

Penyegaran Dan Data Terbaru Pasca Sarjana untuk Dokter Umum

Pertanyaan yang Sering Dilontarkan

Pengobatan dan Pencegahan Seumur Hidup Osteoporosis

John Darmawan, MD, PhD
WHO Expert on the Rheumatic Diseases, Geneva, Switzerland
Semarang-Indonesia

Apa Osteoporosis Itu?

Osteoporosis adalah penyakit tulang metabolik yang ditandai dengan massa tulang yang rendah dan kerusakan mikro-arsitektural dari jaringan tulang, menimbulkan kerapuhan tulang dan sebagai konsekuensi terjadi peningkatan risiko fraktur tulang¹.

Patokan *World Health Organization* (WHO) sebesar $-2,5$ Simpang Baku (Standard Deviation [SD]) nilai T (Tscore [Tsc]) dari densitas mineral tulang rata-rata (mBMD) dengan Absorptiometri sinar X ganda digunakan untuk diagnosis osteoporosis². Saat mengukur osteoporosis lebih baik menyatakan Tsc dalam persentase dibanding dalam $-2,5$. Hal ini mempermudah pengertian kita saat membaca hasil cetak komputer tentang pengukuran dan saat membandingkan dengan hasil sebelumnya.

Apakah Osteoporosis merupakan suatu penyakit baru?

Tidak, osteoporosis sama tuanya dengan peradaban manusia. Hippocrates telah melaporkan penipisan dan kecenderungan patah tulang pada orang usia lanjut. Baru dalam 50 tahun terakhir ilmu kedokteran telah mulai memahami dasar penyakit ini.

Mengapa sekarang semua orang sangat peduli akan Osteoporosis?

Media elektronik terutama iklan TV setiap hari yang mempromosikan mengenai penjualan susu dan produk susu telah membangkitkan kesadaran tentang osteoporosis di masyarakat. Hal ini baik, tetapi di lain pihak telah memberikan informasi yang keliru mengenai apa yang dapat dilakukan susu dan produk susu terhadap osteoporosis.

Apakah suplemen makanan dapat mencegah atau digunakan untuk pengobatan Osteoporosis?

Tidak, susu dan produk susu, serta kalsium dalam bentuk tablet, cair dan bubuk adalah komponen makanan yang harus dimakan setiap hari oleh setiap orang untuk dapat tumbuh dan tetap sehat hingga usia tua. Mereka bukanlah obat atau pencegahan untuk osteoporosis. Untuk mengobati dan mencegah osteoporosis kita membutuhkan nutrisi yang adekuat, termasuk susu dan produk susu.

Apa Itu Osteopenia?

Osteopenia adalah salah satu tingkatan osteoporotik dari BMD

Tabel 1 Klasifikasi tingkatan osteoporotik

0. DEXA > -1 SD mBMD (Densitas Mineral Tulang rata-rata) adalah **tulang normal**
1. DEXA -1 to $-2,5$ SD mBMD adalah **osteopenia** (massa tulang rendah)
2. DEXA $< -2,5$ SD mBMD adalah **osteoporosis**
3. DEXA $< -2,5$ SD mBMD plus > 1 fraktur kerapuhan adalah **osteoporosis berat**

Pengukuran-pengukuran ini didasarkan atas perbandingan BMD pasien dengan mBMD dari wanita sehat usia 25-49 tahun³. Hasil pengukuran BMD tidak dapat membedakan antara osteoporosis primer dan sekunder.

Apa Itu faktor risiko Osteoporosis?

Faktor risiko adalah suatu variabel yang jelas berhubungan dengan osteoporosis. Risiko fraktur meningkat sebesar $1,5 \geq 3X$ untuk tiap SD penurunan BMD⁴. Risiko fraktur panggul meningkat pada wanita seiring dengan penambahan panjang leher femur⁵.

Untuk orang Kaukasian pada usia 50 tahun, risiko fraktur adalah masing-masing sebesar 40% dan 13% untuk wanita dan pria.

Apa saja faktor protektif terhadap Osteoporosis?

Faktor-faktor yang memberikan perlindungan terhadap timbulnya osteoporosis adalah jangka waktu yang lama antara haid pertama (menarche) dan menopause, riwayat pemakaian pil kontrasepsi⁶, dan BMD yang tinggi.

Apa peranan usia terhadap fraktur panggul?

