

Principles of the management of diabetic osteoporosis

Hikmat Permana

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

Pendahuluan

Sampai saat ini hubungan antara diabetes mellitus dengan osteoporosis masih belum dapat dimengerti seluruhnya. Selain keduanya merupakan penyakit degeneratif juga masih banyak dugaan tentang faktor faktor apa saja pada penderita diabetes berperan dalam patogenesis osteoporosis. Pertanyaannya adalah apakah faktor hiperglikemia ataupun hormon insulin ataupun memang dua kelainan tersebut berlangsung secara bersamaan, ataupun kedua duanya berjalan sesuai dengan perjalanan usia seseorang?

Saat ini osteoporosis menjadi permasalahan di seluruh negara, dan menjadi isue global dalam bidang kesehatan. Di negara berkembang insidensi osteoporosis terus meningkat sejalan dengan meningkatnya usia harapan hidup. Dengan bertambah usia harapan hidup ini, maka penyakit degeneratif dan metabolisme juga meningkat seperti penyakit jantung koroner, diabetes melitus, hipertensi, obesitas, dislipidemia, dan termasuk osteoporosis. Dari tabel dibawah ini tampak insidensi fraktur tulang panggul terus meningkat baik di negara Amerika utara, Eropa, Amerika latin juga di negara negara Asia. Insidensi ini sudah menjadi peringatan keras bagi petugas kesehatan di negara tersebut.

Diabetes mellitus sendiri yang dihubungkan dengan terjadinya osteoporosis, sampai saat ini diabetes mellitus sendiri di duga sebagai penyebab osteoporosis sekunder. Pada makalah ini akan dikemukakan patogenesis osteoporosis dan pengelolaannya pada diabetes mellitus, dengan landasan patogenesis osteoporosis pada umumnya, hanya mungkin terdapat sedikit perbedaan pada peran glikemik kontrol yang dapat mempengaruhi hasil dari pengobatan.

Angka kejadian dan dampaknya

Selain insidensi yang terus meningkat tampak insidensi osteoporosis merupakan kasus yang paling banyak di bandingkan dengan kasus kardiak *event*, stroke ataupun tumor payudara. Dengan demikian osteoporosis adalah penyakit tulang metabolik yang paling sering dijumpai. Penyakit ini sering tanpa keluhan dimana densitas tulang berkurang secara progresif dengan kerusakan mikroarsitektur tulang sehingga tulang

menjadi rapuh, mudah patah dan tidak terdeteksi sampai terjadi patah tulang. Tulang tulang yang sering terjadi fraktur akibat osteoporosis adalah tulang belakang, panggul dan pergelangan tangan.

Dari berbagai penelitian di amerika Osteoporosis saat ini sudah menjadi masalah kesehatan masyarakat yang mengancam penduduk sebanyak 44 juta, 68 % diantaranya adalah golongan wanita. Dan 10 juta penduduk sudah mengalami osteoporosis, 34 juta penduduk mempunyai massa tulang yang rendah yang menjadi resiko terjadinya fraktur. Kejadian osteoporosis dapat terjadi pada setiap umur kehidupan. Penyebabnya adalah akibat terjadi penurunan *bone turn over* yang terjadi sepanjang kehidupan. Satu dari dua wanita akan mengalami osteoporosis, sedangkan pada laki-laki hanya 1 kasus osteoporosis dari lebih 50 orang laki-laki. Hal ini di duga berhubungan dengan adanya fase masa menopause dan proses kehilangan pada wanita jauh lebih banyak. Kalau memang osteoporosis itu tetap terjadi sepanjang kehidupan timbullah pertanyaan, Permasalahan apa yang akan di timbulkan pada penderita osteoporosis ?

