

**UJI BEDA NILAI *BONE MINERAL DENSITY* (BMD) PASIEN
OSTEOPOROSIS YANG MENGGUNAKAN TERAPI GOLONGAN
BISFOSFONAT DENGAN RUTE PEMBERIAN PERORAL, INTRAVENA, DAN
INFUS**

**(Studi Dilakukan di Poli Reumatologi Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. Saiful
Anwar (RSSA) Kota Malang)**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Rizki Rohmatul Wahidah

NIM 155070501111002

PPROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2019

**HALAMAN PENGESAHAN
TUGAS AKHIR**

**UJI BEDA NILAI *BONE MINERAL DENSITY* (BMD) PASIEN
OSTEOPOROSIS YANG MENGGUNAKAN TERAPI GOLONGAN
BISFOSFONAT DENGAN RUTE PEMBERIAN PERORAL, INTRAVENA, DAN
INFUS**

(Studi Dilakukan di Poli Reumatologi Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. Saiful

Anwar (RSSA) Kota Malang)

Oleh :

RIZKI ROHMATUL WAHIDAH

155070501111002

Telah diuji pada

Hari : Selasa

Tanggal : 9 Juli 2019

Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

Emma Pristi Yunita, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt.
NIP. 2012058602282001

Pembimbing-I/Penguji-II

Anisyah Achmad, S.Si., Apt., Sp.FRS.
NIP. 197712232006042002

Pembimbing-II/Penguji-III

dr. Bagus Putu Putra Suryana, Sp.PD-KR
NIP. 196509042003121001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Sarjana Farmasi

Alvan Febrina Shalas, S.Farm., M.Farm., Apt.
NIP. 2011068502181001



DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Persetujuan	i
Pernyataan Keaslian Tulisan	ii
Kata Pengantar.....	iii
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel.....	xiii
Daftar Lampiran	xiv
 BAB 1 Pendahuluan	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
 BAB 2 Tinjauan Pustaka	
2.1 Osteoporosis.....	5
2.1.1 Pengertian Osteoporosis.....	5
2.1.2 Klasifikasi Osteoporosis	6
2.1.3 Etiologi Osteoporosis	9
2.1.4 Patofisiologi Osteoporosis	13

2.1.5	Diagnosis Osteoporosis	18
2.2	Bisfosfonat.....	19
2.2.1	Definisi	19
2.2.2	Mekanisme Kerja	19
2.2.3	Farmakokinetik dan Farmakodinamik.....	20
2.2.4	Penggunaan Klinis	35
2.2.4.1	<i>Alendronic Acid</i>	35
2.2.4.2	<i>Ibandronic Acid</i>	37
2.2.4.3	<i>Risendronate Sodium</i>	38
2.2.4.4	<i>Zolendronic Acid</i>	39
2.3	Diagnosis Osteoporosis	40
2.3.1	Bone Mineral Density	41
Bab 3 Kerangka Konsep Penelitian		
3.1	Kerangka Konsep	43
3.2	Hipotesis Penelitian	45
Bab 4 Metode Penelitian		
4.1	Rancangan Penelitian.....	46
4.2	Populasi dan Sampel.....	46
4.2.1	Populasi	46
4.2.2	Sampel.....	47
4.3	Variabel Penelitian.....	49
4.3.1	Variabel Terikat.....	49
4.3.2	Variabel Bebas.....	49
4.3.3	Variabel Perancu.....	50
4.4	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	50



4.5 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian	50
4.5.1 Alat Pengolahan Data	50
4.5.2 Rekam Medis	50
4.6 Definisi Operasional.....	51
4.7 Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data	54
4.7.1 Prosedur Penelitian	54
4.7.2 Pengumpulan Data.....	55
4.8 Analisis Data.....	55
4.8.1 Uji Normalitas.....	55
4.8.2 Uji Homogenitas.....	56
4.8.3 Pengujian Hipotesis.....	56

Bab 5 Hasil Penelitian dan Analisis Data

5.1 Hasil Penelitian	57
5.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian	57
5.1.2 Normalitas dan Homogenitas	60
5.1.2.1 Uji Normalitas	60
5.1.2.2 Uji Homogenitas	61
5.2 Analisis Data.....	62
5.3 Faktor Pendukung	65
5.3.1 Penggunaan Kalsium dan/atau Vitamin D	65
5.3.1.1 Uji Normalitas dan Homogenitas.....	66
5.3.1.2 Analisis <i>One Way</i> ANOVA	67
5.3.2 Faktor Risiko	67

Bab 6 Pembahasan

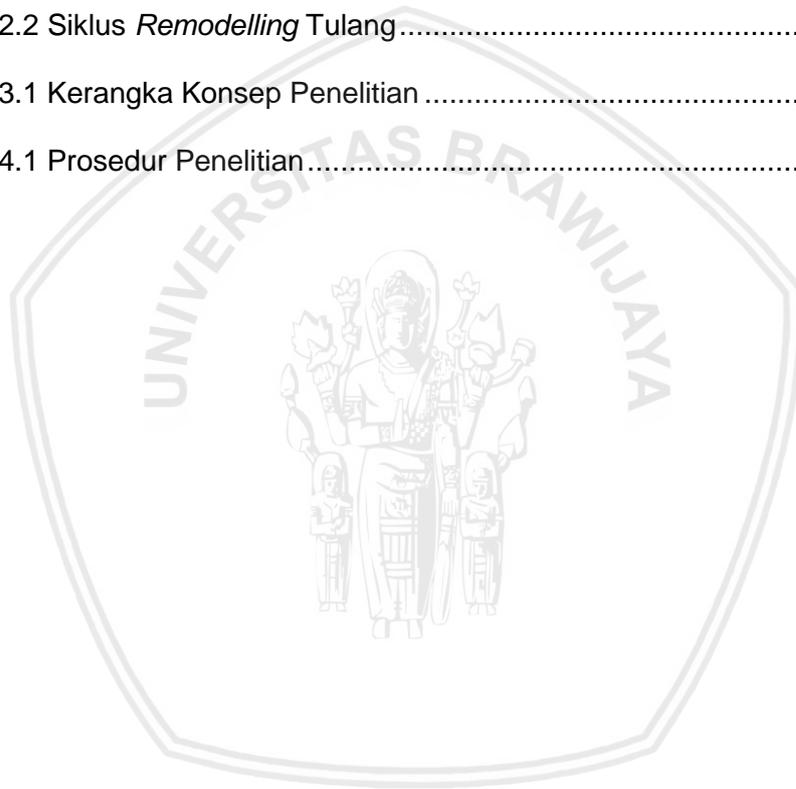


6.1 Pembahasan Hasil Penelitian	72
6.1.1 Penggunaan Kalsium dan/atau Vitamin D	77
6.2 Implikasi Terhadap Bidang Kefarmasian	79
6.3 Keterbatasan Penelitian	79
Bab 7 Penutup	
7.1 Kesimpulan	80
7.2 Saran	80
Daftar Pustaka	81
Lampiran	85



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Osteoporosis Tipe I dan Osteoporosis Tipe II.....	8
Gambar 2.2 Siklus <i>Remodelling</i> Tulang.....	14
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	43
Gambar 4.1 Prosedur Penelitian.....	54



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Nilai IC50 untuk penghambatan FPP sintase <i>in vitro</i>	24
Tabel 2.2 Konstanta Afinitas Bisfosfonat.....	32
Tabel 4.1 Definisi Operasional.....	51
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	57
Tabel 5.2 Persebaran Jenis Kelamin Subjek Penelitian.....	59
Tabel 5.3 Persebaran Terapi Golongan Bisfosfonat Subjek Penelitian.....	59
Tabel 5.4 Uji Normalitas.....	61
Tabel 5.5 Homogenitas.....	62
Tabel 5.6 Uji Analisis antara Nilai BMD dengan Rute Pemberian Bisfosfonat....	63
Tabel 5.7 Rerata kenaikan nilai BMD.....	64
Tabel 5.8 Persebaran Penggunaan Kalsium dan/atau Vitamin D.....	65
Tabel 5.9 Uji Normalitas.....	66
Tabel 5.10 Uji Homogenitas.....	67
Tabel 5.11 Uji Hipotesis.....	67
Tabel 5.12 Rerata Kenaikan Nilai BMD.....	67
Tabel 5.13 Imobilitas Subjek Penelitian.....	68
Tabel 5.14 Indeks Massa Tubuh.....	68
Tabel 5.15 Konsumsi (Minuman Beralkohol, Berkafein, Rokok).....	69
Tabel 5.16 Cukup Terkena Sinar Matahari.....	70
Tabel 5.17 Cukup Aktivitas Fisik.....	70
Tabel 5.18 Lingkungan Tempat Tinggal.....	71



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1	85
Lampiran 2.....	87
Lampiran 3.....	88
Lampiran 4.....	93
Lampiran 5	94
Lampiran 6.....	95
Lampiran 7.....	98
Lampiran 8.....	101
Lampiran 9.....	104
Lampiran 10.....	105
Lampiran 11.....	106

DAFTAR SINGKATAN

BMD	: <i>Bone Mineral Density</i>
IV	: Intravena
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Osteoporosis merupakan suatu kondisi berkurangnya massa atau kepadatan tulang akibat ketidakmampuan tubuh dalam perannya mengatur kandungan mineral disertai dengan rusaknya tulang sehingga akan mengakibatkan penurunan kekuatan tulang (pengeroposan tulang) sehingga berisiko mengalami patah tulang (InfoDATIN, 2015). Osteoporosis memiliki karakteristik kombinasi antara berkurangnya pembentukan matriks osteoblastik dan meningkatnya resorpsi tulang osteoklastik, sehingga hasil akhirnya berupa penurunan densitas mineral tulang/*bone mineral density* (BMD) (Savio, 2018).

Hasil penelitian White Paper dengan Perhimpunan Osteoporosis Indonesia menunjukkan bahwa penderita osteoporosis pada usia diatas 50 tahun adalah 32,3% pada wanita dan 28,8% pada pria. Sedangkan menurut SIRS (Sistem Informasi Rumah Sakit), insiden patah tulang paha atas karena osteoporosis sekitar 200 dari 100.000 kasus pada usia 40 tahun. Insiden patah tulang panggul per 100.000 kasus di Indonesia berdasar jenis kelamin laki-laki dan perempuan tahun 2011 yang bersumber dari *WHO FRAX calculation*, menunjukkan bahwa insiden patah tulang tertinggi pada perempuan terlihat pada umur 95-99 tahun

yaitu sebanyak 1.680 kasus dan terendah pada umur 40-44 tahun yaitu sebanyak 8 kasus. Sedangkan insiden patah tulang tertinggi pada laki-laki terlihat pada umur 90-94 tahun yaitu 718 kasus dan terendah pada umur 40-44 tahun sebesar 10 kasus (InfoDATIN, 2015).

Ada berbagai terapi osteoporosis, seperti estrogen (khusus wanita), hormon anabolik, bisfosfonat, kalsitonin, vitamin D, kalsium, sodium fluorida, dll. Salah satu agen yang paling sering digunakan adalah bisfosfonat (Savio, 2018). Bisfosfonat adalah pengobatan lini pertama untuk osteoporosis (O'connell MB dan Vondracek SF, 2008).

Pengobatan osteoporosis, termasuk pengobatan dengan bisfosfonat, memiliki jangka waktu hingga tahunan. Efikasi dari penggunaan obat bisfosfonat tidak dapat dilihat secara langsung, melainkan dengan melalui pemeriksaan DXA (*Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*) sehingga dapat dilihat perubahan skor BMD (O'connell, 2008). Pengukuran massa tulang atau BMD mendefinisikan kandungan mineral per area tulang. Massa tulang yang sangat rendah dapat dikaitkan dengan peningkatan kerapuhan tulang yang tinggi. Kepadatan mineral tulang (BMD) merupakan parameter yang paling akurat, efektif biaya dan yang paling mudah untuk penilaian risiko (Rosen, 2017).

Rute pemberian dari obat golongan bisfosfonat bisa dengan rute oral, intravena bolus, maupun dengan rute infus *intermittent*. Setiap rute memiliki kelebihan dan kekurangan. Meskipun terapi bisfosfonat oral harian dapat diberikan di rumah dan mungkin tampak lebih nyaman daripada rute intravena untuk pasien, terapi bisfosfonat oral tampaknya

kurang efektif dan mungkin tidak lebih nyaman daripada terapi bisfosfonat intravena maupun infus. Selain itu, pemberian bisfosfonat oral memiliki bioavailabilitas yang buruk dan toksisitas gastrointestinal (GI) (terutama esophagitis dan diare) (Rhim *et al*, 2009). Karena tolerabilitas GI yang buruk, kepatuhan dengan terapi bisfosfonat oral dapat menjadi masalah, dan banyak pasien yang pada akhirnya menghentikan terapi, sehingga dapat mempengaruhi efektivitas.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan perubahan nilai BMD pada pasien osteoporosis yang menerima terapi bisfosfonat dengan rute pemberian obat yang berbeda, yaitu oral, intravena, dan infus.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimanakah perbedaan nilai BMD yang terjadi pada pasien osteoporosis yang menerima terapi golongan bisfosfonat melalui rute pemberian oral, intravena, dan infus?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan nilai BMD yang terjadi pada pasien osteoporosis yang menerima terapi bisfosfonat melalui rute pemberian oral, intravena, dan infus.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui dosis dari masing-masing obat golongan bisfosfonat rute peroral, intravena, dan infus untuk terapi pasien osteoporosis.
2. Mengetahui perbedaan skor BMD pasien osteoporosis dari *intake* kalsium dan vitamin D.
3. Mengetahui gaya hidup pasien osteoporosis yang merupakan faktor risiko osteoporosis (imobilitas, indeks massa tubuh, kebiasaan mengkonsumsi kafein, cukup terkena sinar matahari, kurangnya aktivitas fisik).

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

Manfaat dari penelitian ini pada bidang akademik adalah penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi mengenai terapi bisfosfonat dengan berbagai rute pemberian untuk pasien osteoporosis.

1.4.2. Manfaat Praktisi

Manfaat dari penelitian ini adalah hasil penelitian diharapkan dapat menjadi bahan evaluasi dan dapat meningkatkan pelayanan terapi bisfosfonat pada pasien osteoporosis di RSSA Malang.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Osteoporosis

2.1.1. Definisi Osteoporosis

Osteoporosis adalah gangguan yang ditandai dengan berkurangnya massa tulang, gangguan kualitas tulang dan kecenderungan patah tulang. Selama beberapa dekade, penyakit ini dianggap sebagai sindrom yang ditandai dengan nyeri punggung, patah tulang belakang dan osteopenia pada *plain films* (Rosen, 2017).

Osteoporosis merupakan suatu kondisi berkurangnya massa tulang yang berakibat pada rendahnya kepadatan tulang, sehingga tulang menjadi keropos. Osteoporosis berasal dari kata “osto” yang berarti tulang, dan “porosis” yang berarti keropos. Osteoporosis adalah penyakit tulang yang mempunyai sifat-sifat khas berupa massa tulang yang rendah, disertai dengan pengecilan bentuk /ukuran tulang dan penurunan kualitas jaringan tulang yang pada akhirnya dapat menimbulkan kerapuhan tulang (Purwoastuti, 2009).

Menurut Depkes RI dalam keputusan Menkes (2008), osteoporosis merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan penurunan massa tulang dan perubahan mikro-arsitektur jaringan tulang sehingga mengakibatkan penurunan kekuatan tulang dan peningkatan

kerapuhan tulang. Salah satu definisi lain dari osteoporosis adalah kondisi saat tulang menjadi tipis, rapuh, keropos, dan mudah patah akibat berkurangnya massa tulang yang terjadi dalam waktu lama. Secara statistik, osteoporosis merupakan keadaan dimana densitas mineral tulang (DMT) atau *bone mineral density* (BMD) berada dibawah nilai rujukan menurut umur atau standar deviasi berada di bawah nilai rata-rata rujukan pada usia dewasa muda. Osteopenia merupakan tahap sebelum terjadinya osteoporosis, didefinisikan sebagai suatu kondisi hilangnya sejumlah massa tulang akibat berbagai keadaan. Osteoporosis dijuluki sebagai *Silent Epidemic Disease* karena menyerang secara diam-diam, tanpa ada tanda-tanda khusus, hingga pasien mengalami patah tulang.

2.1.2. Klasifikasi Osteoporosis

Berdasarkan penyebabnya, osteoporosis dibagi menjadi dua, yaitu osteoporosis primer dan osteoporosis sekunder. Osteoporosis primer terjadi karena proses alamiah (bukan disebabkan oleh penyakit). Sedangkan osteoporosis sekunder terjadi karena disebabkan oleh berbagai kondisi penyakit/klinis, misalnya, infeksi tulanh, tumot tulang, pemakaian obat tertentu, dan immobilitas yang lama (Keputusan MENKES, 2008).

