luteinizing hormone* menyebabkan produksi estrogen oleh ovarium dan testosteron oleh testis menurun. Dalam suatu penelitian ditemukan penurunan kadar estrogen estradiol, dehidroepiandrosteron, androstenedion dan progesteron pada wanita dan pria yang mendapat GK jangka lama. Defisiensi hormon-hormon anabolik ini akan menyebabkan resorpsi tulang makin meningkat sehingga memegang peran penting timbulnya OAG. Di samping itu pemberian GK dapat menyebabkan malabsorpsi kalsium dan meningkatkan ekskresi kalsium di urine menyebabkan kenaikan hormon paratiroid yang merangsang resorpsi tulang.

### **Diagnostik**

Tata cara diagnostik OAG sama dengan diagnostik osteoporosis pada umumnya. Diagnosis OAG dipertimbangkan apabila terdapat riwayat pemakaian obat glukokortikoid jangka lama. Diagnosis didasarkan atas gambaran klinis, pemeriksaan biokimia, biopsi tulang dan pemeriksaan pencitraan. Pemeriksaan BMD dengan alat DEXA merupakan *gold standard* untuk diagnosis osteoporosis.

### **Gambaran klinis**

Osteoporosis umumnya tidak mempunyai gejala (*silent disease*) dan baru bergejala bila ada fraktur. Pemberian GK jangka panjang menyebabkan kehilangan massa tulang yang biasanya menonjol setelah 3-6 bulan pengobatan yang menyebabkan risiko fraktur.

Setelah pemberian GK dimulai segera akan terjadi *bone loss* diikuti fase penurunan BMD yang lebih perlahan tetapi berkelanjutan, tetapi belum memberi keluhan. Pada keadaan ini pemeriksaan biokimia sangat bermanfaat yaitu kadar osteokalsin dan fosfatase alkali yang menurun sedang kadar deoksipiridinolin masih normal.

### **Hyperthyroidism**

Baik kekurangan atau kelebihan hormon tiroid dapat menyebabkan perubahan pada massa tulang. Hormon tiroid meningkatkan pembentukan remodeling dengan meningkatkan aktifitas remodeling. Hormon tiroid secara langsung menstimulasi produksi osteocalcin,

alkali fosfatase, dan IGF. Pada penderita tirotopksikosis, terjadi peningkatan kadar serum osteocalcin dan alkali fosfatase. Terlepas dari adanya peningkatan aktifitas osteoblas, hormon tiroid meningkatkan resorpsi tulang melalui peningkatan hidroksiprolin dan kolagen. Secara keseluruhan peningkatan *bone turnover* terjadi pada peningkatan kadar hormon tiroid dengan ditandai oleh peningkatan jumlah osteoklas, jumlah tempat resorpsi dan ratio resorpsi formasi tulang. Pada penderita tirotoksikosis, siklus remodeling tulang menurun sebab adanya penurunan waktu pembentukan tulang, secara keseluruhan akan terjadi kegagalan mengganti resorpsi tulang secara lengkap.

Pada penderita tirotoksikosis, BMD menurun. Beberapa penelitian menunjukkan pada penderita tirotoksikosis mempunyai peningkatan risiko fraktur dan mungkin mempunyai risiko fraktur pada usia lebih muda dibanding pada individu yang belum pernah terjadi peningkatan hormon tiroid.

### **Diabetes melitus tipe 1**

Rendahnya BMD dihubungkan dengan diabetes melitus tipe 1. Tidak ditemukan peningkatan insidensi fraktur pada penderita diabetes mellitus dibanding non diabetes, tetapi insidensi fraktur kompresi pada tulang kaki meningkat pada penderita diabetes. Rata rata pembentukan tulang pada DMT1 rendah dan penurunan aktifitas remodeling tulang sebagai penyebab tulang menjadi rapuh. Walaupun masih adanya kontroversi mekanisme kehilangan massa tulang pada DMT1, tetapi dalam penelitian pada DMT1 dan DMT2 ternyata mempunyai densitas tulang rendah pada tulang belakang dan panggul. Hal ini dihubungkan dengan rendahnya IGF-1 beserta protein binding. Dengan demikian diduga rendahnya BMD disebabkan abnormalitas pada sistem IGF.



## Rujukan Pustaka

1. Francis RM. Osteoporosis: Pathogenesis and management, Kluwer Academic press, Boston, 1990.
2. Cooper et al. *Osteo Int* 1992; 2 : 285 -89
3. Cumming SR, Black D, Nevitt M, Browner W, Cauley J, Ensrud K, *et al.* Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993;341:72-75.
4. Riggs, B.L., and Melton, L.J. III, *Bone Suppl.*): 1995 : 17 : 505S-511S,
5. Heart and Stroke Facts: Statistical Supplement, American Heart Association, 1996
6. Kanis A., Osteoporosis, Elsevier, London, 1997
7. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339 : 292-9.
8. Cohen S, Levy ML, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42:2309-18.
9. Goldstein ME, Fallon JJ, Harming R. Chronic glucocorticoid therapy induced osteoporosis. Patients with Obstructive Lung Disease. *Chest* 1999;116:1733-49.
10. Wong CA, Walsh LJ, Smith JP et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355: 1399-402.
11. Yood RA, Harrold LR, Fish L. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis . Experience in managed care setting. *Arch Intern Med.* 2001; 161,1322-7.
12. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(12):5681-5.
13. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism* 2001;44:1496-503.
14. Cumming and Melton, Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures *Lancet*, 2002, 359, 1761.
15. Fitzpatrick LA, Secondary of Osteoporosis. *Mayo clinic Proc.* 2002;77:453-468