Dengan insidensi yang terus meningkat, maka akan menimbulkan angka kesakitan yang terus meningkat bahkan kematian. Selain itu juga akan menjadi beban anggaran belanja bagi negara dalam bidang kesehatan, sehingga dari sisi segi ekonomi akan membutuhna biaya yang sangat besar. Hal ini terbukti dengan beberapa penelitian menyatakan bahwa 30 – 40 % separuh kehidupan wanita akan mengalami fraktur, sedangkan pada laki-laki sebesar 13 %. Ini menunjukkan rata rata angka kesakitan akibat fraktur terus meningkat, dan ironisnya dinegara berkembang angka kesakitan ini lebih besar. Di amerika sebanyak 30 % penderita yang mengami fraktur tulang panggul tidak dapat kembali kerumah dan 20 diantaranya meninggal dunia setiap tahunnya.

Penelitian di Amerika ini pun memberikan gambaran betapa besar biaya yang harus dikeluarkan dalam penatalaksanaan osteoporosis. Terlihat dari kasus yang ditemukan lebih dari 1,5 juta setiap tahunnya, Fraktur yang terjadi pada tulang panggul sebesar 300.000, vertebra lebih 700.000, serta 250.000 pada pergelangan tangan, dan lebih 300.000 kasus terjadi fraktur pada tempat lainnya. Tentu saja akan memerlukan biaya yang sangat besar baik selama perawatan rumah sakit maupun di rumah, yaitu sebesar \$ 14 miliar setiap tahunnya. Apabila biaya perawatan ini diproyeksikan sampai tahun 2040, yang digunakan untuk biaya medis, perawatan rumah sakit, lama perawatan, dan jasa dokter, serta perawatan lainnya maka harus dipersiapkan biaya sebesar \$ 50 miliar.

Mengingat insidensi dan dampaknya maka pengelolaan Osteoporosis harus optimal. Dalam upaya ini tentu saja perlu mengerti patofisiologi osteoporosis primer maupun sekunder.

Definisi Osteoporosis.

Definisi yang diajukan tampak lebih konseptual dan dan menjadi sulit dalam penerapannya pada penderita, misalnya definisi yang diajukan oleh kelompok studi osteoporosis sebagai berikut ; Osteoporosis atau keropos tulang adalah suatu penyakit tulang yang ditandai dengan adanya penurunan masa tulang dan perubahan struktur pada jaringan mikroarsitektur tulang, yang menyebabkan kerentanan 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.

Pada seseorang akan mempunyai resiko fraktur apabila nilai t-score seperti dibawah ini :

Faktor Risiko

Beberapa faktor resiko yang berhubungan dengan osteoporosis atau yang mempengaruhi seseorang mengalami osteoporosis. Pada beberapa individu yang osteoporosis dapat diidentifikasi faktor resiko tersebut, tetapi masih banyak individu mengalami osteoporosis tetapi sulit untuk diidentifikasi faktor resiko. Faktor resiko tersebut ada yang dapat dirubah, tetapi terdapat juga yang tidak dapat dirubah seperti : Gender, Umur, Ukuran tubuh, Etnis, dan Riwayat keluarga. Sedangkan faktor resiko yang dapat dirubah adalah : Hormon seks seperti pada amenorrhea, kadar estrogen

rendah (menopause), dan kadar testosterone rendah pada laki-laki, Anoreksia, asupan diet kalsium and vitamin D yang rendah, pengguna obat-obatan golongan glukokortikoid atau beberapa anti konvulsan, gaya hidup yang santai, istirahat berbaring yang lama, merokok, dan konsumsi berlebihan alkohol.

Faktor-faktor yang mempengaruhi pencapaian massa tulang puncak adalah genetik, lingkungan, ras, sex, aktifitas fisik, diet masukan kalsium, hormonal dan vitamin D. Sedangkan faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya kehilangan massa tulang diantaranya hormonal, aktifitas, defisiensi kalsium dan vit D. Laju kehilangan massa tulang akibat defisiensi hormon steroid sex (estrogen) bersifat eksponensial sedangkan bila terjadi akibat faktor lain bersifat bertahap (gradual). Hal-hal lain yang dapat mempengaruhi percepatan kehilangan massa tulang adalah alkohol, merokok, nutrisi, mobilisasi dan aktifitas fisik.