Peranan Massa Tulang Puncak (*Peak Bone Mass* = PBM), faktor skeletal, dan ekstra-skeletal terhadap fraktur panggul bervariasi sesuai usia. Alasannya adalah karena pada BMD berapa pun, risiko fraktur lebih besar pada usia lanjut, karena adanya peningkatan kecenderungan untuk jatuh, hilangnya jaringan lunak pelindung, dan penurunan kemampuan untuk bereaksi secara tepat untuk mengurangi dampak jatuh. Ini menunjukkan peranan yang lebih besar dari usia terhadap risiko fraktur panggul dibanding BMD pada usia lanjut⁷.

Apa saja faktor risiko Osteoporosis?

Faktor risiko osteoporosis beragam dan berinteraksi secara kompleks seperti dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Faktor risiko Osteoporosis

Ditimbulkan oleh penyakit

Penyakit Autoimun	: artritis rheumatoid, spondilitis ankilosa, lupus eritematosus, artritis reaktif, dll.
Penyakit Endokrin	: hiperparatiroidisme primer, tirotoksikosis, sindrom Cushing, penyakit Addison
Penyakit Hematologis	: Mieloma multipel, mastositosis sistemik, limfoma, dan anemia pernisiiosa
Penyakit Gastrointestinal	: sindroma malabsorpsi, e.g., penyakit <i>celiac</i> , penyakit Crohn, gastrektomi ulkus peptik
Penyakit hati kronik	: contoh, sirosis bilier primer
Kejadian Vaskular	: imobilitas karena stroke

Ditimbulkan oleh obat

Glukokortikoid	: prednison ≥ 7.5 mg/hari untuk > 6 bulan
Obat Anti-epilepsi	: fenitoin
Substitusi berlebihan	: tiroksin, hidrokortison
Antikoagulan	: heparin, warfarin

Ditimbulkan oleh umur

Faktor genetik	: indeks massa tubuh yang rendah dan kerampingan (<i>leanness</i>) ⁸ , keluarga dalam derajat pertama dengan fraktur karena trauma ringan ⁹ ,
Status menstruasi	: menopause dini sebelum usia 45 tahun [*] , riwayat amenorrhea karena anoreksia nervosa, Hiperprolaktinemia

Ditimbulkan lingkungan : asap rokok, penyalahgunaan alkohol, kurang aktivitas fisik, diet kurang kalsium, kurang paparan sinar matahari, insufisiensi vitamin D dan riwayat fraktur sebelumnya¹⁰

Jenis kelamin

Wanita jatuh	: Massa Tubuh Puncak (PBM) yang lebih rendah, hidup lebih lama, dan lebih condong dibanding pria.
-----------------	---

Ditimbulkan terapi : imobilisasi untuk penyembuhan fraktur

Bagaimana terjadinya kehilangan kalsium pasca menopause?

* Penyerapan kalsium di usus dan reabsorpsi di ginjal tergantung pada estrogen¹¹. Itulah sebabnya mengapa wanita pasca menopause mengalami kehilangan kalsium melalui saluran kemih. Ini disertai absorpsi yang tidak adekuat dari usus. Kadar serum normal dipelihara melalui adsorpsi kalsium dari tulang. Pada akhirnya akan terjadi osteopenia, osteoporosis dan fraktur jika kalsium yang diberikan secara oral dan/atau parenteral tidak dapat memenuhi kebutuhan ini. Dosis harian kalsium yang lebih tinggi dibutuhkan untuk memelihara absorpsi intestinal dan mempertahankan kadar serum kalsium yang normal pada wanita pasca menopause.

Apa yang dimaksud dengan *corticosteroid-induced Osteoporosis*?

Kortikosteroid merupakan obat yang merugikan karena risiko tinggi terjadinya osteoporosis dan fraktur. Meski demikian, kortikosteroid dibutuhkan untuk pengobatan penyakit kronik seperti dermatitis alergika, penyakit autoimun, asm bronkial, dll. Tulang akan cepat menyusut pada pasien yang diberikan kortikosteroid harian dengan dosis diatas dosis fisiologik dan *corticosteroid-induced* osteoporosis.

Bagaimana terjadinya *corticosteroid-induced Osteoporosis*?