Klasifikasi Osteoporosis (Keputusan MENKES, 2008):

1. Osteoporosis Primer

Disamping karena bertambahnya usia, osteoporosis primer juga berhubungan dengan berkurangnya massa tulang dan terhentinya produksi hormon (khusus perempuan). Osteoporosis primer terdiri dari :

a. Osteoporosis Primer Tipe I

Osteoporosis Primer Tipe I sering disebut dengan istilah osteoporosis pasca menopause, karena terjadi pada wanita pasca menopause. Biasanya terjadi pada wanita berusia 50-65 tahun, fraktur biasanya pada ruas tulang belakang, iga, atau tulang radius (Keputusan MENKES, 2008).

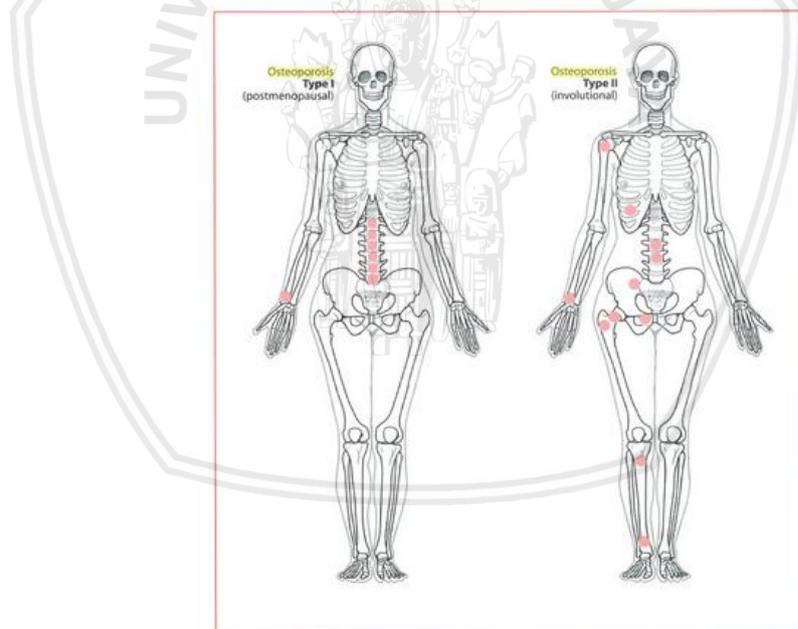
Tipe ini adalah osteoporosis yang sering terjadi. Berhentinya produksi estrogen (karena fase menopause) menginduksi penurunan IL-6 dan sitokin-sitokin lain, yang dapat menginduksi peningkatan aktivasi dari osteoklas. Selain itu, tulang juga menjadi lebih sensitif terhadap resorpsi stimulasi aksi hormon paratiroid. Hasilnya, ada peningkatan resorpsi tulang *cancellous* di ruas tulang belakang dan tulang panggul, dengan peningkatan risiko fraktur. Osteoporosis ini tidak hanya terjadi pada wanita, tetapi juga pada pria yang mengalami peningkatan resorpsi tulang karena defisiensi testosteron (Bartl dan Bertha, 2014).

b. Osteoporosis Primer Tipe II

Osteoporosis Primer Tipe II sering disebut dengan istilah osteoporosis senil, karena terjadi pada usia lanjut. Pasien

biasanya berusia ≥ 70 tahun (pria dan wanita memiliki kemungkinan yang sama untuk terserang), fraktur biasanya terjadi pada tulang paha. Gejala lain yang perlu diwaspadai adalah kifosis dorsalis bertambah, makin pendek dan nyeri tulang berkepanjangan (Keputusan MENKES, 2008).

Osteoporosis tipe ini dikarenakan tulang menjadi lambat, inaktif, dan jaringan atrofi pada usia lanjut mengalami peningkatan remodelling jaringan *osseous*. Penyebab lainnya adalah penurunan mobilitas, metabolisme vitamin D yang tidak efektif, kekurangan kalsium, dan hipertiroidisme (Bartl dan Bertha, 2014).



Gambar 2.1. Osteoporosis Tipe I dan Osteoporosis Tipe I (Bartl dan Bertha, 2014)

2. Osteoporosis Sekunder

Osteoporosis sekunder disebabkan oleh berbagai penyakit tulang (rheumatoid kronis, *arthritis*, *TBC spondilitis*, *osteomalasia*, dll), penggunaan steroid jangka panjang, astronot tanpa gaya berat, paralisis otot, tidak bergerak untuk periode lama, hipertiroid, dan lain-lain.

2.1.3. Etiologi Osteoporosis

Osteoporosis paling sering terjadi pada wanita pascamenopause dan pada pasien yang memakai kortikosteroid oral jangka panjang (glukokortikosteroid). Faktor risiko lain dari osteoporosis antara lain berat badan rendah, merokok, kelebihan konsumsi alkohol, kurangnya aktivitas fisik, riwayat keluarga osteoporosis, dan menopause dini (BNF, 2015).

Penyebab atau etiologi osteoporosis bersumber dari faktor-faktor risiko yang dapat dikendalikan dan tidak dapat dikendalikan yang dimiliki oleh seseorang. Menurut *National Institute of Health*, faktor-faktor risiko tersebut antara lain:

1. Faktor risiko yang tidak dapat dikendalikan

a. Jenis kelamin

Osteoporosis lebih berisiko pada wanita. Wanita memiliki massa tulang yang rendah dan ukuran tulang yang lebih kecil daripada pria. Wanita juga kehilangan massa tulang lebih cepat daripada pria berkaitan dengan penurunan drastis hormon estrogen karena menopause.

b. Usia

Semakin tua usia, maka semakin besar risiko terkena osteoporosis. Keropos tulang semakin bertambah seiring waktu dan tulang menjadi lebih lemah seiring bertambahnya usia.

c. Ukuran tubuh

Wanita yang bertubuh ramping dan bertulang tinggi, serta wanita yang lebih tinggi memiliki risiko osteoporosis yang lebih besar.

d. Ras

Wanita ras kulit putih memiliki risiko tertinggi terkena osteoporosis

e. Riwayat keluarga

Kerentanan terhadap fraktur tulang dan osteoporosis sebagian bersifat herediter. Seseorang yang orang tuanya memiliki riwayat patah tulang cenderung mengalami pengurangan massa tulang dan dapat meningkatkan risiko fraktur.

2. Faktor risiko yang dapat dikendalikan (Keputusan MENKES, 2008)

a. Imobilitas

Imobilitas dalam waktu yang lama berisiko lebih tinggi untuk terkena osteoporosis dibandingkan menopause. Imobilitas akan mengakibatkan pengecilan tulang dan pengeluaran kalsium dari tubuh (hiperkalsiuria). Imobilitas umumnya dialami orang yang sedang dalam masa penyembuhan, dimana orang tersebut perlu mengistirahatkan tubuhnya untuk waktu lama.

b. Postur tubuh kurus

Postur tubuh kurus lebih cenderung mengalami osteoporosis dibandingkan dengan postur ideal (yang memiliki berat badan ideal), karena dengan postur tubuh yang kurus sangat mempengaruhi tingkat pencapaian massa tulang.

c. Kebiasaan (*mengonsumsi* alkohol, kopi, minuman yang mengandung kafein, dan rokok yang berlebihan). Dengan berhenti merokok secara total, membuat estrogen dalam tubuh seseorang tetap beraktivitas dan juga dapat mengeliminasi risiko kehilangan sel pembentuk tulang selama hidup mencakup 20%-30% pada pria dan 40%-50% pada wanita. Minuman yang mengandung alkohol, kafein, dan soda berpotensi mengurangi penyerapan kalsium ke dalam tubuh, sehingga dikategorikan sebagai faktor risiko osteoporosis.

d. Asupan gizi rendah

Pola makan tidak seimbang yang kurang memperhatikan kandungan gizi, seperti kalsium, fosfor, seng, vitamin B6, C, D, K, serta fitoestrogen (estrogen yang berasal dari tumbuhan-tumbuhan, seperti toge), merupakan faktor risiko osteoporosis.

e. Kurang terkena sinar matahari

Terjadi pada orang yang jarang terkena sinar matahari, terutama sinar pada pagi dan sore hari, karena pada saat tersebut sinar dibutuhkan untuk memicu kulit membentuk vitamin D3, dimana vitamin D (D3 + D2/berasal dari makanan) di ubah oleh hepar dan ginjal menjadi kalsitriol.

f. Kurang aktivitas fisik.

Kurangnya olahraga dan/atau latihan secara teratur, menimbulkan efek negatif yang menghambat proses pepadatan massa tulang dan kekuatan tulang. Namun olahraga yang sangat berlebih (maraton, atlet) pada usia muda, terutama anak perempuan yang telah haid, akan menyebabkan haidnya terhenti, karena kekurangan estrogen, sehingga penyerapan kalsium berkurang dengan segala akibatnya.

g. Penggunaan obat untuk waktu lama

Pasien osteoporosis sering dikaitkan dengan istirahat total yang terlalu lama karena sakit, kelainan tulang, kekurangan bahan pembentuk, dan yang terutama adalah pemakaian obat yang mengganggu metabolisme tulang. Jenis obat tersebut antara lain: kortikosteroid, sitostatika (metotreksat), anti kejang, dan anti koagulan (heparin, warfarin).

h. Lingkungan

Lingkungan yang berisiko adalah lingkungan yang memungkinkan orang tidak terkena sinar matahari dalam jangka waktu yang lama, antara lain: daerah padat hunian, rumah susun, apartemen, dan lain-lain.

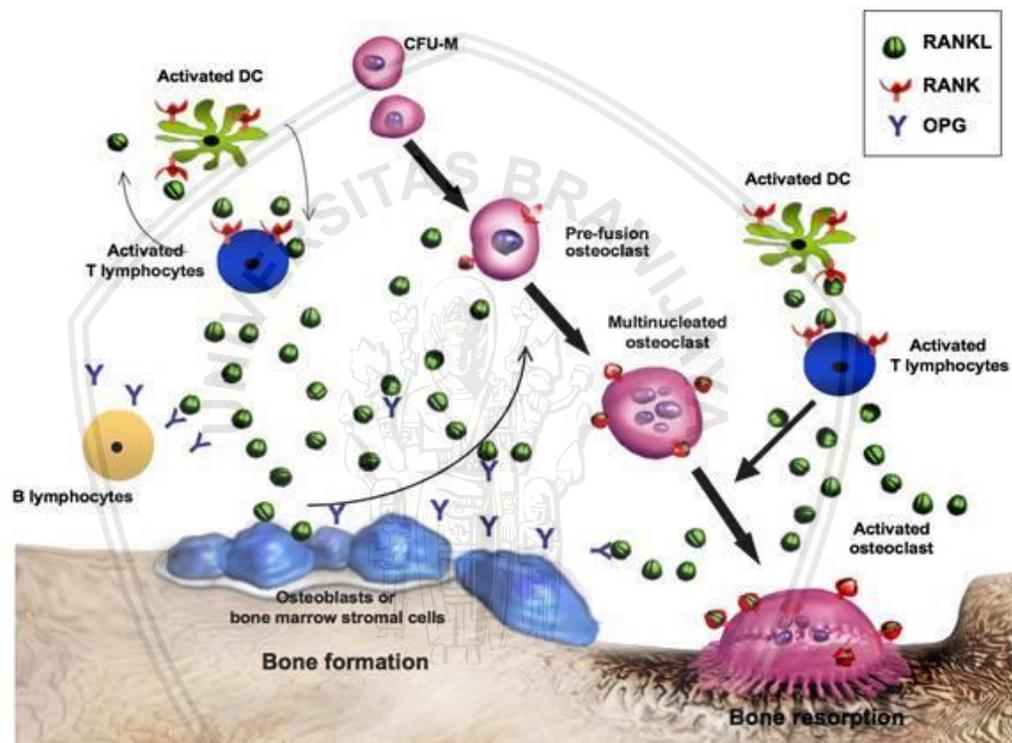
2.1.4. Patofisiologi Osteoporosis

Kepadatan mineral tulang pada orang dewasa merupakan hasil akhir dari dua proses, yaitu akuisi dari massa tulang puncak selama masa remaja dan pemeliharaan massa tulang selama tahun-tahun pertengahan hingga akhir. Perubahan dalam massa tulang dihasilkan dari proses fisiologis dan patofisiologi dalam siklus remodeling tulang. Hal ini dapat terjadi selama tahap pertumbuhan yang sangat cepat pada masa remaja, atau pada kemudian hari, biasanya setelah menopause pada wanita (Rosen, 2017).

Siklus remodeling tulang adalah proses di mana tulang diresorpsi kira-kira dengan laju yang sama seperti tulang baru terbentuk. Unit-unit multiseluler dasar (*Basic Multicellular Units/BMU*) menyusun unit remodeling tulang yang meliputi: osteoklas yang merangsang penyerapan tulang, osteoblas, yang bertanggung jawab untuk pembentukan tulang baru, dan osteosit, osteoblas yang lebih tua yang dikelilingi oleh tulang dan ada di saat aktivitas tulang telah berkurang. Aktivasi siklus remodeling menghasilkan dua fungsi dalam kerangka dewasa, yaitu untuk menghasilkan pasokan kalsium ke ruang ekstraseluler dengan cepat dan terus menerus, serta untuk memberikan elastisitas dan kekuatan pada tulang. Ketika proses remodeling dipisah sehingga resorpsi melebihi formasi, massa tulang berkurang (Rosen, 2017).

Di sisi lain, selama akuisi tulang, pembentukan yang melebihi resorpsi dapat menyebabkan peningkatan massa tulang. Remodeling lebih sering terjadi pada rangka trabekular (misalnya tulang belakang,

kalkaneus dan femur proksimal) dan merupakan komponen tulang yang paling aktif secara metabolik, karena dekat dengan sumsum. Namun, tulang trabecular juga sangat rentan terhadap gangguan oleh faktor lokal atau sistemik yang dapat menyebabkan ketidakseimbangan yang signifikan dalam pergantian (*turnover*) tulang (Rosen, 2017).



Gambar 2.2. Siklus *Remodelling* Tulang (Rosen, 2017)

Siklus remodeling tulang dimulai dengan aktivasi osteoblas di permukaan tulang dan sel-sel stroma sumsum. Ada kemungkinan bahwa osteosit yang tertanam jauh di dalam matriks kerangka, menandai permulaan serta akhir dari remodeling. Oleh karena itu sel-sel ini dianggap sebagai 'perintah dan kontrol' untuk remodelling. Sel-sel lining atau progenitor osteoblas sebagai sel-sel stroma mesenchymal menjadi aktif dan memulai proses diferensiasi hingga osteoblas

terdiferensiasi. Progenitor ini juga memberi sinyal kepada prekursor osteoklas untuk menginduksi diferensiasi sel hematopoietik. Osteoklas mungkin juga dapat menguraikan faktor pertumbuhan, seperti Wnts dan sphingosine untuk memperkuat aktivasi progenitor osteoblas. Setelah resorpsi tulang yang diinduksi osteoklas, komponen matriks seperti TGF-beta dan IGF-I, kolagen, osteokalsin, serta komponen protein dan mineral lainnya, dilepaskan ke lingkungan mikro (Rosen, 2017).

Faktor pertumbuhan yang dilepaskan karena resorpsi berkontribusi pada perekrutan osteoblas baru ke permukaan tulang, yang memulai proses sintesis kolagen dan mineralisasi. Tetapi, selain itu faktor-faktor stroma seperti Wnts dapat menginduksi diferensiasi osteoblas lebih lanjut melalui jalur pensinyalan LRP5/6. Pada orang dewasa yang sehat sebanyak dua juta proses remodeling mungkin aktif pada waktu tertentu, dan diperkirakan bahwa hampir seperempat dari semua tulang trabecular mengalami remodelling setiap tahun. Dalam resorpsi biasanya hanya membutuhkan 10-13 hari, sementara formasi memerlukan waktu hingga tiga bulan. Dalam keadaan yang ideal, pada akhir siklus, jumlah resorpsi tulang sama dengan jumlah yang direformasi. Penghentian pembentukan tulang hampir pasti terjadi melalui osteosit yang diperantarai oleh sklerostin yang menghambat pensinyalan Wnt lebih lanjut (Rosen, 2017).

Ada beberapa komponen dari siklus remodeling yang rentan terhadap perubahan sistemik dan lokal, dan ketika terganggu, dapat menyebabkan perubahan pada massa tulang. Aktivasi remodeling melalui osteoblas dan osteoklas, mewakili dua lokasi paling rentan

dalam siklus. Sel ketiga adalah osteosit, yang diubah karena keadaan penyakit, osteoblas yang terdiferensiasi yang terhubung dengan permukaan osteoblas, menyebabkan adanya rangsangan mekanis. Remodeling adalah proses normal yang biasanya dimulai oleh osteosit sebagai respons terhadap proses mekanik atau stres. Osteosit yang apoptosis dapat mempengaruhi osteoporosis terkait usia baik secara langsung atau melalui elaborasi peptida sistemik. Menariknya, remodeling dapat berakhir dengan osteosit juga, karena menghasilkan protein, sclerostin, yang menghambat aktivitas osteoblas dengan antagonizing jalur Wnt dan BMP (Rosen, 2017).