Anatomi tulang dan patogenesis osteoporosis

Patogenesis osteoporosis pada hakekatnya adalah rangkaian yang terjadi mulai dari pembentukan tulang sampai terjadi proses resorpsi tulang yang lebih menonjol. Tulang 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. Tulang terdiri atas sel dan matriks. Matriks ekstra seluler terdiri atas dua komponen, yaitu anorganik sekitar 30-40% dan matriks organik yaitu garam mineral sekitar 60-70%. Matriks organik yang terpenting adalah kolagen tipe 1 (90%), sedangkan komponen anorganik terutama terdiri atas kalsium dan fosfat, disamping magnesium, sitrat, klorid dan karbonat.

Tulang sendiri terdiri dari jaringan kolagen yang lebih dominan, yang akan membentuk kerangka lunak dan kalsium yang akan membentuk jaringan keras dan padat. Komposisi ini menjadikan tulang dalam keadaan yang kuat dan tidak fleksibel saat mendapat tekanan dalam posisi berdiri. Kombinasi antara kolagen dan kalsium ini sebanyak 99% terdapat pada tulang dan gigi, sisanya terdapat pada sel darah merah. Ditinjau secara anatomi, pada keadaan normal tulang rangka, sebanyak 25% volume tulang anatomi yang spesifik sebagai jaringan tulang. Dan 75% merupakan sumsum tulang (bone marrow) dan lemak, tetapi ini sangat bervariasi tergantung sebagaimana besar tulang skeletonya. Pada jaringan tulang yang spesifik, hanya 60% berupa mineral

tulang dan 40% merupakan jaringan organik, berupa kolagen. Sumsu tulang mengandung stroma, jaringan mieloid, sel lemak, pembuluh darah, sinusoid, dan beberapa jaringan limfe.

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 eepifisi tertutup. Sedangkan pada tahap konsolidasi yang terjadi usia 10-15 tahun. Pada saat ini massa tulang bertambah dan mencapai puncak (*peak bone mass*) pada umur tiga puluhan. Serta terdapat dugaan bahwa pada fase involusi massa tulang berkurang (*bone Loss*) sebanyak 35-50 tahun.

Selama kehidupan proses resorpsi dan formasi tulang terus berlangsung. Pada awalnya pembentukan tulang lebih cepat dibanding dengan resorpsi, yang menghasilkan tulang menjadi besar, berat dan padat. 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.

Massa tulang puncak ini terjadi sepanjang awal kehidupan sampai dewasa muda. Selama ini, tulang tidak hanya tumbuh tetapi juga menjadi solid. Pada usia rata – rata 25 tahun tulang mencapai pembentuk massa tulang puncak. Walaupun demikian massa puncak tulang ini secara individual sangat bervariasi dan pada umumnya pada laki-laki lebih tinggi dibanding pada wanita. Massa puncak tulang ini sangatlah penting, yang akan menjadi ukuran seseorang menjadi risiko terjadinya fraktur pada kehidupannya. Apabila massa puncak tulang ini rendah maka akan mudah terjadi fraktur, tetapi apabila tinggi maka akan terlindung dari ancaman fraktur.

Faktor faktor yang menentukan tidak tercapainya massa tulang puncak sampai saat ini belum dapat dimengerti sepenuhnya tetapi diduga terdapat beberapa faktor yang berperan, yaitu genetik, intake kalsium, aktifitas fisik, dan hormon seks. Untuk memelihara dan mempertahankan massa puncak tulang adalah dengan diet, aktifitas fisik,

status reproduktif, rokok, kelebihan konsumsi alkohol, dan beberapa obat. Secara garis besar patofisiologi osteoporosis berawal dari Adanya massa puncak tulang yang rendah disertai adanya penurunan massa tulang. Massa puncak tulang yang rendah ini diduga berkaitan dengan faktor genetik, sedangkan faktor yang menyebabkan penurunan massa tulang adalah proses ketuaan, menopause, faktor lain seperti obat-obatan atau aktifitas fisik yang kurang serta faktor genetik. Akibat massa puncak tulang yang rendah disertai adanya penurunan massa tulang menyebabkan densitas tulang menurun yang merupakan faktor resiko terjadinya fraktur.