Glukokortikoid mendorong apoptosis (kematian sel yang terprogram) osteoblast dan osteosit. Jumlah osteoklas, jarak trabekular dan jumlah trabekula tidak dipengaruhi kortikosteroid. Efek primer dari kortikosteroid adalah penurunan jumlah osteoblas dan penurunan pembentukan tulang yang berujung pada reduksi BMD yang tergantung waktu dan dosis. Karena tulang trabekular memiliki rasio permukaan terhadap volume yang lebih tinggi dibanding tulang kortikal, tulang trabekular menimbulkan kehilangan BMD yang lebih besar dibanding tulang kortikal.

Berapa banyak BMD yang hilang setelah kortikosteroid oral?

Setelah pemakaian hanya 20 minggu (< 5 bulan menggunakan prednison 7.5 mg/hari) terjadi kehilangan 8% massa tulang belakang¹². Setelah 5 tahun menggunakan 7.5 mg Prednison setiap hari, massa tulang integral pada tulang belakang dan femur proksimal berkurang menjadi 80% nilai baseline¹³. Probabilitas fraktur dalam 5 tahun adalah 34% pada wanita Kaukasia dengan prednison ≥ 5 mg/hari¹⁴. Deflazacort diklaim merupakan kortikosteroid yang bersifat *bone-sparing*, tetapi terbukti tetap menimbulkan kehilangan tulang serupa prednison¹⁵.

Apakah *corticosteroid-induced osteoporosis* dapat pulih?

Corticosteroid-induced osteoporosis bersifat reversibel setelah penghentian obat, walaupun dibutuhkan waktu pemulihan yang lebih panjang pada kehilangan > 60% BMD. Pulih ke densitas tulang normal mungkin dicapai dalam berbulan-bulan sampai bertahun-tahun berada dalam keadaan eadrenalin^{12,16}. Pemulihan densitas tulang yang lambat ini merupakan alasan mengapa pemberian kortikosteroid selang sehari tidak melindungi tulang¹⁷.

Apa saja risiko kortikosteroid oral?

Sepertiga pasien mengalami fraktur osteoporotik setelah pemakaian kortikosteroid selama 5-10 tahun atau pada sindrom Cushing karena reduksi BMD yang substansial^{18,19}. Oleh karenanya, pemberian kortikosteroid pada pasien dalam keadaan pasca menopause dan aktivitas fisik yang berkurang tidak boleh lebih lama dari dua bulan. Setidaknya manfaat pemberian kortikosteroid harus dipertimbangkan terhadap risiko fraktur osteoporotik pada pemberian jangka panjang.

Bagaimana diagnosis Osteoporosis?

BMD pasien diukur dengan DEXA untuk total lengan, total tulang belakang, dan total panggul atau lokasi spesifik seperti lutut, siku dan bahu dalam Tsc dinyatakan dalam persentase atau angka. BMD seluruh tubuh (whole body) juga dapat diukur.

Apa saja gejala klinis fraktur osteoporotik?

Manifestasi klinis osteoporosis adalah fraktur kerapuhan, yang menimbulkan gejala. Fraktur panggul biasanya menyebabkan nyeri dan imobilitas. Fraktur pergelangan tangan menimbulkan nyeri dan disfungsi. Fraktur vertebral merupakan fraktur osteoporotik yang paling sering terjadi dan seringkali terjadi tanpa atau hanya dengan sedikit gejala. Lokasi fraktur yang paling sering adalah (dengan urutan menurun) vertebra lumbal, femur proksimal dan radius distal radius.

Apa saja yang merupakan indikasi pengobatan Osteoporosis?

Pengobatan osteoporosis diindikasikan jika DEXA:

1. Tsc < -2.5 SD dan ada faktor risiko lain seperti pada Tabel 2
2. Tsc < - 1 dalam 5 tahun setelah menopause
3. Zsc < - 1 pada segmen lumbalis atau femur proksimal pada usia berapapun membutuhkan pencegahan kehilangan tulang lebih lanjut.
4. Zsc < - 2 membutuhkan identifikasi faktor risiko lebih lanjut.

Apa yang dimaksud Osteoporosis primer dan sekunder?

Osteoporosis primer disebabkan oleh kehilangan BMD karena usia lanjut pada pria dan wanita serta insufisiensi estrogen setelah menopause. Osteoporosis sekunder disebabkan oleh berbagai faktor risiko pada tabel 2, yaitu penyakit, obat, terapi dan faktor lingkungan. Pada pria penyebab osteoporosis sekunder lebih sering dijumpai (55%), seperti hipogonadisme, penyalahgunaan kortikosteroid, mieloma dan alkoholisme kronik.