Remodeling yang tidak seimbang terjadi selama menopause, dengan deprivasi estrogen, atau sebagai respon terhadap fluks hormon paratiroid endogen, stimulasi sitokin, peningkatan lonjakan hormon, kelebihan glukokortikoid atau perubahan kalsium serum. Untuk sebagian besar, deprivasi estrogen tetap merupakan salah satu elemen yang paling umum dan penting dalam perubahan tingkat resorpsi ke titik yang lebih tinggi. Meskipun pembentukan tulang pada awalnya dapat "mengejar", lamanya waktu untuk setiap komponen dari siklus remodeling menyebabkan resorpsi lebih dari cepat daripada formasi karena proses peletakan tulang baru membutuhkan interaksi beberapa proses. Namun, masih belum jelas mengapa penurunan kadar estrogen menyebabkan kehilangan massa tulang secara cepat. Faktor-faktor seperti perubahan testosteron perifer menjadi estradiol, produksi androgen adrenal, tingkat FSH, genetik, serta sinyal lokal lainnya mungkin juga penting (Rosen, 2017).

Salah satu jalur paling kritis dalam interaksi osteoblas-osteoklas adalah hubungan RANKL-Osteoprotegerin (OPG). OPG adalah peptida larut yang awalnya merupakan faktor yang menghambat resorpsi tulang dan diferensiasi osteoklas secara *in vitro*. Protein ini adalah bagian dari reseptor TNF dan perannya dalam remodeling tulang adalah sebagai reseptor umpan untuk peptida yang dikenal sebagai ligan osteoprotegerin yaitu OPGL (atau RANKL). RANKL adalah peptida yang ketika diekspresikan pada osteoblas, berikatan dengan reseptor OPGL (disebut juga aktivator reseptor RANK NFκB Ligand) pada osteoklas, dan memulai kontak sel-sel yang diperlukan untuk aktivasi osteoklas dan penyerapan tulang berikutnya. RANKL telah terbukti diproduksi oleh osteosit dan dapat menyebabkan osteolisis osteositik selama keadaan kebutuhan kalsium yang tinggi, seperti laktasi atau defisiensi estrogen (Rosen, 2017).

Singkatnya, siklus remodeling tulang sangat kompleks. Tiga sel utama, osteosit, osteoblas, dan osteoklas, muncul dari sel-sel induk yang berbeda (mesenkimal untuk osteoblas dan osteosit, dan hematopoietik untuk osteoklas) dan berada di bawah kendali berbagai faktor yang secara harmonis mengatur remodeling secara teratur. Kelahiran dan kematian sel-sel tersebut (meliputi siklus perekrutan, proliferasi dan kematian sel terprogram) dan faktor pengatur yang mengontrol peristiwa tersebut, juga kompleks. Perubahan pada setiap tahap sepanjang proses rekrutmen, aktivasi, diferensiasi atau kematian sel dapat menyebabkan ketidakseimbangan dalam remodeling yang

pada akhirnya akan mengakibatkan kehilangan tulang atau berkurangnya massa tulang (Rosen, 2017).

2.1.5. Diagnosis Osteoporosis

Skruining dan diagnosis osteoporosis menggunakan pengukuran *bone mineral density* (BMD), paling sering menggunakan *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA). Selain DXA, alat lain adalah densitometer, *peripheral dual energy X-ray absorptiometry*, *computed tomographybased absorptiometry* (*quantitative computed tomography*), dan *quantitative ultrasound densitometry*. Hasil pengukuran BMD dilaporkan dalam bentuk *T-score*, yaitu perbedaan angka standar deviasi (SD) dari rata-rata BMD populasi referensi orang dewasa sehat. Tulang normal tidak lebih dari 1 SD di bawah angka rata-rata. Satu sampai dengan 2,5 SD di bawah angka rata-rata didefinisikan sebagai osteopenia. Osteoporosis didefinisikan sebagai BMD lebih dari 2,5 SD di bawah angka rata-rata, sedangkan jika ada fraktur kerapuhan dikatakan osteoporosis berat. Skruining osteoporosis menggunakan DXA direkomendasikan untuk wanita 65 tahun ke atas dan pria 70 tahun ke atas tanpa memandang faktor risiko, serta wanita pasca-menopause dan pria berusia 50-69 tahun dengan risiko tinggi (Bethel *et al.*, 2017 dan Kling *et al.*, 2014).

2.2. Bisfosfonat

2.2.1. Definisi Bisfosfonat

Osteoporosis dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas, terutama dikarenakan oleh komplikasinya, yaitu fraktur tulang belakang dan tulang pinggul (Lewiecki, 2010). Ada berbagai terapi osteoporosis, seperti estrogen (khusus wanita), hormon anabolik, bisfosfonat, kalsitonin, vitamin D, kalsium, sodium fluorida, dll. Salah satu agen yang paling sering digunakan adalah bisfosfonat (Savio, 2018).

Osteoporosis pascamenopause dapat diterapi dengan menggunakan bisfosfonat. Bisfosfonat (seperti alendronat dan risedronat) menurunkan risiko fraktur vertebral, alendronat dan risedronat juga telah terbukti mengurangi fraktur non-vertebral. Bisfosfonat teradsorpsi ke kristal hidroksiapatit dalam tulang, kemudian memperlambat laju pertumbuhan dan disolusinya, sehingga dapat mengurangi tingkat *turnover* tulang (BNF, 2015).

2.2.2. Mekanisme Kerja

Bisfosfonat adalah analog pirofosfat, dimana pada atom oksigen diganti dengan atom karbon dengan dua substituen. Sama seperti pirofosfat, bisfosfonat memiliki afinitas yang kuat untuk tulang (Sweetman, 2009).

Bisfosfonat merupakan obat anti-resorpsi yang poten yang diindikasikan sebagai terapi *first-line* untuk mencegah dan mengobati osteoporosis. Berdasarkan struktur kimianya, bisfosfonat digolongkan menjadi dua golongan yaitu bisfosfonat yang memiliki nitrogen dan yang

tidak memiliki nitrogen pada strukturnya. Adanya perbedaan struktur tersebut mempengaruhi mekanisme kerja dari bisfosfonat. Pada bisfosfonat yang mengandung nitrogen mekanisme kerjanya adalah mengganggu jalur mevalonat dan menghambat fungsi osteoklas sedangkan bisfosfonat yang tidak mengandung nitrogen mekanismenya adalah memproduksi analog ATP sitotoksik yang menumpuk pada intraselular osteoklas yang dapat menginduksi apoptosis dari osteoklas (Reid, 2011).

Bisfosfonat merupakan agen yang memiliki keunikan yaitu mampu berikatan dengan hidroksiapatit pada tulang dan mampu bertahan lama pada tulang (McClung *et al.*, 2013). Nancollas *et al.*, melakukan penelitian mengenai ikatan obat golongan bisfosfonat dengan HA di tulang. Berdasarkan hasil penelitian itu didapatkan ikatan yang paling kuat hingga ikatan yang paling rendah dengan HA yaitu zolendronat > pamidronat > alendronat > ibandronat > risedronat > etidronat > clodronat (Russell *et al.*, 2008).

2.2.3. Farmakokinetik dan Farmakodinamik Bisfosfonat

Berdasarkan sifat farmakokinetiknya, bisfosfonat oral memiliki absorpsi yang buruk. Oleh karena itu, pada penggunaan bisfosfonat oral harus dilakukan dengan cara diminum pada saat pagi hari dalam keadaan perut kosong dan diminum dengan segelas air mineral kemudian pasien harus tetap dalam posisi tegak selama \pm 30 menit (Carbonare *et al.*, 2010). Penggunaan bisfosfonat oral dengan cara yang benar atau salah dapat mempengaruhi absorpsi dari bisfosfonat

tersebut, lain halnya dengan bisfosfonat intravena yang tidak melalui proses absorpsi terlebih dahulu. Berdasarkan hal tersebut, penggunaan bisfosfonat oral dan intravena dapat menunjukkan efikasi yang berbeda dalam peningkatan BMD apabila bisfosfonat oral tidak digunakan secara benar (Yunita dkk, 2017).

Bisfosfonat dapat diberikan secara oral atau intravena. Bisfosfonat kurang diserap pada manusia (nitrogen bisfosfonat memiliki absorpsi sekitar 0,7%, sedangkan non nitrogen bisfosfonat memiliki penyerapan melalui saluran pencernaan yang sedikit lebih tinggi, yaitu 2-2,5%). Karena bisfosfonat menunjukkan bioavailabilitas yang buruk melalui rute oral, sebagian besar bisfosfonat biasanya diberikan melalui rute parenteral. Bisfosfonat didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh, terutama di tulang, tetapi juga di jaringan lunak seperti hati, ginjal dan limpa (Baroncelli dan Bertelloni, 2014; Cremers dan Papapoulos, 2011). Bisfosfonat terikat pada tulang dengan tingkat turnover yang tinggi sehingga distribusinya dalam tulang tidak homogen (Baroncelli GI dan Bertelloni S, 2014). Retensi bisfosfonat dalam kerangka menunjukkan rentang yang sangat luas (Cremers and Papapoulos, 2011).

2.2.3.1. Efek pada Osteoklas

Secara struktural, bisfosfonat memiliki bentuk tiga dimensi dan mampu mengkelat ion logam divalen secara bidentat, dengan mengkoordinasikan satu oksigen dari setiap gugus fosfonat dengan kation divalen. Ikatan ini meningkat jika satu rantai samping adalah hidroksil atau gugus amino primer, sehingga memungkinkan interaksi tridentat. Karena afinitas bisfosfonat yang tinggi untuk ion

divalen, yaitu untuk ion Ca^{2+} , bisfosfonat dengan cepat dibersihkan oleh sirkulasi dan secara berikatan mengikat hidroksiapatit di area yang terekspos selama remodeling tulang aktif. Beberapa bukti yang dilakukan dengan bisfosfonat radiolabelled telah menunjukkan bahwa pada dosis farmakologis agen ini dapat berkonsentrasi pada permukaan tulang yang tertutup osteoklas. Penemuan ini, sesuai dengan fakta bahwa osteoklas dapat menginternalisasi senyawa bermuatan negatif oleh endositosis, menunjukkan bahwa bisfosfonat mampu menghambat resorpsi tulang melalui efek intraseluler pada osteoklas yang mengarah pada perubahan seluler struktural, yaitu hilangnya batas kerutan. Studi lain telah menunjukkan bahwa bisfosfonat digabungkan oleh sel-sel calvarial *in vitro* dan bahwa setelah pemberian *in vivo*, bisfosfonat dapat dilihat berada dalam vakuola endositik dan organel lain dalam osteoklas. Selanjutnya, bisfosfonat dapat dilepaskan dari permukaan tulang di lingkungan asam dari lacuna resorpsi di bawah osteoklas. Pengamatan ini menunjukkan bahwa osteoklas adalah sel-sel dalam kerangka yang paling mungkin menjadi target untuk bisfosfonat dan bahwa agen ini menghambat resorpsi tulang melalui efek intraseluler pada osteoklas (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Mekanisme kerja bisfosfonat pada sel-sel osteoklastik mempunyai banyak mekanisme kerja, termasuk cedera sitotoksik atau metabolik dari osteoklas dewasa, penghambatan perlekatan osteoklas pada tulang, penghambatan diferensiasi atau rekrutmen

osteoklas atau gangguan struktural osteoklastik, yaitu sitoskeleton, yang diperlukan untuk integritas resorptif tulang. Meskipun semua bisfosfonat bertindak selektif pada tulang berdasarkan konsentrasi kerangka mereka, mekanisme aksi mereka mungkin berbeda sesuai dengan struktur kimianya (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa NN-BP (*Non Nitrogen Biphosponat*) mampu menginduksi apoptosis osteoklas sebagai konsekuensi dari pembentukan metabolit intraseluler dalam osteoklas. Senyawa-senyawa ini dapat dimasukkan ke dalam analog adenosin-trifosfat (ATP) yang tidak terhidrolisis, mengandung metilen yang mencapai konsentrasi tinggi dalam sitokol osteoklas dan mengarah pada penghambatan berbagai enzim intraseluler dengan efek yang merusak fungsi sel dan kelangsungan hidup (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Dari tiga NN-BP utama, *clodronate*, *etidronate* dan *tiludronate*, telah diestabilkan dengan teknik yang berbeda, sehingga dapat diasumsikan bahwa penghambatan resorpsi tulang yang diinduksi oleh NN-BP dapat dicapai dengan mekanisme unik dari penggabungan agen-agen ini ke dalam analog nukleotida. Akibatnya, jalur ini menyebabkan aktivasi caspase dan apoptosis osteoklas melalui penghambatan adenine nucleotide translocase. Data terbaru menunjukkan bahwa dalam sel yang diobati dengan etidronat *in vitro*, sebuah caspase inhibitor, yang mampu mencegah apoptosis, mempertahankan jumlah osteoklas dan sebagian besar resorpsi tulang bahwa efek

ini dipertahankan dengan penggunaan *clodronate* (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Berbeda dari NN-BP, N-BP (*Nitrogen Bisphosphonate*) tidak dimetabolisasikan secara *in vivo*. Data yang tersedia menunjukkan bahwa N-BP ini bertindak melalui penghambatan farnesilpyrophosphate (FPP) synthase, yang merupakan enzim intraseluler dari jalur mevalonate. Sebuah korelasi signifikan telah dilaporkan antara urutan potensi untuk menghambat FPP synthase manusia secara *in vitro* (baik menggunakan enzim rekombinan yang dimurnikan atau dimurnikan sebagian) dan potensi antiresorptif *in vivo*. Lebih lanjut, modifikasi minor dari rantai samping R2 yang diketahui mempengaruhi potensi antiresorptif *in vitro* mampu memengaruhi kemampuan untuk menghambat FPP synthase, sehingga jelas menunjukkan bahwa enzim ini adalah target farmakologis utama N-BP *in vivo* (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Tabel 2.1. Nilai IC50 untuk penghambatan FPP sintase manusia secara *in vitro* oleh bisfosfonat yang mengandung nitrogen.

Bisfosfonat	IC50 (enzim rekombinan yang dimurnikan sebagian)	IC50 (enzim rekombinan yang dimurnikan)
Pamindronat	200	500
Alendronat	50	340
Inkandronat	30	-

Ibandronat	20	-
Risendronat	10	3,9
Zolendronat	3	-
Minodronat	3	-

Data berasal dari *Dunford et al.* menggunakan enzim rekombinan yang dimurnikan sebagian, atau dari Bergstrom et al. menggunakan enzim yang dimurnikan. Dalam kedua studi, clodronate dan etidronate memiliki efek yang dapat diabaikan pada aktivitas sintaksis FPP (*Sinigaglia et al.*, 2007).

Hipotesis utama mengacu pada panjang dan orientasi rantai samping R2 yang dapat mempengaruhi interaksi kelompok nitrogen dengan residu *aminoacidic* di sisi aktif enzim, sehingga menjelaskan mengapa perubahan kecil pada rantai samping R2 mempengaruhi kemampuan untuk menghambat FPP synthase dan mempengaruhi potensi anti-resorptive. Secara independen pada mekanisme molekuler, penghambatan FPP synthase memblokir sintesis seluler lipid isoprenoid yang diperlukan untuk modifikasi pasca-transasional (prenilasi) protein, merusak membran, merusak vesikel intraseluler dan apoptosis. Hilangnya prenilasi protein, pensinyalan GTP-ase menginduksi efek karakteristik lain dari N-BP, yaitu hilangnya cincin aktin yang mewakili semacam struktur adhesi untuk osteoklas, dan dalam fase perlekatan sebelum inisiasi resorpsi tulang. Namun, kehilangan prenilasi protein GTP-ase mungkin merupakan

peristiwa yang diperlukan tetapi tidak cukup untuk menjelaskan apoptosis osteoklas yang diinduksi N-BP (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Studi *in vitro* menunjukkan bahwa penghambatan resorpsi tulang yang disebabkan oleh alendronate dan pamidronate tidak terkait dengan tanda-tanda toksisitas atau pengurangan jumlah osteoklas kecuali pada konsentrasi tinggi. Selain itu, baru-baru ini telah diketahui bahwa penghambatan apoptosis oleh inhibitor caspase tidak mencegah penghambatan resorpsi tulang dengan alendronate dan risedronate dan bahwa tambahan dari geranyl geraniol dapat mengembalikan resorpsi tulang, mengembalikan penyerapan tulang ke tingkat kontrol. Data ini menunjukkan bahwa penekanan N-BP terhadap resorpsi tulang berkorelasi erat dengan inhibisi enzimatik dengan apoptosis sebagai kejadian yang terpisah (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Serupa dengan statin, N-BP telah terbukti menghambat penggabungan 14C-mevalonat menjadi protein. Efek yang sama telah ditunjukkan untuk N-BP dalam osteoklas murni *in vitro* dan osteoklas *in vivo*. Menunjukkan bahwa penghambatan enzimatik FPP sintase dengan konsekuensi hilangnya prenilasi protein dalam osteoklas merupakan mekanisme kerja utama dari kelas bisfosfonat ini baik secara *in vitro* dan *in vivo*. Sebagai jalur alternatif pada osteoklas, ditemukan penghambatan langsung oleh BP pada berbagai enzim hidrolitik seperti metalloproteases. Mekanisme tambahan ini dapat berkontribusi untuk menjelaskan keseluruhan penghambatan resorpsi tulang karena proses ini

membutuhkan degradasi proteolitik protein matriks tulang. Di sisi lain, mekanisme ini mungkin setidaknya menguntungkan pada model hewan dengan kerusakan matriks tulang rawan di mana degenerasi tulang rawan dicegah ketika hewan yang disuntik dengan chymopapain di pra-perawatan dan dengan asam zoledronat. Akhirnya, bisfosfonat juga dapat menghambat protein tirosin fosfatase yang penting untuk pembentukan osteoklas dan aktivitas resorptif osteoklastik, tetapi kurangnya korelasi antara penghambatan ini dan potensi anti-resorptif mengarah pada kesimpulan potensial bahwa ini bukan mekanisme utama dimana agen ini menghambat resorpsi tulang *in vivo* (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Temuan penghambatan pembentukan sel-sel mirip osteoklas oleh bisfosfonat dalam kultur jangka panjang sumsum tulang manusia menunjukkan peningkatan paradoks jumlah osteoklas setelah pemberian bisfosfonat sebagai konsekuensi yang mungkin terjadi dari peningkatan sementara dalam PTH yang berfungsi meningkatkan rekrutmen osteoklas. Studi selanjutnya sampai pada kesimpulan bahwa bisfosfonat menghambat resorpsi tulang tanpa mempengaruhi pembentukan osteoklas *in vitro*, menunjukkan bahwa agen ini bertindak terutama pada sel dewasa daripada pada prekursor osteoklas (Sinigaglia *et al.*, 2007).