Aktifitas remodeling tulang ini melibatkan faktor sistemik dan faktor lokal. Faktor sistemik adalah Hormonal hormonal yang berkaitan dengan metabolisme tCalsium, seperti Hormon Parathroid, Vitamin D, Calcitonin, estrogen, androgen, hormon pertumbuhan, dan hormon tiroid. Sedangkan faktor lokal adalah Sitokin dan faktor pertumbuhan lain.

Percepatan pertumbuhan tulang, yang mencapai massa puncak tulang pada usia berkisar 20 – 30 tahun, kemudian terjadi perlambatan formasi tulang dan dimulai resorpsi tulang yang lebih dominan. Dan Peak bone mass ini tercapai pada umumnya pada usia menjelang 30 tahun. Setelah usia 30 tahun, resorpsi tulang secara perlahan dimulai akhirnya akan lebih dominan dibandingkan dengan pembentukan tulang. Pada wanita yang mengalami menopause akan terjadi percepatan resorpsi tulang. Kehilangan massa tulang menjadi cepat pada beberapa tahun pertama setelah menopause dan akan menetap pada beberapa tahun kemudian pada masa postmenopause. Osteoporosispun berkembang akibat proses resorpsi yang sangat cepat atau proses penggantian terjadi sangat lambat. Proses ini terus berlangsung pada akhirnya secara perlahan tapi pasti terjadi osteoporosis. Cepat lambatnya terjadi Osteoporosis hampir sama cepat atau tidaknya massa tulang puncak tercapai selama pembentukan tulang.

Aktifitas remodeling tulang ini melibatkan faktor sistemik dan faktor lokal. Faktor sistemik adalah Hormonal hormonal yang berkaitan dengan metabolisme tCalsium, seperti Hormon Parathroid, Vitamin D, Calcitonin, estrogen, androgen, hormon pertumbuhan, dan hormon tiroid. Sedangkan faktor lokal adalah Sitokin dan faktor pertumbuhan lain.

Tabel berikut di bawah menjelaskan faktor yang berperan dalam patogenesis osteoporosis

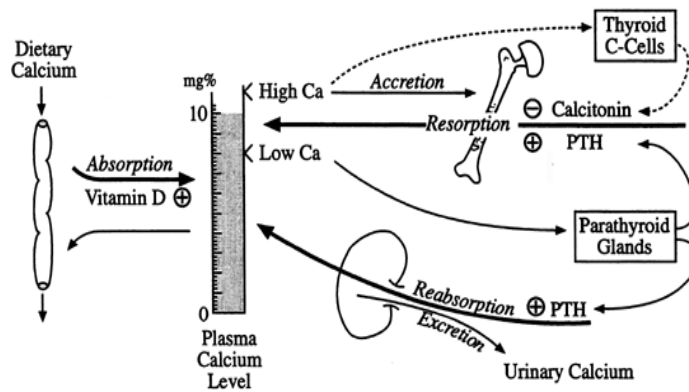
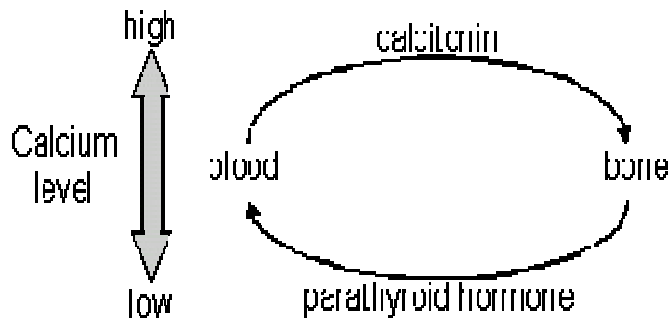
Factors favoring net Increased in Bone mass	Factors favoring net Decreased in bone mass
Stimulation of forming: Compressive stressed of gravity and muscle use Thyroid hormone Growth hormone Insulin Fluoride	Stimulation of resorption PTH Osteoclast activating factor Prostaglandins Thyroid hormone excess Glucocorticoid excess Increased bone blood flow Local inflammation Heparin Acidosis
Suppression of resorption	Suppression of forming
Estrogen Androgen Fluoride High ECF calcium High ECF Phosphate Diphosphate compounds	Immobilization Glucocorticoid Malnutrition Chronic disease