Apa yang dimaksud *Remaining Lifetime Fracture Probability (RLFP)*?

BMD menggambarkan indeks gabungan, kumulatif dari kehidupan skeletal dahulu dan saat ini. Satu pengukuran BMD, pada suatu titik waktu tertentu, memberikan informasi mengenai risiko fraktur saat ini. Informasi ini mungkin adekuat untuk mengambil keputusan tentang terapi, tetapi tidak cukup untuk mengambil keputusan tentang pencegahan. Oleh karena itu, diperkenalkan konsep Probabilitas Fraktur Sepanjang Hidup yang Tersisa (*Remaining Lifetime Fracture Probability* = RLFP) yang mencakup faktor risiko utama dahulu dan saat ini.

Bagaimana mengobati Osteoporosis?

Pengobatan osteoporosis seumur hidup dan tergantung pada persentase BMD yang hilang. Peningkatan BMD tahunan rata-rata dengan bifosfonat oral sekitar + 1.5%. Kehilangan BMD lebih dari < -85% pada usia 80 tahun memerlukan pemakaian bifosfonat oral selama 20 tahun untuk meningkatkan tulang sebesar 30%. Pasien akan mencapai usia 110 tahun untuk mencapai tingkatan kehilangan BMD -55% dari -85%. Bifosfonat intravena (Zoledronic Acid) memecahkan masalah ini dengan peningkatan BMD tahunan > 30%.

Kapan anda menggunakan Zoledronic Acid (ZA) intravena pada osteoporosis (BMD lebih dari \leq - 50%)?

Komunikasi pribadi: ZA IV diberikan jika

1. DEXA BMD adalah - 80%. ZA IV @ 4 mg diberikan 3X, sekali setiap minggu. Setelah 3 bulan, dilakukan kembali pengukuran DEXA.
2. Jika BMD adalah - 60% diberikan lagi serial ZA IV @ 4 mg 3X, sekali tiap dua minggu. Pengukuran DEXA dilakukan lagi setelah 3 bulan
3. Jika BMD -50% ZA IV dapat diulangi sampai 3X, sekali tiap bulan jika terdapat fraktur osteoporotik sebelumnya. Selain itu terapi diganti ke bifosfonat oral.

Bagaimana pemantauan BMD pada terapi ZA IV?

Tiga bulan setelah ZA IV, pengukuran BMD harus diulang. Respons yang baik tetapi BMD masih < - 50%, serial 3X ZA IV harus diulang. Meski demikian, peningkatan BMD mungkin terjadi lebih lama daripada 3 bulan. Terapi ZA IV tidak boleh diberikan > 3 serial dalam 1 tahun karena anoreksi yang mengganggu dapat bertahan > 1 bulan.

Bagaimana pengobatan BMD secara oral?

Jika BMD < -50% diberikan bifosfonat oral sekali seminggu ditambah dosis harian mineral dan kalsium (kalsium yang diminum saat akan tidur memiliki efek lebih besar terhadap resorpsi tulang)²⁰ serta vitamin, latihan pembebanan sendi secara teratur, menghindari asap rokok dan konsumsi alkohol yang berlebihan. Dianjurkan juga pencegahan jatuh, perbaikan fungsi kognitif dan pemasangan pelindung panggul pada orang usia lanjut.

Bagaimana pemantauan BMD selama terapi oral sepanjang hidup?

Awalnya, BMD diukur sekali tiap 6 bulan untuk mengamati respon yang baik terhadap terapi oral. Setelah 2 tahun pemantauan dapat dilakukan sekali setahun atau bahkan sekali tiap dua tahun.

Bagaimana mengenai Terapi Sulih Hormon (*Hormone Replacement Therapy* = HRT)?

Terapi penggantian estrogen untuk osteoporosis sekarang ini merupakan hal yang kontroversial dan telah ditinggalkan oleh para wanita di Amerika Serikat. Terdapat risiko karsinoma mammae dan serviks yang nyata karena pemakaian HRT jangka panjang. Terapi sulih hormon sekarang tidak dianjurkan untuk wanita pasca menopause.

Apa jalan keluarnya?

Salah satu analog estrogen yang spesifik jaringan, Raloxifene (RLX), telah digunakan dalam 5 tahun terakhir dengan efek positif terhadap tulang (pengurangan risiko fraktur), jantung (infark miokardial), dan otak (stroke), tetapi tanpa perangsangan endometrium ataupun risiko kanker payudara atau leher rahim²¹.