2.2.3.2. Interaksi dengan Matriks Tulang

Sifat mengikat kerangka yang berbeda antara bisfosfonat pada manusia yang sehat dan dalam kondisi klinis yang berbeda dapat mempengaruhi farmakokinetik dari senyawa individu sehingga mempengaruhi distribusi ke tulang dan retensi kerangka jangka panjang. Hal ini menyebabkan perbedaan efek klinis dan terapeutik sesuai dengan bisfosfonat yang diberikan. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa kehadiran gugus OH dalam rantai samping R1 meningkatkan kapasitas pengikatan dengan hidroksiapatit (HAP) dan bahwa sifat ini tidak tergantung pada struktur rantai sisi R2. Namun, sebuah studi *in vitro* baru-baru ini, menggunakan metode pertumbuhan kristal untuk menilai konstanta afinitas kinetik dari bisfosfonat yang berbeda, menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dalam hal afinitas antara bisfosfonat yang tersubstitusi hidroksil, sehingga berkontribusi pada hipotesis bahwa rantai R2 sangat penting. tidak hanya untuk aksi seluler tetapi juga untuk efek fisikokimia senyawa individu (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Secara teori, jumlah bisfosfonat yang ditangkap oleh skeleton *in vivo* tidak hanya bergantung pada afinitasnya terhadap HAP tetapi juga pada fungsi ginjal dan laju pergantian tulang. Dalam kondisi fungsi ginjal normal dan pada tingkat pergantian tulang yang seragam secara teoritis, informasi tentang jumlah bisfosfonat yang melekat pada kerangka dapat diperoleh dari data urin. Dengan mengurangi jumlah yang diekskresikan dalam urin 24

jam setelah pemberian intravena, retensi seluruh tubuh dari bisfosfonat dapat dihitung. Dengan metode ini, retensi asam risedronat pada sukarelawan sehat tampak lebih rendah daripada N-BP lainnya (alendronate dan zoledronate), tetapi signifikansi klinis dari temuan ini harus dipertimbangkan dengan hati-hati karena data diperoleh pada pasien yang dipengaruhi oleh klinis yang berbeda kondisi. Dukungan parsial terhadap hipotesis afinitas pengikatan berbeda antara N-BP berasal dari satu-satunya laporan yang pernah diterbitkan menggunakan risedronate berlabel dan alendronate pada manusia dengan dosis yang setara. Dalam penelitian ini setelah 72 jam jumlah risedronate lebih sedikit daripada alendronate, dengan demikian menjelaskan afinitas pengikatan yang berbeda dari kedua molekul. Relevansi klinis dari pengamatan ini masih diperdebatkan, tetapi konsisten dengan efek yang diamati pada laju peningkatan yang lebih cepat risedronate dibandingkan dengan alendronate (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Selain itu, uji klinis baru-baru ini menunjukkan bahwa alendronat mingguan menentukan pengurangan rata-rata yang signifikan dari *turnover* tulang 1,3 sampai 1,4 kali lipat lebih besar daripada risedronate mingguan pada dosis yang biasa digunakan secara klinis. Data ini konsisten dengan perbedaan signifikan yang dilaporkan sekitar 35% dalam afinitas pengikat kinetik untuk HAP untuk risedronat dan alendronat. Hubungan dari perlekatan tulang bisfosfonat pada pergantian tulang ditunjukkan oleh sebuah studi

tentang alendronat berlabel pada tulang tikus menunjukkan bahwa setelah pemberian bisfosfonat terjadi peningkatan permukaan hidroksiapatit yang terbuka di lokasi yang akan mengalami resorpsi tulang. Akibatnya, retensi dan pelepasan selanjutnya tergantung pada sisi pengikatan yang tersedia sehingga farmakokinetik cenderung berbeda dalam berbagai kondisi patofisiologis. Selain itu, jumlah bisfosfonat yang disimpan dalam kerangka juga sangat bervariasi antar pasien, terutama pada penyakit dengan variasi antar individu yang relatif tinggi dalam pergantian tulang seperti penyakit tulang Paget di mana retensi telah dilaporkan antara 10-90%. Pada osteoporosis variabilitasnya kurang, untuk pamidronate intravena antara 47%-74%. Data retensi bisfosfonat pada pasien yang sama setelah pemberian berulang belum dipublikasikan, tetapi Cremers melaporkan pengamatan pribadi tentang variasi antar pasien dalam retensi skeletal yang mendapatkan bisfosfonat tidak melebihi 7% selama periode satu tahun. Secara keseluruhan, pengamatan ini menunjukkan bahwa variabilitas dalam retensi tulang di berbagai kondisi klinis dan variabilitas antar individu memainkan peran penting dalam hal efek biologis dan menunjukkan perbedaan dalam respon pengobatan (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Berbeda dari penelitian sebelumnya yang dengan pendekatan afinitas hanya menunjukkan perbedaan kecil atau tidak ada perbedaan signifikan dalam afinitas antara N-BP yang berbeda, sebuah studi baru-baru ini menggunakan kristal HAP

yang lebih sensitif untuk menentukan kinetika afinitas pengikatan bisfosfonat memeringkat senyawa yang diteliti menurut afinitasnya sebagai berikut: zoledronate > alendronate > ibandronate > risedronate > etidronate > clodronate dengan perbedaan yang signifikan untuk konstanta afinitas (Tabel 2.2). Studi ini memperhitungkan efek bisfosfonat pada permukaan HAP yang berpotensi mempengaruhi pengikatan mineral secara *in vivo* seperti potensial zeta dan tegangan antar muka. Potensi HAP zeta adalah potensial listrik pada permukaan kristal dan dipengaruhi oleh pH lokal. Potensial zeta dapat mempengaruhi pengikatan molekul bermuatan selanjutnya. Perubahan yang diamati dalam potensi zeta dengan adanya bisfosfonat yang berbeda kemungkinan terkait dengan tingkat protonasi gugus nitrogen pada rantai samping R2 dan dapat menjelaskan dari setiap area permukaan menyerap mineral tulang dengan kapasitas yang berbeda. Ketegangan antar muka mengekspresikan sifat antarmuka padat/cair dan memainkan peran penting dalam adsorpsi molekul pada antarmuka padat/larutan. Telah ditunjukkan bahwa tegangan antar muka HAP berkurang dengan meningkatnya ikatan bisfosfonat dan bahwa urutan penurunan serupa dengan konstanta afinitas dengan satu-satunya perbedaan dari posisi saling bertukar antara etidronate dan risedronate. Secara keseluruhan pengamatan ini menunjukkan bahwa perbedaan antara bisfosfonat dalam hal efeknya pada potensi zeta dan ketegangan antarmuka mungkin memiliki relevansi untuk

interaksi bisfosfonat dengan matriks tulang dan signifikansi klinis dari temuan ini masih belum jelas (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Tabel 2.2 Konstanta afinitas adsorpsi HAP dari bisfosfonat yang berbeda pada pH 7,4 (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Bisfosfonat	Konstanta Afinitas $K_L/10^6L \text{ mol}^{-1}$
<i>Clodronate</i>	$0,72 \pm 0.12^*$
<i>Etidronate</i>	$1,19 \pm 0.10^*$
<i>Risedronate</i>	$2,19 \pm 0.17$
<i>Ibandronate</i>	$2,36 \pm 0.32$
<i>Alendronate</i>	$2,94 \pm 0.24^*$
<i>Zolendronate</i>	$3,47 \pm 0.18^*$

Data yang tersedia tentang afinitas ikatan relatif dari bisfosfonat untuk tulang manusia dapat menjelaskan perbedaan dalam pemulihan resorpsi tulang setelah terapi bisfosfonat dihentikan. Data yang dipublikasikan menunjukkan bahwa untuk etidronat yang diberikan secara siklikal dan untuk risedronat harian, turnover tulang kembali ke nilai basal dalam satu tahun setelah penghentian, sedangkan zoledronat menginduksi penghambatan resorpsi tulang yang berkelanjutan untuk setidaknya satu tahun setelah dosis intravena tunggal 4 mg. Alendronat oral yang diberikan 10 mg/hari selama 5 tahun menunjukkan hasil penekanan resorpsi tulang hingga 5 tahun setelah berhenti. Persistensi variabel dari efek setelah

penghentian dapat mencerminkan perbedaan antara bisfosfonat dalam hal afinitas mereka untuk pengikatan mineral tetapi relevansi klinis dari data ini perlu ditafsirkan dengan hati-hati karena respons ini dapat dipengaruhi oleh dosis yang diberikan dan oleh perbedaan *turnover* basal dari populasi yang diteliti. Namun, tidak ada data yang telah dipublikasikan dari studi *head to head* dengan BP berbeda (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Studi tentang afinitas pengikatan bisfosfonat memberikan informasi tentang bagaimana obat ini mencapai sel tulang dan berperan dalam proses adsorpsi dan desorpsi. Untuk hal ini, afinitas bisfosfonat yang lebih rendah menunjukkan serapan yang lebih rendah, desorpsi yang lebih tinggi dengan perlekatan ulang yang lebih rendah dan berada dalam tulang dengan cara yang lebih tersebar, sedangkan bisfosfonat afinitas yang lebih tinggi ditandai dengan serapan lebih tinggi, laju desorpsi yang lebih rendah dengan perlekatan ulang yang lebih tinggi dan konsentrasi yang lebih tinggi dalam cairan di sekitar sel-sel tulang (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Beberapa studi klinis yang dilakukan dengan bisfosfonat yang berbeda menunjukkan bahwa penghentian setelah periode perawatan yang lama tidak berhubungan dengan peningkatan pergantian tulang dan kehilangan massa tulang yang cepat seperti yang biasa terlihat setelah penghentian terapi pergantian hormon. Pengamatan ini dapat mendukung hipotesis bahwa jumlah bisfosfonat tertanam yang telah dilepaskan dari kerangka

masih aktif secara farmakologis di permukaan tulang tetapi data definitif masih kurang dan tidak ada kesimpulan yang dapat diambil tentang perbedaan antara agen individu (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Dapat disimpulkan bahwa profil farmakokinetik bisfosfonat itu kompleks dan tergantung pada efek selulernya dan tindakan fisikokimia yang terkait dengan interaksi dengan matriks tulang. Sebagian besar studi farmakokinetik klinis menunjukkan distribusi obat tidak hanya dalam serum dan permukaan tulang tetapi juga pada tulang dalam. Model farmakokinetik/farmakodinamik lebih lanjut, namun memiliki keterbatasan aktual karena mereka belum divalidasi secara prospektif dalam berbagai penyakit tulang metabolik dan perbedaan dalam pengikatan dan pelepasan bisfosfonat individu dari kerangka, dalam ketersediaan hayati dan ekskresi ginjal membuatnya perlu untuk menghitung profil farmakokinetik bisfosfonat terpisah untuk setiap individu (Sinigaglia *et al.*, 2007).

Dari sudut pandang klinis, beberapa penelitian yang diterbitkan dalam beberapa tahun terakhir mengkonfirmasi bahwa pemberian mingguan alendronat dapat sama efektifnya dengan dosis harian risedronat dalam mempertahankan kepadatan mineral tulang dan dalam mengurangi pergantian tulang selama satu atau dua tahun dari wanita pascamenopause dengan osteoporosis. Efek Ibandronate tergantung pada dosis total terlepas dari interval bebas obat. Pentingnya konsep dosis total

baru-baru ini dikonfirmasi dalam sebuah studi klinis yang untuk pertama kalinya melaporkan bahwa pemberian Ibandronate secara intermiten yang diberikan dengan interval antara dosis lebih dari 2 bulan telah secara prospektif menunjukkan efek antifraktur yang signifikan selama 3 tahun pada wanita pascamenopause dengan osteoporosis. Data yang disajikan pada Pertemuan ASBMR ke-28 tentang efek infus asam zoledronic 5 mg setahun sekali pada pengurangan fraktur tulang belakang dan pinggul pada wanita pascamenopause dengan osteoporosis memperkuat hipotesis ini, sehingga menunjukkan kemungkinan pemberian dosis bisfosfonat yang kurang berkaitan dengan manfaat dalam hal hasil terapi (efikasi) dan kepatuhan pasien terhadap pengobatan (Sinigaglia *et al.*, 2007).

2.2.4. Penggunaan Klinis

2.2.4.1. Alendronic Acid (Alendronate)

Alendronate diberikan sebagai terapi osteoporosis pada pasien postmenopause yang diberikan dengan rute peroral dengan dosis 10 mg/hari atau 70 mg satu minggu sekali; dosis terapi osteoporosis pada pria 10 mg/hari secara peroral; dan dosis untuk pencegahan dan pengobatan osteoporosis yang diinduksi kortikosteroid pada wanita pascamenopause yang tidak menerima terapi penggantian hormon adalah 10mg/hari diberikan peroral (BNF, 2015).

Tablet harus ditelan secara utuh. Harus diminum dengan banyak air sambil duduk atau berdiri, dengan perut kosong setidaknya 30 menit sebelum sarapan (atau sebelum obat oral lainnya), pasien harus berdiri atau duduk tegak setidaknya 30 menit setelah pemberian (BNF, 2015).

Alendronate terbukti mengurangi kejadian fraktur sebesar 30-50% pada wanita yang terdiagnosis osteoporosis. Selain itu, *alendronate* juga mengurangi risiko fraktur tulang pinggul sekitar 45%. Pada laki-laki osteoporotik, *alendronate* terbukti meningkatkan BMD vertebra lumbal dan pinggul, serta mengurangi insidens fraktur vertebra (Lewiecki, 2010 dan International Osteoporosis Foundation).

Alendronat direkomendasikan sebagai pilihan pengobatan untuk pencegahan primer fraktur karena osteoporosis pada wanita pascamenopause yang rentan berikut (NICE TA160, 2008):

- Wanita di atas 70 tahun yang memiliki faktor risiko untuk fraktur (riwayat orang tua yang fraktur panggul, asupan alkohol 4 unit atau lebih per hari, atau rheumatoid arthritis) atau indikator kepadatan mineral tulang yang rendah (indeks massa tubuh di bawah 22 kg/m², ankylosing spondylitis, penyakit Crohn, imobilitas berkepanjangan, menopause dini yang tidak diobati, atau rheumatoid arthritis) dan diagnosis osteoporosis.
- Wanita berusia 65-69 tahun yang memiliki faktor risiko untuk fraktur dan diagnosis osteoporosis.

- Wanita di bawah 65 tahun yang memiliki faktor risiko untuk fraktur dan setidaknya satu indikator tambahan dari kepadatan mineral tulang yang rendah dan diagnosis osteoporosis.

2.2.4.2. *Ibandronic Acid*

Ibandronic Acid untuk terapi osteoporosis post menopause adalah dengan dosis 150 mg sekali dalam sebulan; atau dengan injeksi intravena dengan dosis 3 mg setiap 3 bulan sekali, yang diinjeksikan selama 15-30 detik (BNF, 2015).

Ibandronate menghasilkan penurunan *turnover* tulang yang cepat dan persisten, meningkatkan BMD serta mengurangi kejadian fraktur ruas tulang belakang (vertebral) sebesar 50% dan insidens fraktur non-vertebral sebesar 30-40% (Lewiecki, 2010 dan International Osteoporosis Foundation).

Tablet harus ditelan utuh dengan banyak air sambil duduk atau berdiri; diminum dengan perut kosong setidaknya 30 menit (untuk sebagian besar tablet asam ibandronic, 50 mg) atau 1 jam (untuk tablet Bonviva ®, 150 mg) sebelum makanan atau minuman pertama (selain air) pada hari itu, atau obat oral lainnya; pasien harus berdiri atau duduk tegak setidaknya selama 1 jam setelah meminum obat. Untuk infus intravena (Bondronat ®), berikan secara intermiten di Glukosa 5% atau Natrium Klorida 0,9%; encerkan dosis yang diperlukan dalam 500 mL cairan infus dan berikan lebih dari 1-2 jam (BNF, 2015).