Metabolisme kalsium, Hormon Paratiroid, dan Calcitonin

Dalam proses remodeling tulang atau bone turnover, intinya adalah terjadinya pergerakan ion kalsium. Ion kalsium yang berada dalam osteoklas akan dilepaskan kemudian oleh osteoblas akan digunakan sebagai bahan baku tulang di dalam osteocyte dan pada akhirnya berperan dalam pembentukan tulang baru. Artinya metabolisme kalsium inilah yang mempunyai peranan dominan dalam proses pembentukan tulang. Seperti diketahui, asupan kalsium yang normal berkisar 1000 – 1500 mg / hari, dan akan diekskresikan juga tidak jauh berbeda dengan asupan tersebut, melalui faeces (800 mg) dan urine (200 mg). Dalam perjalanannya Kalsium akan mempunyai peran penting dalam remodeling tulang, yaitu sebanyak 300 – 500 mg yang berasal dari kalsium ekstra seluler sebanyak 900 mg. Artinya dalam proses remodeling tulang Kalsium tersebut diperlukan kadar antara 300- 500 mg. Jumlah inilah yang akan ditambahkan dalam asupan kalsium dari luar, jadi berkisar 1000 – 1500 mg, sehingga kalsium serum berada dalam keadaan homeostatis (seimbang).

Dalam mempertahankan keseimbangan kalsium serum ini, dua hormon secara langsung berhubungan dengan metabolisme Kalsium, yaitu hormon paratiroid dan calcitonin. Adanya peningkatan asupan kalsium / kalsium darah makan akan

merangsang calcitonin, upaya ini untuk menekan proses resorpsi tulang, dan sebaliknya. Sedangkan dengan adanya kalsium yang rendah maka hormon paratiroid akan meningkat dalam sehingga proses remodeling tulang tetap berjalan dalam keadaan seimbang. Apabila kalsium plasma meningkat maka akan meningkatkan formasi tulang dan meningkatkan Calcitonin dari sel parafolikuler kelenjar thyrid. Dengan adanya calcitonin, makan proses resopsi tulang ditekan. Dan sebaliknya keadaan kalsium darah yang rendah akan meningkatkan sekresi hormon paratiroid dan akan meningkatkan proses resopsi tulang serta peningkatan absorpsi kalsium di intestinal. Mekanisme ini adalah upaya kalsium didalam darah tetap dalam keadaan stabil. Gambaran mekanisme ini tampak pada gambar dibawah ini.



Dengan demikian hormon paratiroid berperan dalam meningkatkan resorpsi kalsium, menurunkan resorpsi fosfat di intestinal, dan meningkatkan sintesis vitamin D (1,25 (OH) 2 D di ginjal. Selain itu hormon ini juga dapat meningkatkan aktifitas osteoclast yang menyebabkan proses resorpsi tulang meningkat.

Hormon Tiroid

Dalam keadaan hipertiroidi, kadar hormon tiroid meningkat menyebabkan peningkatan mekanisme bone turn-over. Dalam keadaan ini terjadi proses resorpsi lebih dominan daripada pembentukan tulang. Dengan peningkatan mekanisme resorpsi tulang menyebabkan penurunan kadar hormon paratiroid, kemudian terjadi penurunan 1,25 dihidroksi vitamin D. Penurunan kadar 1,25 dehidroksi vitamin D ini menyebabkan peningkatan absorpsi kalsium.

Vitamin D

Peran vitamin D dalam mekanisme bone turn over melalui peningkatan absorpsi kalsium dan fosfat di intestinal. Melalui mekanisme ini maka vitamin D berperan dalam menyediakan cadangan kadar kalsium dan fosfat untuk proses mineralisasi tulang sehingga mempertinggi resorpsi tulang. Vitamin D mempunyai peran penting dalam proses absorpsi kalsium dan penting dalam mendapatkan tulang yang sehat. Vitamin D ini disintesa di kulit yang terpapar sinar matahari. Produksi Vitamin D ini menurun pada usia lanjut, orang yang bekerja di dalam gedung, dan selama musim semi.