Apa saja obat-obatan yang tersedia untuk pengobatan osteoporosis?

Calcitriol, calcitonin²², bifosfonat (absorpsi intestinal < 10% pada perut kosong), Raloxifene, garam fluorida, steroid anabolik, ipriflavon, dan alfacalcidol tidak digunakan tanpa pengukuran BMD, kecuali pada pasien dengan riwayat fraktur osteoporotik. Serial ZA IV harus digunakan hanya jika BMD lebih dari - 80% atau - 50% plus riwayat fraktur osteoporotik (Komunikasi pribadi).

Apa tujuan terapi Osteoporosis?

Tujuan terapi osteoporosis adalah mengurangi risiko fraktur hingga setengahnya dan suatu fraktur yang baru seharusnya tidak menjadi alasan menghentikan terapi.

Mengapa Osteoporosis hanya dideteksi setelah fraktur kerapuhan?

Banyak orang dengan osteoporosis tidak diketahui dan tidak diobati hingga terjadi fraktur. Tidak ada tanda dan gejala sampai tulang patah. Osteoporosis dijuluki pencuri diam-diam yang mencuri tulang anda hingga patah.

Apakah Osteoporosis dapat diobati?

Ya, osteoporosis dapat diobati dan fraktur dapat dicegah. Akan tetapi, osteoporosis sukar sekali diobati setelah fraktur dan biayanya sangat mahal.

Apakah Osteoporosis dapat dicegah?

Osteoporosis dapat dicegah sepanjang hidup dengan gaya hidup yang tepat dan nutrisi yang adekuat.

Referensi

1. Anonymous. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-650.
2. Kanis JA. Assessment of fracture risk and application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporosis Int* 1994;4:368-381.
3. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-1141.
4. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.
5. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Gluer CC, Genant HK. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1993;8:1211-1217.
6. O'Neill TW, Silman AJ, Naves Diaz M, et al. Influence of hormonal and reproductive factors on the risk of vertebral deformity in European women. *Osteoporosis Int* 1997;7:72-78.
7. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988;81:1804-1809.
8. Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, et al. Anthropometric measurements and vertebral deformities. *Am J Epidemiol* 1997 Aug 15;146(4):287-93
9. Naves Diaz M, O'Neill T, Silman A, the EVOS Study Group. The influence of family history of hip fracture on

- the risk of vertebral deformity in men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *Bone* 1997;20:145-149.
10. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767-773.
 11. Prince RL, Dick I. Oestrogen effects on Calcium Membrane Transport: A New View of the inter-relationship Between Oestrogen deficiency and age-related Osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997;7(suppl 3):S150-S154.
 12. Laan RFJM, Vanriel PLCM, Vandeputte LBA, Vanerning LJTO, Vanthof MA, Lemmens JAM. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study. *Ann intern Med* 1993;119:963-968.
 13. Reid IR, Evans MC, Wattie DJ, Ames R, Cundy TF. Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. *Osteoporosis Int* 1992;2:103-105.
 14. Michel BA, Bloch DA, Fries JF. Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:804-808.
 15. Krogsgaard MR, Thamsborg G, Lund B,. Changes in bone mass during low dose corticosteroid treatment in patients with polymyalgia rheumatica: a double blind, prospective comparison between prednisone and deflazacort. *Ann Rheum Dis* 1996;55:143-146.
 16. Manning PJ, Evans MC, Reid IR. Normal bone mineral density following cure of Cushing syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;36:229-234.
 17. Ruegsegger P, Medici TC, Anliker M. Corticosteroid-induced bone loss: a longitudinal study on alternate-day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:615-620.
 18. Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabus N, Montserrat JM, Setoain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. *Thorax* 1991;46:803-806.
 19. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982;II:646-649.
 20. Blumsohn A, Herrington H, Hannon RA, Shao P, Eyre DR, Eastel R. The effect of calcium supplementation on the circadian rhythm of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:730-735.
 21. Jolly EE, Bjarnason NH, Neven P, Plouffe L Jr, Johnston CC Jr, Watts SD, Arnaud CD, Mason TM, Crans G, Akers R, Draper MW. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking Raloxifene for 5 years. *Menopause*. 2003 Jul-Aug;10(4):337-44.
 22. Luengo M, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Picado C. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study. *Thorax* 1994;49:1099-1010.