2.2.4.3. *Risendronate Sodium*

Pengobatan risendronat untuk osteoporosis pascamenopause untuk mengurangi risiko patah tulang belakang atau pinggul diberikan secara peroral dengan dosis 5 mg sehari, atau 35 mg sekali seminggu; untuk pencegahan osteoporosis (termasuk osteoporosis yang diinduksi kortikosteroid) pada wanita pascamenopause dosisnya 5 mg setiap hari; dan untuk pengobatan osteoporosis pada pria yang berisiko tinggi patah tulang diberikan dalam dosis 35 mg sekali seminggu (BNF, 2015).

Risedronate mengurangi kejadian fraktur perifer dan ruas tulang belakang seperti *alendronate*. Pada wanita berusia 70-79 tahun, *risedronate* terbukti dapat mengurangi kejadian fraktur pinggul sebesar 40%. Selain itu, *risedronate* terbukti mengurangi *turnover* tulang dan meningkatkan BMD pada laki-laki dan wanita osteoporosis. Efikasi *risedronate* juga terbukti dalam pencegahan dan terapi osteoporosis yang diinduksi glukokortikoid (*Lewiecki*, 2010 dan International Osteoporosis Foundation).

Tablet risendronat harus diminum utuh dengan segelas penuh air; saat bangun tidur dan saat perut kosong setidaknya 30 menit sebelum makanan atau minuman pertama pada hari itu atau, jika mengambil pada waktu lain, hindari makanan dan minuman setidaknya selama 2 jam sebelum atau sesudah menggunakan risendronat (terutama hindari produk makanan/minuman yang mengandung kalsium, misalnya susu; juga hindari suplemen zat besi dan mineral dan antasid); berdiri

atau duduk tegak setidaknya selama 30 menit; jangan minum obat sebelum tidur (BNF, 2015).

Pedoman ini merekomendasikan pilihan pengobatan untuk pencegahan sekunder fraktur osteoporosis pada wanita pascamenopause dengan diagnosis osteoporosis dan juga mengalami fraktur osteoporosis yang terlihat secara klinis. Risedronate direkomendasikan sebagai alternatif untuk wanita (NICE TA161, 2008):

- Yang kontraindikasi atau tidak tolerir terhadap penggunaan *alendronate*
- Yang mengalami kombinasi khusus pengukuran kepadatan mineral tulang, usia, dan faktor risiko independen untuk fraktur (riwayat orang tua fraktur panggul, asupan alkohol 4 unit atau lebih per hari, atau rheumatoid arthritis).

2.2.4.4. Zolendronic Acid

Zolendronate untuk pengobatan osteoporosis pascamenopause dan osteoporosis pada pria (termasuk osteoporosis yang diinduksi kortikosteroid) diberikan secara intravena dengan dosis 5 mg 1 kali setahun, untuk diberikan setidaknya selama 15 menit. Pada pasien dengan fraktur panggul, dosis harus diberikan 2 minggu atau lebih setelah perbaikan fraktur panggul; sebelum infus pertama berikan 50000–125000 unit vitamin D (BNF, 2015).

Zolendronate hanya tersedia untuk administrasi intravena. *Zolendronate* juga menunjukkan efikasi yang baik dalam penurunan kejadian fraktur, sebesar 70% untuk fraktur vertebral (ruas tulang belakang), 25% untuk fraktur non-vertebral (termasuk penurunan insidens fraktur pinggul sebesar 40%) (Lewiecki, 2010 dan International Osteoporosis Foundation).

Untuk infus intravena (Zometa ®), diberikan secara intermiten dalam Glukosa 5% atau Sodium Chloride 0,9%; encerkan dosis yang diperlukan sesuai dengan literatur produk; infus setidaknya selama 15 menit; berikan sebagai larutan intravena tunggal dalam jalur infus terpisah (BNF, 2015).

2.3. Diagnosis Osteoporosis

Osteoporosis terjadi setelah keretakan tulang. Pemeriksaan dengan rontgen berfungsi untuk mengidentifikasi keretakan pada tulang, tetapi bukan metode yang tepat untuk mengukur kepadatan tulang. Osteoporosis dapat dideteksi dengan mudah melalui prosedur tanpa rasa sakit, yaitu *Dual Energy X-ray Absorptiometry* (DEXA). Pemeriksaan ini mengukur kekuatan tulang, yaitu *Bone Mineral Density* (BMD) atau densitas mineral tulang (DMT) (InfoDATIN, 2015).

2.3.1. *Bone Mineral Density (BMD)*

Banyak pasien osteoporosis menderita patah tulang dengan trauma minimal, sehingga hal ini bisa disebabkan karena kerapuhan tulang yang menyertai massa tulang yang rendah. Untuk alasan inilah faktor risiko paling signifikan untuk fraktur tulang belakang, pinggul atau pergelangan tangan adalah kepadatan mineral tulang (*Bone Mineral Density*) yang rendah. Pengukuran massa tulang mendefinisikan kandungan mineral per area tulang. Di laboratorium, kepadatan tulang oleh DXA adalah prediktor kuat untuk mengetahui kekuatan tulang. Massa tulang yang sangat rendah dapat dikaitkan dengan peningkatan kerapuhan tulang dengan tingkat kepercayaan yang tinggi. Alat FRAX telah divalidasi sebagai alat yang paling akurat untuk mengukur risiko fraktur dan termasuk kepadatan mineral tulang sebagai komponen utama (Rosen, 2017).

Kepadatan mineral tulang (BMD) merupakan parameter yang paling akurat, efektif biaya dan yang paling mudah untuk penilaian risiko. Pengukuran DXA dua dimensi mengintegrasikan kandungan mineral tulang yang sebenarnya di kedua kompartemen, yaitu trabekular dan kortikal. Karena hubungan yang kuat antara kepadatan mineral tulang dan risiko fraktur di masa depan, ini menjadi alat yang sangat baik untuk mendefinisikan baik skor BMD ataupun menunjukkan proses penyakit. TBS (*Trabecula Bone Score*) pada vertebra, yang dapat diukur dengan DXA, menyediakan cara yang relatif cepat untuk menilai kualitas tulang, meskipun masih diperlukan penentuan terhadap faktor risiko lain (Rosen, 2017).

Indikasi uji BMD ditujukan kepada pasien, antara lain (Adler, 2010):

1. Wanita berusia 65 tahun atau lebih
2. Wanita post menopause dengan usia dibawah 65 tahun dengan faktor risiko
3. Pria berusia 70 tahun atau lebih
4. Dewasa dengan risiko rentan mengalami fraktur
5. Dewasa dengan penyakit atau kondisi yang berkaitan dengan massa tulang rendah atau kehilangan massa tulang
6. Dewasa yang menggunakan pengobatan yang berkaitan dengan massa tulang rendah atau kehilangan massa tulang
7. Semua orang yang dipertimbangkan mendapat terapi farmakologi
8. Semua orang yang dirawat/diobati, untuk memantau efek pengobatan
9. Semua orang yang belum mendapatkan terapi dan kehilangan massa tulang dan akan mulai untuk diterapi

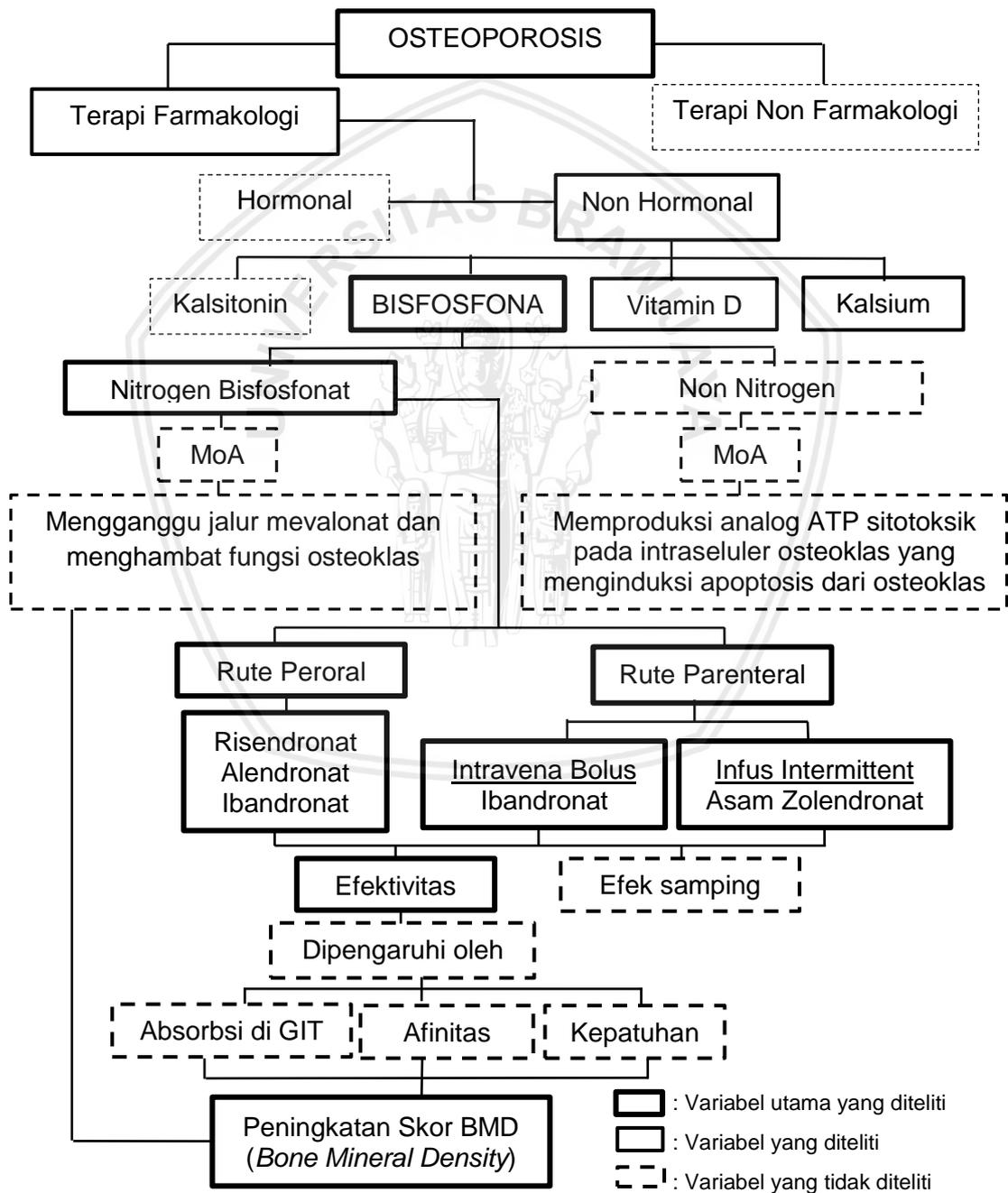
Hasil DXA dapat dinyatakan dengan skor T. Menurut WHO, kriteria skor T dibagi menjadi 3, yaitu skor $T > -1$ menunjukkan seseorang masih dalam kondisi normal, skor $T -1$ sampai $-2,5$ dikategorikan osteopenia, dan skor $T < -2,5$ maka termasuk osteoporosis, dan apabila disertai fraktur, maka dikategorikan kedalam osteoporosis berat (NCBI, 2018).



BAB 3

KERANGKA KONSEP PENELITIAN

3.1. Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

Osteoporosis dapat muncul dengan adanya faktor risiko yang dapat mendukung, baik itu yang dapat dimodifikasi maupun yang tidak dapat dimodifikasi. Osteoporosis dapat diatasi dengan terapi farmakologi dan terapi non farmakologi. Terapi farmakologi osteoporosis meliputi pemberian terapi hormonal ataupun terapi non hormonal. *First line* untuk terapi non hormonal osteoporosis adalah bisfosfonat.

Bisfosfonat merupakan obat anti-resorpsi yang poten yang diindikasikan sebagai terapi *first-line* untuk mencegah dan mengobati osteoporosis. Berdasarkan struktur kimianya, bisfosfonat digolongkan menjadi dua golongan yaitu bisfosfonat yang memiliki nitrogen dan yang tidak memiliki nitrogen pada strukturnya. Adanya perbedaan struktur tersebut mempengaruhi mekanisme kerja dari bisfosfonat. Pada bisfosfonat yang mengandung nitrogen mekanisme kerjanya adalah mengganggu jalur mevalonat dan menghambat fungsi osteoklas, sedangkan bisfosfonat yang tidak mengandung nitrogen mekanismenya adalah memproduksi analog ATP sitotoksik yang menumpuk pada intraselular osteoklas yang dapat menginduksi apoptosis dari osteoklas.

Dalam penggunaannya yang dilakukan dalam jangka waktu yang cukup panjang, selain dapat menghasilkan efek terapi (efektivitas), bisfosfonat juga dapat menghasilkan beberapa efek samping yang tidak diinginkan. Untuk mengetahui efektivitas dari penggunaan obat bisfosfonat (oral dan parenteral) dapat menggunakan penelitian terhadap perubahan skor BMD (*Bone Mineral Density*), yang dapat berbeda karena adanya absorpsi di GIT, perbedaan konstanta afinitas, dan kepatuhan

pasien, dimana dengan penggunaan terapi obat golongan bisfosfonat, skor BMD dapat mengalami peningkatan.

3.2. Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini, yaitu terdapat perbedaan skor BMD penggunaan obat golongan bisfosfonat dengan rute pemberian peroral, intravena, dan infus di Poli Reumatologi RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) Kota Malang.





BAB 4

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian observasional dengan analisis deskriptif kualitatif dan kuantitatif yang menggunakan metode *cross sectional* untuk mengetahui variabel yang diteliti. Rancangan deskriptif kualitatif dan kuantitatif untuk mendeskripsikan kejadian dalam suatu populasi tertentu dan menguji kebenaran dari hipotesis di dalam penelitian. Penelitian ini diamati pola penggunaan bisfosfonat, hubungan terapi golongan bisfosfonat dengan perubahan nilai BMD pada pasien osteoporosis yang didapatkan dari hasil rekam medis pasien. Data rekam medis pasien yang digunakan yaitu data rekam medis pasien saat melakukan kontrol awal dan selama bulan Mei 2019 – Juli 2019 di Poliklinik Reumatologi RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) Kota Malang.

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis osteoporosis yang telah menggunakan terapi golongan bisfosfonat dan memiliki data skor *Bone Mineral Density* selama minimal satu tahun.

4.2.2 Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini diharapkan dapat mewakili populasi seluruh pasien osteoporosis yang telah menggunakan terapi golongan bisfosfonat dan memiliki data BMD selama minimal satu tahun. Sampel diambil dengan metode *purposive sampling*, yaitu pengambilan sampel secara sengaja sesuai dengan persyaratan sampel yang diperlukan. Sampel diambil dari data rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi yang dibutuhkan dalam penelitian ini. Pengambilan data dilakukan pada bulan Mei 2019 – Juli 2019 di Poliklinik Reumatologi RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) Kota Malang.

Kriteria inklusi:

1. Pasien osteoporosis yang bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani lembar persetujuan (*Informed Consent*).
2. Pasien osteoporosis usia dewasa (26 tahun – 45 tahun) ke atas.
3. Pasien memiliki data skor *Bone Mineral Density* (BMD) setelah penggunaan terapi golongan bisfosfonat rutin selama minimal 1 tahun.

Kriteria Eksklusi:

1. Pasien memiliki penyakit lain yang berpengaruh terhadap skor BMD (sindrom cushing, hipertiroidisme, hiperparatiroidisme, gangguan kelenjar pituitari).
2. Pasien menggunakan obat lain yang dapat mempengaruhi skor BMD (glukokortikoid, heparin, antikonvulsan (phenytoin (dilantin) dan barbiturate)).

Besar Sampel

Besar sampel dapat dihitung menggunakan rumus Lemeshow untuk mengetahui besar sampel apabila jumlah populasi tidak diketahui.

Perhitungan jumlah sampel yaitu sebagai berikut:

$$n = \frac{Z\alpha^2 p \cdot q}{d^2}$$

Keterangan:

- n = jumlah sampel minimal yang diperlukan
- p = proporsi yang mengalami paparan (saat tidak diketahui digunakan 0,5)
- q = 1-p, proporsi yang tidak mengalami paparan
- d = penyimpangan populasi yang diinginkan, yaitu 0,1
- Z α = konstanta, 1,96 (dengan derajat kepercayaan 95%)

Hasil perhitungan besar sampel:

$$n = \frac{(1,96)^2 0,5(1 - 0,5)}{(0,1)^2}$$

n = 96,4 dibulatkan menjadi 97

Jadi besar sampel minimum kelompok penyakit osteoporosis dengan terapi golongan bisfosfonat adalah 97 sampel.

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah skor *Bone Mineral Density* (BMD) pada area:

- a) *Spine-L1*
- b) *Spine-L2*
- c) *Spine-L3*
- d) *Spine-L4*
- e) *Total Spine*
- f) *Femoral Neck*
- g) *Wards Triangle*
- h) *Trochanter*

yang didapatkan dari data rekam medis pasien di Poliklinik Reumatologi RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) kota Malang.