Dalam mempertahankan integritas mekanisme dan struktur tulang diperlukan proses remodelling tulang yang konstan, yaitu respon terhadap keadaan baik fisiologis maupun patologis yang terjadi selama kehidupan. Adanya kebutuhan asupan kalsium dan vitamin D yang meningkat terutama dengan bertambahnya umur, dengan sendirinya akan meningkatkan proses *remodelling*.

Estrogen

Baik pada laki-laki maupun wanita, kehilangan massa tulang terjadi mulai usia 49 tahunan dan berjalan terus selama menjalani kehidupan. Pada wanita sebanyak 35 % terjadi pada tulang panjang dan 50 % pada tulang berongga, sedangkan pada laki-laki hanya dua pertiga dari wanita. Dengan demikian kehilangan massa tulang pada wanita lebih besar dibandingkan dengan laki-laki, hal ini disebabkan massa tulang wanita pada awalnya dan pada menopause terjadi kehilangan massa tulang lebih besar dibanding laki-laki dengan usia yang sama. Sehingga menopause merupakan suatu faktor resiko terjadinya fraktur. Diduga hal ini berhubungan dengan defisiensi estrogen.

Osteoporosis pada diabetes mellitus

Walaupun bukan komplikasi utama, penurunan BMD sering dialami penderita DM, bahkan dapat terjadi fraktur. Penurunan masa tulang serempak dengan onset DM, namun patogenesisnya masih belum jelas. Mungkin diakibatkan defisiensi insulin, terbuangnya kalsium pada saat glikosuria, atau peningkatan resorpsi karena sebab lainnya.

Pada diabetes mellitus tipe 1, telah diamati dalam beberapa penelitian ternyata didapatkan gambaran radiologis pada tulang padat terdapat penipisan struktur tulang. Hal ini diduga disebabkan akibat kontrol gula darah yang buruk. Tetapi dalam penelitian yang lebih besar tidak ditemukan hubungan kejadian fraktur dengan DM tipe 1. Ketidakesesuaian ini disebabkan adanya perbedaan antara pemeriksaan densitometri dengan penelitian tempat terjadinya fraktur. Pengukuran dengan densitometri ternyata tidak adekuat pada penderita DM tipe 1 disebabkan adanya perbedaan/perubahan berat badan, sedangkan pada penderita dengan resiko tinggi terhadap fraktur biasa terjadi pada tulang berrongga biasanya pada penderita dengan neuropati perifer, yaitu pada pergelangan kaki. Pada DM tipe 2, BMD pada wanita tidak terjadi penurunan. Hal ini disebabkan pembentukan massa tulang yang lebih dari pada normal, yang berhubungan dengan peningkatan Indeks massa tubuh pada DM tipe 2. Beberapa penelitian menduga hal tersebut karena penderita dalam keadaan obese, mungkin juga adanya kadar estrogen dan amylin yang lebih tinggi pada menopause.

Pengelolaan Osteoporosis pada diabetes

Dalam penatalaksanaan osteoporosis baik pada penderita diabetes maupun non diabetes tetap berdasarkan patogenesis osteoporosis. Walaupun masih belum dijelaskan secara keseluruhan patogenesis osteoporosis pada diabetes mellitus, tetapi pengelolaan Osteoporosis hampir sama dengan pada penderita non-diabetik disertai pengelolaan diabetesnya dengan kontrol yang baik, yaitu kadar gula darah dan berat badan dalam keadaan normal.