4.3.2 Variabel Bebas

Variabel bebas dari penelitian ini meliputi:

- a) Rute pemberian bisfosfonat

yang didapatkan dari data rekam medis pasien di Poliklinik Reumatologi RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) kota Malang.

4.3.3 Variabel Perancu

Variabel perancu pada penelitian ini adalah:

- a) Merokok
- b) Alkohol

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Reumatologi RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) kota Malang dan dilaksanakan pada bulan Januari 2019 hingga Maret 2019.

4.5 Bahan dan Alat/ Instrumen Penelitian

4.5.1 Alat Pengolahan Data

Pada penelitian ini, data dianalisis dengan menggunakan SPSS (*Statistical Program For Social Science*) yang merupakan aplikasi untuk memproses berbagai macam data meliputi modifikasi data, analisis statik deskriptif, analisis sederhana maupun kompleks, pembuatan grafik, dan lain-lain.

4.5.2 Rekam Medis

Pada penelitian ini, digunakan data sekunder berupa rekam medis yang memuat catatan serta dokumen mengenai identitas, pemeriksaan, pengobatan, tindakan, serta pelayanan lain yang diberikan kepada pasien.

4.6. Definisi Operasional

Tabel 4.3 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala	Hasil Ukur
1.	Pasien	Pasien merupakan pasien yang telah didiagnosis osteoporosis serta menggunakan terapi golongan bisfosfonat minimal satu tahun dan merupakan pasien rawat jalan yang bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan (<i>informed consent</i>).	Rekam medis	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Ada pasien - Tidak ada pasien
2.	Rute Pemberian Bisfosfonat	Rute pemberian terapi golongan bisfosfonat pada pasien yang telah didiagnosis osteoporosis yang telah digunakan pasien sebagai terapi utama osteoporosis selama minimal 1 tahun penggunaan.	Rekam medis	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - rute peroral (risendronat dan alendronat) - rute pemberian parenteral, meliputi rute intravena (ibandronat) dan infus (zolendronic acid)
3.	Rutin Peroral	Rutin secara peroral yang dimaksudkan adalah <i>mengonsumsi</i> salah satu obat golongan bisfosfonat setiap hari (satu hari sekali) selama minimal 1 tahun.	Rekam medis	Nominal	

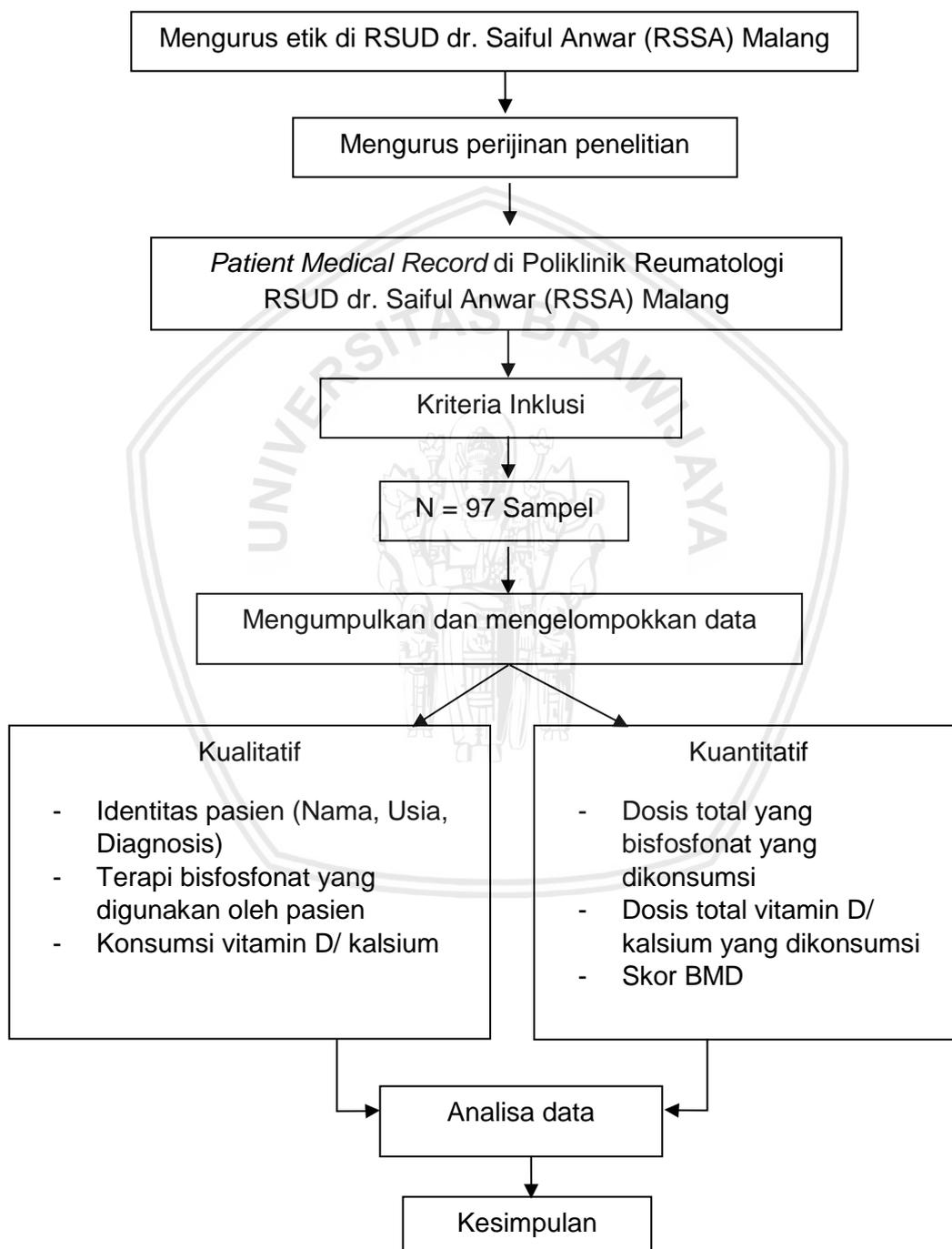
4.	Rutin secara iv bolus	Rutin secara iv bolus yang dimaksudkan adalah <i>mengonsumsi</i> salah satu obat golongan bisfosfonat setiap tiga bulan sekali selama minimal 1 tahun.	Rekam medis	Nominal	
5.	Rutin secara infus intermitten	Rutin secara infus intermitten yang dimaksudkan adalah <i>mengonsumsi</i> salah satu obat golongan bisfosfonat setiap satu tahun sekali selama minimal 1 tahun.	Rekam medis	Nominal	
6.	Rutin dalam pemberian kalsium dan/atau vitamin D	Rutin dalam pemberian kalsium dan/atau vitamin D yang dimaksudkan adalah pasien <i>mengonsumsi</i> kalsium dan/atau vitamin D tersebut secara rutin dengan durasi pemberian yang sama pada setiap konsumsinya, baik sehari sekali, seminggu sekali, dsb.	Rekam medis	Nominal	- Rutin - Tidak rutin
7.	<i>Spine-L1-L4</i>	<i>Spine-L1-L4</i> merupakan bagian dari pengecekan <i>Bone Mineral Density</i> pada tulang belakang yang dimulai sekitar enam inchi dibawah tulang belikat dan menghubungkan tulang belakang dada bagian atas dan memanjang ke bawah hingga tulang sakral.	Rekam medis	Nominal	g/cm ²
8.	<i>Femoral Neck, Wards Triangle, dan Trochanter</i>	<i>Femoral Neck, Wards Triangle, dan Trochanter</i> merupakan bagian dari pengecekan <i>Bone Mineral Density</i> yang dilakukan pada bagian proksimal tulang paha (<i>femur</i>).	Rekam medis	Nominal	g/cm ²
9.	Data Skor <i>Bone</i>	Data skor <i>Bone Mineral Density</i> yang didapatkan dari	Rekam	Nominal	g/cm ²

	<i>Mineral Density</i>	hasil pengukuran DEXA akan disajikan dengan satuan medis g/cm^2 dari area <i>Spine-L1-L4, Femoral Neck, Wards Triangle, dan Trochanter</i> .	
10.	Imobilitas	Kondisi dimana seseorang perlu mengistirahatkan tubuhnya dalam jangka waktu yang lama karena dalam proses penyembuhan.	Nominal - Pernah - Tidak pernah



4.7 Prosedur Penelitian/ Pengumpulan Data

4.7.1 Prosedur Penelitian



Gambar 4.1 Prosedur Penelitian

4.7.2 Pengumpulan Data

Pengumpulan data yang dilakukan pada penelitian ini dilakukan secara observasional dengan melihat data sekunder yang berupa data rekam medis pasien yang telah diseleksi sesuai kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Data yang diambil dari rekam medis yaitu data skor *Bone Mineral Density* (BMD), diagnosa penyakit, terapi golongan bisfosfonat dengan rute pemberian peroral dan parenteral, serta durasi terapi golongan bisfosfonat.

4.8 Analisis Data

Pada penelitian ini data dianalisis dengan SPSS (Statistical Program for Social Science) 20 dengan tingkat kepercayaan 95%. Analisis hubungan rute pemberian bisfosfonat dengan kejadian efek samping menggunakan *one way ANOVA*, apabila distribusi data normal. Namun bila distribusi tidak normal, maka menggunakan *Kruskal-Wallis*.

4.8.1 Uji Normalitas

Distribusi data yang normal merupakan salah satu syarat untuk melakukan uji ANOVA satu arah. Uji normalitas bertujuan untuk menguji apakah dalam model statistika, variabel pengganggu atau residual memiliki distribusi normal. Untuk menguji normalitas distribusi data dapat digunakan uji statistik Kolmogorov-Smirnov, karena besar sampel > 50 . Apabila nilai *Asymp. Sig.* suatu variabel lebih besar dari *level of significant* 5% ($> 0,050$) maka variabel tersebut terdistribusi normal, sedangkan jika nilai *Asymp. Sig.* suatu variabel lebih kecil dari *level of significant* 5% ($< 0,050$) maka variabel tersebut tidak terdistribusi dengan normal (Apriyano, 2013). Apabila diketahui distribusi data tidak normal, dapat dilakukan transformasi data kembali agar distribusi data menjadi normal.

4.8.2 Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui dan menguji apakah dua atau lebih populasi homogen dengan suatu distribusi sifat tertentu. Homogenitas data juga merupakan salah satu syarat dapat dilakukannya uji *One Way ANOVA*. Uji *One Way ANOVA* dapat dilakukan apabila data memiliki varians yang sama. Pengujian varians data dapat dilakukan menggunakan Levene test. Varians dikatakan sama apabila nilai sig $\geq 0,05$, dan dikatakan memiliki varians yang tidak sama apabila nilai sig $< 0,05$, (Widiyana, 2013).

4.8.3 Pengujian Hipotesis

Uji ANOVA satu arah merupakan jenis uji hipotesis parametrik yang bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan rata-rata antara lebih dari dua kelompok sampel. Prosedur ANOVA menggunakan variabel numerik tunggal yang diukur dari sejumlah sampel untuk menguji hipotesis nol dari populasi yang diperkirakan memiliki rata-rata hitung (mean) sama, (Sugiharto, T., 2009). Pada uji ANOVA, apabila diperoleh nilai $p - 0,000$ maka berarti setidaknya terdapat perbedaan *variabel* yang bermakna pada dua kelompok. Untuk melihat pada kelompok mana yang terdapat perbedaan yang bermakna maka dilakukan analisis *Post-Hoc*.



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

Setelah melakukan penelitian, didapat data karakteristik subjek penelitian, data *Bone Mineral Density* (BMD), serta data pendukung meliputi data penggunaan kalsium dan/atau vitamin D, serta gaya hidup pasien yang bisa dijadikan data untuk mengetahui faktor risiko osteoporosis. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *purposive sampling* yaitu dengan memilih responden berdasar kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 53 pasien yang memenuhi kriteria pada penelitian yang dilakukan dari bulan Mei 2019 hingga Juni 2019 di Poli Reumatologi Instalasi Rawat Jalan RSUD. dr. Saiful Anwar (RSSA) Kota Malang).

5.1. Hasil Penelitian

5.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Pada penelitian yang telah dilakukan, didapatkan karakteristik subjek penelitian berupa usia, jenis kelamin, rute pemberian bisfosfonat sebagai berikut:

Tabel 5.1 Persebaran Usia Subjek Penelitian

Usia	Jumlah Pasien	Persentase
28-36 tahun	1	1,89%
37-45 tahun	0	0%

46-54 tahun	3	5,66%
55-63 tahun	10	18,87%
64-72 tahun	24	45,28%
73-81 tahun	11	20,75%
82-90 tahun	4	7,55%
TOTAL	53	100%

Penentuan interval dan kelas dari usia pasien ditentukan menggunakan rumus matematika.

$$\begin{aligned} \text{Range kelas} &= \text{nilai tertinggi} - \text{nilai terendah} \\ &= 87 - 28 \\ &= 59 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Banyak kelas} &= 1 + 3,3 \times \log(n) \\ &= 1 + 3,3 \times \log 53 \\ &= 6,69 = 7 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Panjang kelas} &= \text{range} : \text{banyak kelas} \\ &= 59 : 7 \\ &= 8,42 = 9 \end{aligned}$$

Sehingga berdasarkan perhitungan diatas didapatkan 7 kelas kelompok usia dengan interval tiap kelas sebesar 9.

Pada tabel di atas, pasien osteoporosis di RSSA Malang yang digunakan sebagai sampel penelitian pada bulan Mei-Juni 2019 rata-rata didominasi usia

64-72 tahun sebanyak 24 pasien dan yang paling sedikit pada rentang usia 37-45 tahun sebanyak 0 pasien.

Tabel 5.2 Persebaran Jenis Kelamin Subjek Penelitian

Jenis Kelamin	Jumlah Pasien	Persentase
Laki-laki	1	1,89%
Perempuan	52	98,11%
TOTAL	53	100%

Untuk jenis kelamin, pasien yang menjadi sampel penelitian sebagian besar adalah perempuan, yaitu sebanyak 52 pasien dan sisanya adalah laki-laki sebanyak 1 pasien.

Tabel 5.3 Persebaran Terapi Golongan Bisfosfonat Subjek Penelitian

Bisfosfonat	Dosis Tunggal (sekali pemberian)	Dosis Total dalam setahun	Jumlah Pasien	Persentase
Peroral				64,15%
- Risendronat	35 mg	1820 mg	22	
- Ibandronat	150 mg	1800 mg	12	
Ibandronat (IV Bolus)	3 mg	12 mg	10	18,87%

Asam Zolendronat (Infus Intermittent)	5 mg	5 mg	9	16,98%
TOTAL			53	100%

Data yang didapat menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan terapi golongan bisfosfonat dengan rute pemberian peroral risendronat sebanyak 22 pasien dan yang paling sedikit adalah pasien yang mendapatkan terapi golongan bisfosfonat dengan rute pemberian infus intermitten asam zolendronat sejumlah 9 pasien.

5.1.2 Normalitas dan Homogenitas

5.1.2.1 Uji Normalitas

Salah satu syarat dari metode *One Way ANOVA* adalah data terdistribusi normal. Uji normalitas dari data penelitian diuji menggunakan SPSS IBM 20 untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak. Data dikatakan terdistribusi normal apabila memiliki nilai *Asymp. Sig.* suatu variabel lebih besar dari *level of significant 5%* ($>0,050$). Hasil dari uji normalitas yang telah dilakukan menunjukkan bahwa data yang telah dikumpulkan memiliki nilai *Asymp. Sig.* $>0,050$ sehingga dapat dikatakan data terdistribusi normal. Apabila ada data yang tidak memenuhi uji normalitas, maka digunakan analisis non parametrik, yaitu dengan metode analisis *Kruskal Wallis*. Penelitian ini menggunakan responden pada masing masing kelompok kurang dari 50, sehingga uji normalitas yang akan dilakukan adalah uji normalitas *Shapiro Wilk*.

Tabel 5.4 Uji Normalitas

Lokasi Pemeriksaan BMD	Rute Pemberian	n	Sig.	Interpretasi
Spine L1-L4	Peroral	34	0,228	Normal
	Intravena	10	0,114	Normal
	Infus	9	0,827	Normal
Total Spine	Peroral	34	0,028	Tidak Normal
	Intravena	10	0,337	Normal
	Infus	9	0,785	Normal
Femoral Neck	Peroral	34	0,000	Tidak Normal
	Intravena	10	0,898	Normal
	Infus	9	0,181	Normal
Wards Triangle	Peroral	34	0,184	Normal
	Intravena	10	0,590	Normal
	Infus	9	0,096	Normal
Trochanter	Peroral	34	0,858	Normal
	Intravena	10	0,329	Normal
	Infus	9	0,861	Normal

5.1.2.2 Uji Homogenitas

Syarat lain dari metode *One Way ANOVA* adalah terpenuhinya uji homogenitas. Uji homogenitas diuji menggunakan SPSS IBM 20 untuk mengetahui apakah populasi homogen atau bisa dikatakan memiliki varians yang sama. Data dikatakan homogen apabila nilai *Sig.* $\geq 0,05$. Hasil dari uji homogenitas yang telah dilakukan menunjukkan bahwa data yang telah dikumpulkan memiliki nilai *Sig.* ≥ 0.050 sehingga dapat dikatakan data memiliki varians yang sama (homogen).

Tabel 5.5 Uji Homogenitas

Lokasi	n	Sig.	Interpretasi
Pemeriksaan BMD			
<i>Spine L1-L4</i>	53	0,078	Homogen
<i>Total Spine</i>	53	-	-
<i>Femoral Neck</i>	53	-	-
<i>Ward Triangle</i>	53	0,172	Homogen
<i>Trochanter</i>	53	0,538	Homogen

5.2 Analisis Data

Analisis dilakukan dengan melihat hubungan rute pemberian terapi golongan bisfosfonat dengan skor *Bone Mineral Density* (BMD) pasien menggunakan metode *One Way ANOVA*, yang kemudian bisa dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc Test* apabila hasilnya berbeda signifikan, untuk melihat kelompok mana yang terdapat perbedaan yang bermakna.

Data *Total Spine* dan *Femoral Neck* memiliki data yang terdistribusi tidak normal, bahkan setelah data ditransformasi, sehingga data *Total Spine* dan *Femoral Neck* harus diuji menggunakan uji hipotesis non parametrik, yaitu analisis *Kruskal Wallis*.

Tabel 5.6 Uji Analisis antara Nilai BMD dengan Rute Pemberian Bisfosfonat yang Berbeda (Peroral, Intravena, dan Infus)

Lokasi Pemeriksaan BMD	n	p
L1-L4	53	0,242
Total Spine	53	0,261
Femoral Neck	53	0,118
Ward Triangle	53	0,297
Trochanter	53	0,120

Berdasarkan nilai p pada uji *One Way ANOVA* dan uji *Kruskal Wallis* diatas menunjukkan bahwa terdapat hubungan tidak signifikan antara perbedaan rute pemberian terapi golongan bisfosfonat dengan peningkatan nilai BMD pasien pada seluruh lokasi pemeriksaan BMD, yaitu Spine L1-L4, *Total Spine*, *Femoral Neck*, *Ward Triangle*, dan *Trochanter*.

Perbedaan rute pemberian dan peningkatan nilai BMD memiliki hubungan tidak signifikan, sehingga untuk dapat mengetahui rute pemberian mana yang memiliki efektivitas paling baik, bisa dilihat dari rerata perubahan nilai BMD.

Tabel 5.7 Rerata kenaikan nilai BMD

Lokasi Pemeriksaan BMD	Rerata Pre (g/cm ²)	Rerata Post (g/cm ²)	Perubahan (g/cm ²)
Peroral			
Spine L1-L4	0,624	0,618	-0,006
Total Spine	0,633	0,626	-0,007
Femoral Neck	0,571	0,6	0,029
Wards Triangle	0,432	0,477	0,045
Trochanter	0,546	0,519	-0,027
Total nilai BMD	0,582	0,590	0,009
Intravena Bolus			
Spine L1-L4	0,709	0,714	0,004
Total Spine	0,719	0,724	0,005
Femoral Neck	0,633	0,637	0,004
Wards Triangle	0,462	0,544	0,082
Trochanter	0,566	0,572	0,006
Total nilai BMD	0,652	0,666	0,014
Infus Intermittent			
Spine L1-L4	0,633	0,664	0,032
Total Spine	0,643	0,679	0,036
Femoral Neck	0,591	0,579	-0,012
Wards Triangle	0,45	0,473	0,023
Trochanter	0,543	0,54	-0,003
Total nilai BMD	0,595	0,616	0,021

Berdasarkan tabel diatas dapat diketahui bahwa terapi golongan bisfosfonat dengan rute pemberian infus intermitten memiliki efektivitas yang paling baik, dilihat dari rerata kenaikan BMD, diikuti dengan rute pemberian IV bolus, dan efektivitas paling rendah adalah rute pemberian peroral.

5.3 Faktor Pendukung

5.3.1 Penggunaan Kalsium dan/atau Vitamin D

Cara mengetahui ada atau tidaknya hubungan antara penggunaan kalsium dan/atau vitamin D, maka dilakukan uji analisis menggunakan metode *One Way ANOVA*.

Tabel 5.8 Persebaran Penggunaan Kalsium dan/atau Vitamin D

Suplemen	Jumlah Pasien	Persentase
Kalsium	22	41,51%
Vitamin D	5	9,43%
Kalsium dan vitamin D	21	39,63%
Tidak menggunakan kalsium dan vitamin D	5	9,43%
TOTAL	53	100%

Tabel 5.8 menunjukkan bahwa sebagian pasien menggunakan suplemen kalsium dan vitamin D, dimana pasien yang menggunakan kalsium sebanyak 22 pasien, yang menggunakan kalsium dan vitamin D sebanyak 21 pasien, yang menggunakan vitamin D saja hanya 5 pasien, sedangkan yang tidak menggunakan keduanya ada 5 pasien.

5.3.1.1 Uji Normalitas dan Homogenitas

Sama seperti poin sebelumnya bahwa sebelum dilakukan uji *One Way ANOVA*, uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* dan uji homogenitas harus dilakukan terlebih dahulu. Data dikatakan terdistribusi normal apabila memiliki nilai *Asymp. Sig.* suatu variabel lebih besar dari *level of significant 5%* ($>0,050$).

Tabel 5.9 Uji Normalitas

Suplemen	n	p	Interpretasi
Kalsium	22	0,365	Normal
Vitamin D	5	0,229	Normal
Kalsium dan vitamin D	21	0,341	Normal
Tidak menggunakan kalsium dan vitamin D	5	0,533	Normal

Hasil dari uji normalitas yang telah dilakukan menunjukkan bahwa data yang telah dikumpulkan memiliki nilai *Asymp. Sig.* >0.050 sehingga dapat dikatakan data terdistribusi normal.

Tabel 5.10 Uji Homogenitas

	n	p	Interpretasi
Nilai BMD	53	0,665	Homogen

Hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa data yang telah dikumpulkan memiliki nilai $p > 0,050$ sehingga dapat dikatakan data memiliki varians yang homogen.

5.3.1.2 Analisis *One Way ANOVA*

Tabel 5.11 Uji Pengaruh Kalsium dan/atau Vitamin D terhadap Nilai BMD

	n	p
Nilai BMD	53	0,928

Tabel 5.12 Rerata Perubahan Nilai BMD

Suplemen	Nilai BMD (g/cm²)		
	Pre	Post	Perubahan
Kalsium	0,593	0,610	0,017
Vitamin D	0,626	0,632	0,007
Kalsium dan vitamin D	0,597	0,606	0,009
Tidak menggunakan kalsium dan vitamin D	0,586	0,595	0,009

Perbedaan penggunaan kalsium dan/atau vitamin D dan peningkatan nilai BMD memiliki hubungan tidak signifikan, sehingga untuk dapat mengetahui suplemen mana yang memiliki efektifitas paling baik, bisa dilihat dari rerata

perubahan nilai BMD. Rerata tertinggi pada kelompok yang menggunakan kalsium, dan perubahan terendah adalah pada kelompok yang menggunakan vitamin D.

5.3.2 Faktor Risiko Osteoporosis

Faktor risiko terjadinya osteoporosis sangat berkaitan dengan gaya hidup pasien sehari-hari. Pada penelitian ini, tidak semua responden dapat didapatkan data mengenai gaya hidupnya, karena hanya sebagian pasien yang dapat diwawancarai, yaitu sebanyak 21 pasien. Gaya hidup yang ditanyakan kepada pasien meliputi riwayat imobilitas, tinggi badan dan berat badan untuk mengetahui indeks massa tubuh, kebiasaan (*mengonsumsi* alkohol, minuman berkafein, dan rokok), cukup terkena sinar matahari, cukup aktivitas fisik, dan lingkungan tempat tinggal pasien.

Tabel 5.13 Imobilitas Subjek Penelitian

Riwayat Imobilitas	Jumlah Pasien	Persentase
Ya	1	4,76%
Tidak	20	95,24%
TOTAL	21	100%

Dari data di atas, dapat diketahui bahwa hanya ada satu pasien yang pernah memiliki riwayat imobilitas untuk waktu yang lama.

Tabel 5.14 Indeks Massa Tubuh

IMT	Jumlah Pasien	Persentase
<i>Underweight</i>	1	4,76%
Normal	13	61,91%
Pre obesitas	6	28,57%
Obesitas	1	4,76%
TOTAL	21	100%

Berdasarkan tabel 5.14, dapat dilihat bahwa sebagian besar pasien osteoporosis memiliki indeks massa tubuh normal, yaitu sebanyak 13 pasien dari 21 responden, pasien *underweight* dan obesitas masing-masing hanya 1 pasien, dan pasien pre obesitas sebanyak 6 pasien.

Tabel 5.15 Konsumsi (Minuman Berkafein)

Kebiasaan	Jumlah Pasien	Persentase
Ya	14	66,67%
Tidak	7	33,33%
TOTAL	21	100%

Dari tabel di atas dapat diketahui bahwa seluruh pasien yang menjadi subjek penelitian tidak memiliki kebiasaan *mengonsumsi* minuman beralkohol

dan rokok. Untuk yang *mengonsumsi* minuman berkafein sebanyak 17 pasien dari 21 pasien.

Tabel 5.16 Cukup Terkena Sinar Matahari

Cukup Terkena Sinar Matahari	Jumlah Pasien	Persentase
Ya	17	80,95%
Tidak	4	19,05%
TOTAL	21	100%

Dari tabel diatas dapat diketahui bahwa sebagian besar subyek penelitian yaitu sebanyak 17 pasien memiliki cukup aktivitas di luar ruangan sehingga cukup terkena sinar matahari, sedangkan sisanya sebanyak 4 pasien tidak cukup terkena sinar matahari.

Tabel 5.17 Cukup Aktivitas Fisik

Melakukan Aktivitas Fisik	Jumlah Pasien	Persentase
Ya	7	33,33%
Tidak	14	66,67%
TOTAL	21	100%

Pasien yang melakukan aktivitas fisik yang cukup hanya 7 dari 21 pasien, dimana aktivitas fisik tersebut meliputi olahraga dan aktivitas sehari-hari di rumah.

Tabel 5.18 Lingkungan Tempat Tinggal

Lingkungan	Jumlah Pasien	Persentase
Daerah padat hunian	15	71,43%
Daerah yang tidak padat hunian	6	28,57%
TOTAL	21	100%

Sebagian besar pasien tinggal di daerah lingkungan yang padat hunian, yaitu sebanyak 15 pasien, sedangkan 6 pasien yang lainnya tinggal di daerah yang tidak padat lingkungan.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1. Pembahasan Hasil Penelitian

Penelitian dengan judul “Uji Beda Skor *Bone Mineral Density* (BMD) Pasien Osteoporosis yang Mendapat Terapi Golongan Bisfosfonat dengan Rute Pemberian Peroral, Intravena, dan Infus (Penelitian Dilakukan di Poli Reumatologi RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang)” telah dinyatakan laik etik oleh Komisi Etik Penelitian dengan nomor surat 400/094/K.3/302/2019. Penelitian ini dilakukan selama bulan Mei 2019 – Juni 2019. Jenis penelitian berupa penelitian observasional dengan analisis deskriptif kualitatif dan kuantitatif yang menggunakan metode *cross sectional* untuk mengetahui variabel yang diteliti. Dalam penelitian ini diamati pola penggunaan bisfosfonat, hubungan terapi golongan bisfosfonat dengan perubahan nilai BMD pada pasien osteoporosis yang didapatkan dari hasil rekam medis pasien. Selain itu juga digunakan data pendukung berupa riwayat penggunaan kalsium dan/atau vitamin D, serta gaya hidup pasien yang dapat menjadi faktor risiko terjadinya osteoporosis. Terdapat 53 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang menjadi responden/subyek penelitian.

Dari 53 sampel yang digunakan, pasien osteoporosis didominasi oleh pasien berusia 64-72 tahun sebanyak 24 pasien dan hanya ada 1 pasien pada kelompok usia 28-36 tahun. Menurut *National Institute of Health*, semakin tua

usia, maka semakin besar risiko terkena osteoporosis. Keropos tulang semakin bertambah seiring waktu dan tulang menjadi lebih lemah seiring bertambahnya usia.

Selain itu, dari keseluruhan sampel, hanya satu sampel yang berjenis kelamin laki-laki, sisanya sebanyak 52 orang adalah perempuan. Hasil penelitian White Paper dengan Perhimpunan Osteoporosis Indonesia menunjukkan bahwa penderita osteoporosis pada usia diatas 50 tahun adalah 32,3% pada wanita dan 28,8% pada pria (InfoDATIN, 2015). Dari penelitian tersebut dapat diketahui bahwa perempuan memiliki risiko osteoporosis yang lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Osteoporosis lebih berisiko pada wanita karena memiliki massa tulang yang rendah dan ukuran tulang yang lebih kecil daripada pria. Wanita juga kehilangan massa tulang lebih cepat daripada pria berkaitan dengan penurunan drastis hormon estrogen karena menopause (*National Institute of Health*, 2015).

Untuk terapi golongan bisfosfonat yang digunakan, sebagian besar menggunakan bisfosfonat dengan rute pemberian peroral, yaitu sebanyak 34 pasien, dimana 22 pasien menggunakan bisfosfonat dan 12 pasien menggunakan ibandronat. Setelah itu, sebanyak 10 pasien menggunakan ibandronat rute iv bolus, dan sisanya sebanyak 9 pasien menggunakan asam zolendronat dengan rute infus intermitten. Terapi bisfosfonat peroral dapat diberikan di rumah dan tampak lebih nyaman sehingga banyak pasien yang lebih memilih menggunakan terapi bisfosfonat oral (Rhim *et al*, 2009).

Dosis dari masing masing bisfosfonat yang digunakan, yaitu risendronat 35 mg/minggu secara peroral, ibandronat peroral dengan dosis 150 mg/bulan, ibandronat melalui intravena bolus 3 mg/3 bulan, lalu asam zolendronat 5 mg/tahun melalui rute infus intermitten.

Pengobatan risendronat untuk osteoporosis pascamenopause untuk mengurangi risiko patah tulang belakang atau pinggul diberikan secara peroral dengan dosis 5 mg sehari, atau 35 mg sekali seminggu; untuk pencegahan osteoporosis (termasuk osteoporosis yang diinduksi kortikosteroid) pada wanita pascamenopause dosisnya 5 mg setiap hari; dan untuk pengobatan osteoporosis pada pria yang berisiko tinggi patah tulang diberikan dalam dosis 35 mg sekali seminggu (BNF, 2015).

Ibandronic Acid untuk terapi osteoporosis post menopause adalah dengan dosis 150 mg sekali dalam sebulan; atau dengan injeksi intravena dengan dosis 3 mg setiap 3 bulan sekali, yang diinjeksikan selama 15-30 detik (BNF, 2015).

Zolendronate untuk pengobatan osteoporosis pascamenopause dan osteoporosis pada pria (termasuk osteoporosis yang diinduksi kortikosteroid) diberikan secara intravena dengan dosis 5 mg 1 kali setahun, untuk diberikan setidaknya selama 15 menit. Pada pasien dengan fraktur panggul, dosis harus diberikan 2 minggu atau lebih setelah perbaikan fraktur panggul; sebelum infus pertama berikan 50000–125000 unit vitamin D (BNF, 2015).

Meskipun hasil dari uji ANOVA dan uji *Kruskal Wallis* menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang tidak signifikan, dari rerata kenaikan nilai *Bone Mineral Density* pada masing-masing lokasi pemeriksaan BMD, dapat diketahui bahwa terapi golongan bisfosfonat dengan rute pemberian infus intermitten memiliki efektivitas dalam meningkatkan skor BMD yang paling baik, diikuti dengan rute pemberian iv bolus, dan efektivitas paling rendah adalah rute pemberian peroral.

Salah satu penyebab dari perbedaan efektivitas ini adalah meskipun terapi bisfosfonat oral dapat diberikan di rumah dan lebih nyaman daripada rute parenteral untuk pasien, terapi bisfosfonat oral tampaknya kurang efektif dan mungkin tidak lebih nyaman daripada terapi bisfosfonat intravena maupun infus. Selain itu, pemberian bisfosfonat oral memiliki bioavailabilitas yang buruk dan toksisitas gastrointestinal (GI) (terutama esophagitis dan diare) (Rhim *et al*, 2009). Tolerabilitas GI yang buruk serta frekuensi pemberian obat yang lebih sering daripada rute parenteral, menyebabkan kepatuhan dengan terapi bisfosfonat oral dapat menjadi masalah, dan banyak pasien yang pada akhirnya menghentikan terapi, sehingga dapat mempengaruhi efektivitas.