Obat yang paling banyak digunakan adalah antiresorptif, termasuk estrogen, biphosphonat, calcitonin, SERMs (*selective estrogen receptor modulator*), biphosphonate, kalsitonin, strontium dan yang termasuk dalam kelompok perangsang formasi tulang (*bone forming agent*) adalah : kalsium, vitamin D, thiazide, garam flourida, hormon paratiroid (PTH), anabolik steroid, statin. Dengan pemberian anti resorpti ini maka akan terjadi penurunan resorpsi tulang pada beberapa minggu dan dalam beberapa bulan akan terjadi penurunan formasi tulang. Dengan terjadi

mekanisme remodelling tulang yang baru, yang meningkatkan densitas tulang 5-10%. Hasil ini didapatkan dalam kurun waktu 2-3 tahun setelah pengobatan.

Hormon seks pada wanita adalah estrogen, SERMs, ipriflavone dan tibolone, pria adalah androgen. Testosteron berperan dalam pertumbuhan tulang, sedang estrogen berperan dalam membatasi pertumbuhan tulang. Seperti halnya pada defisiensi estrogen, defisiensi androgen juga mengakibatkan *bone loss* dengan cara merangsang osteoklas untuk resorpsi tulang.

Biphosphonat, Biphosphonat mempunyai kemampuan untuk menghambat resorpsi tulang dengan cara berikatan dengan (melapisi) permukaan tulang serta menghambat kerja osteoklas. Hambatan pada osteoklas terjadi dengan cara menghambat produksi proton dan enzim lisosom. Beberapa biphosphonat dapat mempengaruhi : aktivasi prekursor osteoklas, diferensiasi prekursor osteoklas menjadi osteoklas matang, khemotaksis, perlekatan osteoklas pada tulang dan apoptosis osteoklas. Disamping itu biphosphonat mempunyai efek secara tidak langsung terhadap osteoklas, yaitu dengan cara merangsang osteoblas untuk menghasilkan zat yang dapat menghambat kerja osteoklas dan menurunkan kadar stimulator osteoklas.

Dosis untuk kasus osteoporosis : etidronat 400 mg/hari selama 2 minggu, dilanjutkan dengan pemberian kalsium selama 76 hari. Siklus ini diulangi tiap 3 bulan. Klodronat 400mg/hari selama 1 bulan dilanjutkan dengan pemberian kalsium selama 2 bulan. Siklus ini dapat diulang tiap 3 bulan. Alendronat 10 mg/hari yang diberikan secara terus-menerus tidak akan mengganggu mineralisasi tulang. Alendronat pada osteoporosis dapat meningkatkan densitas tulang sebesar 7% - 9% dibandingkan dengan kontrol, dan dapat menurunkan angka fraktur spinal dan nonvertebra sebesar 40%-50%. Menurut hasil penelitian Frediani dkk (1998) pemberian alendronat ditambah dengan kalsitriol pada penderita osteoporosis memberikan hasil yang lebih baik dari pada alendronat saja. Risedronat 5 mg/hari yang diberikan secara terus menerus juga tidak mengganggu mineralisasi tulang. Pernah dilaporkan angka kejadian fraktur pada spinal turun sampai 65% dalam tahun pertama pemberian risedronat. Golongan biphosphonat yang telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan osteoporosis sampai saat ini adalah alendronat dan risedronat.

Kalsitonin; Kalsitonin bekerja hanya pada keadaan dimana kadar kalsium dalam darah meningkat seperti pada penderita osteoporosis dan bukan pada orang atau keadaan normal. Kalsitonin juga dapat menghambat kelebihan kadar kalsium dalam darah sesudah seseorang memakan makanan yang kaya kalsium dan mampu

melindungi badan terhadap kehilangan cadangan kalsium tubuh, misalnya pada kehamilan, menyusui, masa pertumbuhan dan intake kalsium yang rendah.

Kalsium; Salah satu kegunaan kalsium dalam tubuh adalah untuk proses mineralisasi tulang dan juga berfungsi sebagai *anti resorptive agent* dengan cara meningkatkan kadar kalsium dalam darah dan menekan kadar hormon paratiroid. Berbagai penelitian telah membuktikan adanya penambahan densitas tulang pada pemberian kalsium. Dosis yang dianjurkan adalah antara 1.000 – 1.500 mg/hari.

Vitamin D; Pemberian vitamin D sebanyak 17,5 µg/hari selama 2 tahun dapat menghambat penurunan densitas tulang panggul dan kaput femuris.

Vitamin D ini didalam darah akan mengalami aktivasi atau hidroksilasi yang pertama pada hepar dan yang kedua pada ginjal, di hepar akan diubah menjadi 25-hydroxyvitamin D dan kemudian pada ginjal akan diubah menjadi 24,25 dihydroxyvitamin D dan 1,25 dihydroxyvitamin D yang merupakan metabolit vitamin D yang aktif.

Kalsitriol; kalsitriol adalah salah satu hasil metabolit vitamin D atau 1,25 dihydroxyvitamin D suatu bentuk aktif dari vitamin D dan dipakai dalam pengobatan osteoporosis. Pemberian kalsitriol pada penderita osteoporosis rasional, sebab obat ini dapat merangsang absorpsi kalsium pada usus dimana kemampuan absorpsi kalsium pada usus penderita lansia telah menurun.

Thiazide; prinsip aplikasi thiazide dalam pengobatan gangguan mineral tulang adalah dalam menurunkan ekskresi kalsium melalui urin. Thiazide meningkatkan kerja PTH dalam melakukan reabsorpsi kalsium pada tubulus distalis. Di tubulus distalis thiazide akan menghalangi reabsorpsi natrium dan meningkatkan *calcium-sodium exchange* sehingga reabsorpsi kalsium akan meningkat. Disamping itu thiazide juga dapat menghambat ekskresi oksalat dan meningkatkan ekskresi magnesium melalui urin sehingga kedua keadaan ini akan menghambat pembentukan batu kalsium-oksalat dalam urin.

Hormon paratiroid (PTH); PTH bertindak sebagai pengatur lalu lintas kalsium dan fosfat melalui membran sel tulang dan ginjal dan akan mengakibatkan peningkatan kadar kalsium dan penurunan kadar fosfat dalam serum.

Anabolik steroid; anabolik steroid telah lama dipakai untuk pengobatan osteoporosis pada wanita *post menopause* dan ternyata terapi ini dapat meningkatkan densitas tulang yang diduga melalui mekanisme merangsang pembentukan tulang. Akan tetapi marka biokimia tentang adanya proses pembentukan tulang tidak

ditemukan, dengan demikian keadaan ini tidak menyokong hipotesa tersebut. Bekerjanya anabolik steroid ternyata primer pada penurunan *bone turnover*. Apabila anabolik steroid diberikan pada wanita, untuk mengurangi efek samping obat pemberiannya dianjurkan secara intermiten selama 6-9 bulan. Pada tahun 2000.

FDA telah menyetujui beberapa obat-obatan tersebut di atas untuk dipakai dalam pengobatan osteoporosis, yaitu : estrogen, raloxifen, kalsitonin, alendronat, risedronat, thiazide serat vitamin D₂ dan D₃.

Rujukan

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. Cumming and Melton, Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures *Lancet*, 2002, 359, 1761
8. Adami S. Other antiresorptive agent for osteoporosis management. World Congress on Osteoporosis. Chicago, Illionis, June 15-18, 2000.
9. Bikle DD. Agents That Affect Bone Mineral Homeostasis. In : Katzung BG. Ed. *Basic & Clinical Pharmacology*. 8th ed. McGraw-Hill Coy, San Francisco, USA, p : 735-738, 2000.
10. Christiansen C. Biphosphonates. World Congress on Osteoporosis. Amsterdam, Nederland, 18-23 May 1996.
11. Dawson-Hughes B. Calcium, vitamin D and vitamin D metabolites. World Congress on Osteoporosis. Amsterdam, Nederland, 18-23 May 1996.
12. Rose L. Osteoporosis : The silent epidemic. Allen & Unwin Pty Ltd, NSW, Australia, 1994.
13. Seeman E¹. The Millennium : Osteoporosis diagnosis and management. World Congress on Osteoporosis, Chicago, Illionis, June 15-18, 2000.
14. Seeman E². Update on Biphosphomates in osteoporosis prevention and management. World Congress on Osteoporosis. Chicago, Illionis, June 15-18, 2000.