Berdasarkan sifat farmakokinetikanya, bioavailabilitas oral bisfosfonat rendah yaitu 0,6% hingga 1,5% dari dosis yang diberikan. Bisfosfonat adalah obat yang besar, dilihat dari berat molekul dan koefisien partisi, dan hidrofilik. Bisfosfonat adalah obat yang hidrofilik sehingga melalui rute paraselular untuk bisa diserap, namun karena ukurannya yang besar, dapat menghambat pergerakan mereka melalui *tight junction* di epitel gastrointestinal. Membran *brush-border* bermuatan negatif, sehingga sering menyebabkan hilangnya gugus fosfat pada bisfosfonat dari epitel dan *tight junction*. Akhirnya, muatan negatif tersebut memberikan kecenderungan bisfosfonat untuk berikatan dengan kation seperti kalsium dan magnesium yang ada dalam lumen usus. Sehubungan dengan hal tersebut, terbuka dan tertutupnya *tight junction* dipengaruhi oleh pergerakan kalsium intraseluler dan ekstraseluler, dimana tambahan suplai kalsium dapat mengganggu bisfosfonat untuk melalui *tight junction* (Bryant B. S., 2015).

Oleh karena itu, pada penggunaan bisfosfonat oral harus dilakukan dengan cara diminum pada saat pagi hari dalam keadaan perut kosong dan diminum dengan segelas air mineral kemudian pasien harus tetap dalam posisi tegak selama ± 30 menit (Carbonare *et al.*, 2010). Penggunaan bisfosfonat oral dengan cara yang benar atau salah dapat mempengaruhi absorpsi dari bisfosfonat tersebut, lain halnya dengan bisfosfonat parenteral yang tidak melalui proses absorpsi terlebih dahulu. Berdasarkan hal tersebut, penggunaan bisfosfonat oral dan parenteral dapat menunjukkan efikasi yang berbeda dalam peningkatan BMD apabila bisfosfonat oral tidak digunakan secara benar (Yunita dkk, 2017).

Selain itu penyebab adanya perbedaan dari masing-masing rute karena adanya nilai konstanta afinitas. Bisfosfonat yang berbeda, memiliki nilai konstanta afinitas yang berbeda pula, konstanta afinitas yang paling tinggi adalah pada asam zoledronat ($3,47 \pm 0,18$), diikuti ibandronat ($2,36 \pm 0,32$), dan yang afinitasnya paling rendah adalah risedronat ($2,19 \pm 0,17$). Afinitas bisfosfonat yang lebih rendah menunjukkan serapan yang lebih rendah, desorpsi yang lebih tinggi dengan perlekatan ulang yang lebih rendah dan berada dalam tulang dengan cara yang lebih tersebar. Sedangkan bisfosfonat afinitas yang lebih tinggi ditandai dengan serapan lebih tinggi, laju desorpsi yang lebih rendah dengan perlekatan ulang yang lebih tinggi dan konsentrasi yang lebih tinggi dalam cairan di sekitar sel-sel tulang (Sinigaglia *et al.*, 2007). Bisfosfonat teradsorpsi ke kristal hidroksiapatit dalam tulang, kemudian memperlambat laju pertumbuhan dan disolusinya, sehingga dapat mengurangi tingkat *turnover* tulang (BNF, 2015).

Dari ketiga alasan diatas, dapat disimpulkan bahwa hasil penelitian sesuai dengan studi sebelumnya, bahwa rute peroral (risendronat dan

ibandronat) memiliki efektivitas lebih kecil dibandingkan dengan intravena bolus (ibandronat) dan infus intermitent (asam zolendronat).

6.1.1. Penggunaan Kalsium dan/atau Vitamin D

Dari 53 pasien, yang rutin menggunakan suplementasi Kalsium sebanyak 22 pasien, yang menggunakan Vitamin D sebanyak 5 pasien, yang menggunakan Kalsium dan Vitamin D sebanyak 21 pasien, dan yang tidak menggunakan keduanya ada 5 pasien. Dosis konsumsi kalsium adalah 50 mg 2 kali dalam sehari, untuk dosis vitamin D 500 mg 1 kali dalam sehari, untuk dosis suplemen kombinasi kalsium dan vitamin D, ada 2 dosis yang berbeda, yaitu kombinasi kalsium 400 mg dan vitamin D 250 UI 1 kali dalam sehari, dan kombinasi kalsium 500 mg dan vitamin D 200 UI 1 kali dalam sehari.

Setelah melakukan uji analisis *One Way ANOVA* maka dapat diketahui bahwa penggunaan kalsium, vitamin D, kombinasi kalsium dan vitamin D, dan tidak menggunakan keduanya, memiliki hubungan yang tidak signifikan dengan nilai BMD pasien secara keseluruhan. Namun untuk melihat adanya perbedaan, dapat dilihat dari rerata kenaikan skor BMD, dimana penggunaan kalsium memiliki rerata kenaikan yang paling tinggi dan penggunaan vitamin D memiliki rerata kenaikan yang paling rendah.

Berdasarkan studi meta analisis, suplemen kalsium meningkatkan BMD ke tingkat yang sama di semua lokasi dan semua titik waktu (sebesar 0,7-1,8%). Dalam *randomized controlled trials*, dengan menggunakan suplemen kalsium, peningkatan BMD terjadi satu tahun, tetapi tidak ada peningkatan selanjutnya. Dengan demikian peningkatan dari baseline pada dua dan lebih dari dua setengah tahun di setiap lokasi sama dengan peningkatan pada satu tahun.

Tidak ada perbedaan dalam perubahan BMD dalam analisis subkelompok antara uji coba dengan dosis kalsium ≥ 1000 mg / hari dan < 1000 mg / hari atau dosis ≤ 500 mg / hari dan > 500 mg / hari, dan pada populasi dengan asupan kalsium awal < 800 mg / hari dan ≥ 800 mg / hari. Secara keseluruhan, hasil menunjukkan bahwa peningkatan asupan kalsium memberikan peningkatan kecil yang tidak progresif dalam BMD, tanpa pengurangan tingkat kehilangan BMD yang berkelanjutan melebihi satu tahun (Tai Vicky, *et al*, 2015).

Berdasarkan hasil meta-analisis, penulis melaporkan bahwa suplemen vitamin D tidak memiliki efek pada risiko patah tulang atau jatuh, dan menunjukkan bahwa tidak ada efek yang berarti pada kepadatan mineral tulang responden. Para penulis juga menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan antara efek mengambil dosis vitamin D yang lebih tinggi dan lebih rendah. Penelitian lain menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D rutin, khususnya, dosis tinggi vitamin D, mungkin tidak diperlukan untuk individu sehat dalam populasi umum, namun tidak dengan orang yang memiliki penyakit osteoporosis, atau mereka yang memiliki faktor risiko patah tulang atau kekurangan vitamin D (Osteoporosis Canada's Rapid Response Team, 2018).

Vitamin D diperlukan untuk mengoptimalkan penyerapan kalsium dari usus, dan berperan penting dalam keseimbangan kalsium dan mineralisasi tulang. Vitamin D yang tidak memadai dapat menyebabkan mineralisasi tulang yang buruk, serta kehilangan massa tulang (Osteoporosis Canada's Rapid Response Team, 2018). Osteoporosis Canada merekomendasikan untuk orang dengan osteoporosis atau dengan faktor risiko patah tulang sebaiknya menerima vitamin D yang memadai, dosis yang direkomendasikan adalah 800-2.000 IU per hari (David *et al*, 2010).

6.2. Implikasi Terhadap Bidang Kefarmasian

Implikasi dari penelitian ini yaitu hasil dari penelitian dapat digunakan sebagai masukan bagi tenaga kesehatan terutama farmasis agar lebih berperan untuk menjalin komunikasi, informasi, dan edukasi terkait cara meminum terapi golongan bisfosfonat peroral, serta pemilihan terapi bisfosfonat dengan rute yang tepat untuk pasien osteoporosis terutama di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

6.3. Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian, yaitu jumlah pasien yang menggunakan terapi golongan bisfosfonat dengan penggunaan minimal 1 tahun yang memiliki data skor *Bone Mineral Density* (BMD) dan masuk ke dalam kriteria inklusi hanya sedikit, hal ini menyebabkan sampel yang didapatkan terbatas sehingga tidak memenuhi rumus besar sampel. Selain itu, jumlah sampel pada faktor risiko yang digunakan sebagai data pendukung dalam penelitian ini hanya 22 sampel, sehingga dianggap kurang representatif.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

1. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara skor *Bone Mineral Density* (BMD) dan penggunaan obat golongan bisfosfonat dengan rute pemberian peroral, intravena bolus, dan infus intermitten di Poliklinik Reumatologi Intalasi Rawat Jalan RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) Kota Malang.
2. Namun berdasarkan nilai rerata, didapatkan hasil bisfosfonat yang paling efektif adalah asam zolendronat dengan dosis 5 mg/tahun diinjeksikan melalui infus intermitten, ibandronat intravena bolus dosis 3 mg/3 bulan, lalu diikuti dengan bisfosfonat peroral, yaitu risendronat dengan dosis 35 mg/minggu dan ibandronat dengan dosis 150 mg/bulan.

7.2 Saran

Saran yang dapat diberikan pada penelitian ini yaitu:

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut terkait lama penggunaan kalsium dan/atau vitamin D terhadap nilai *Bone Mineral Density* (BMD).
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai gaya hidup pasien sebagai faktor resiko/faktor pendukung terjadinya osteoporosis.



DAFTAR PUSTAKA

- Adler, Robert A. 2010. *Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management*. USA : Humana Press.
- Apriyano, Ari. Analisis Overreaction Pada Saham Perusahaan Manufaktur Di Bursa Efek Indonesia (Bei) Periode 2005-2009. *Jurnal Nomina*, 2013. 2(2): 76-96.
- Baroncelli, G.I., Bertelloni, S., 2014. The Use of Bisphosphonates in Pediatrics. Dalam Ana Prates Soares, *et al.* 2016. Bisphosphonates: Pharmacokinetics, Bioavailability, Mechanisms of Action, Clinical Applications in Children, and Effects on Tooth Development. *Journal Review of Environmental Toxicology and Pharmacology* 42:212–217.
- Bartl Reiner dan Bertha Frisch. 2004. *Osteoporosis : Diagnosis, Prevention, Therapy*. New York : Springer-Verlag Berlin Heidenberg.
- Bethel M, Carbone LD, Lohr KM, Machua W. 2017. Osteoporosis. Dalam : Savio, Sherly Desnita. 2018. *Osteoporosis dan Terapi Bisfosfonat*. *Journal of Continuing Professional Development (IAI)*. CDK-266/ vol. 45 no. 7.
- Bryant B. Summers. 2015. *Biphosphonates Mechanism fot Low Bioavailability with Oral Administration*. Evidence-Based Consult. Dalam : <https://www.ebmconsult.com/articles/bisphosphonates-oral-absorption-low-bioavailability>. Diakses tanggal 8 Juli 2019.
- Carbonare LD, Zanatta M, Gasparetto A, Valenti MT. Safety and Tolerability of Zolendronic Acid and Other Bisphosphonates in Osteoporosis Management. Dalam : Yunita, Ema Pristi, Fadhila Putri Imananta, Bagus Putra Suryana. 2017. *Efikasi Terapi Bisfosfonat pada Pasien Osteoporosis Primer dan Osteopenia Melalui Pemantauan Skor Dmt (Penelitian Dilakukan di Poliklinik Rheumatologi RSUD Saiful Anwar)*. *Majalah Kesehatan* Vol 4, No 4.
- Costa, A.L.D., Silva, M.A.C.N.D, Brito, L.M.O., Nascimento, A.C.B., Barbosa, Maria D.C.L.B., et al. 2015. Osteoporosis in primary care: an opportunity to approach risk factors. Dalam : Anandya, Rizky. 2016. *Skrripsi : Uji Efektivitas Injektabel Alendronat Terhadap Defect Tulang Akibat Osteoporosis*. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- Cremers, S., Papapoulos, S., 2011. Pharmacology of Bisphosphonates. Dalam Ana Prates Soares, *et al.* 2016. Bisphosphonates: Pharmacokinetics,

Bioavailability, Mechanisms of Action, Clinical Applications in Children, and Effects on Tooth Development. *Journal Review of Environmental Toxicology and Pharmacology* 42:212–217.

David A. Hanley MD, et. al. 2010. *Vitamin D in Adult Health and Disease: A Review and Guideline Statement from Osteoporosis*. Canada CMAJ.

InfoDATIN, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2015. *Data dan Kondisi Penyakit Osteoporosis di Indonesia*. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI.

International Osteoporosis Foundation. Bisphosphonates. Dalam : Savio Sherly Desnita. 2018. *Osteoporosis dan Terapi Bisfosfonat*. *Journal of Continuing Professional Development (IAI)*. CDK-266/ vol. 45 no. 7.

Kennel KA, Drake MT. Adverse effects of bisphosphonates: Implications for osteoporosis management. Dalam : Savio Sherly Desnita. 2018. *Osteoporosis dan Terapi Bisfosfonat*. *Journal of Continuing Professional Development (IAI)*. CDK-266/ vol. 45 no. 7.

Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Pedoman Pengendalian Osteoporosis*. Nomor 1142/MENKES/SK/XII/2008.

Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. 2014. Osteoporosis Prevention, Screening, and Treatment: A review. *J Womens Health*. 23(7):563-72. Dalam : Savio Sherly Desnita. 2018. *Osteoporosis dan Terapi Bisfosfonat*. *Journal of Continuing Professional Development (IAI)*. CDK-266/ vol. 45 no. 7.

Lewiecki. Bisphosphonates For the Treatment of Osteoporosis: Insights for Clinicians. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010;1(3):115-28. Dalam : Savio Sherly Desnita. 2018. *Osteoporosis dan Terapi Bisfosfonat*. *Journal of Continuing Professional Development (IAI)*. CDK-266/ vol. 45 no. 7.

NCBI. 2018. *Osteoporosis: Clinical Evaluation*. MDText.com, Inc. Dalam: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279049/table/osteoporosis-clinic.classifica/>. Diakses pada tanggal 17 Desember 2018.

National Institute of health. 2015. *Osteoporosis and Related Bone Disease*. Dalam: <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/osteoporosis>. Diakses pada tanggal 26 November 2018.

NICE TA160. Alendronate, Etidronate, Risedronate, Raloxifene and Strontium Ranelate for the Primary Prevention of Osteoporotic Fragility Fractures in Postmenopausal Women (October 2008). Dalam Royal Pharmaceutical Society. 2015. *BNF 70*. London : BMJ Group and Pharmaceutical Press.

- NICE TA161. Alendronate, Etidronate, Risedronate, Raloxifene, Strontium Ranelate, and Teriparatide for the Secondary Prevention of Osteoporotic Fragility Fractures in Postmenopausal Women (October 2008). Dalam Royal Pharmaceutical Society. 2015. *BNF 70*. London : BMJ Group and Pharmaceutical Press.
- O'connell MB and Vondracek SF. Osteoporosis and Other Metabolic Bone Diseases. Dalam: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, and Posey LM (ed). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 7th Edition. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008. P 1483-1502.
- Osteoporosis Canada's Rapid Response Team. 2018. *Vitamin D and Effects on Fractures, Falls, and Bone Mineral Density*. Dalam: <https://osteoporosis.ca/vitamin-d-and-effects-on-fractures-falls-and-bone-mineral-density/>. Diakses tanggal 04 Juli 2019.
- Purwoastuti, Endang. 2009. *Waspada Osteoporosis*. Yogyakarta : Kanisius.
- Rhim SY, Park J-H, Park Y-S, et al. Bioavailability and Bioequivalence of Two Oral Formulations of Alendronate Sodium 70mg: An Open-Label, Randomized, Two-Period Crossover Comparison in Healthy Korean Adult Male Volunteers. Dalam : Orwoll Eric S., Paul D Miller, Jonathan D Adachi, Jacques Brown, Robert A Adler, David Kendler, Christina Bucci-Rechtweg, Aimee Readie, Peter Mesenbrink, and Robert S Weinstein. 2010. *Efficacy and Safety of a Once-Yearly i.v. Infusion of Zoledronic Acid 5 mg Versus a Once-Weekly 70-mg Oral Alendronate in the Treatment of Male Osteoporosis: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Active-Controlled Study*. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 25. No. 10 : 2239–2250.
- Rosen, Clifford J. 2017. *The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis*. Endotext. Dalam: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279134/>. Diakses pada tanggal 1 Desember 2018.
- Royal Pharmaceutical Society. 2015. *BNF 70*. London : BMJ Group and Pharmaceutical Press.
- Savio, Sherly Desnita. 2018. *Osteoporosis dan Terapi Bisfosfonat*. *Journal of Continuing Professional Development (IAI)*. CDK-266/ vol. 45 no. 7.
- Sinigaglia Luigi, Massimo Varenna, and Silvia Casari. 2007. *Pharmacokinetic Profile of Bisphosphonates in the Treatment of Metabolic Bone Disorders*. *Journal of Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 4(1): 30–36.

- Sugiharto, T. 2009. Bahan Kuliah Statistik 2. Analisis Varians, Fakultas Ekonomi Universitas Gunadarma.
- Sweetman, S.C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*. Thirty Sixth Edition. New York : Pharmaceutical Press.
- Tai, Vicky, William Leung, Andrew Grey, Ian R Reid, Mark J Bolland. 2015. Calcium Intake and Bone Mineral Density : Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal Research CrossMark The BMJ*. 351 : doi 10.1136/bmj.h4183.
- Tandra, H. 2009. Segala Sesuatu yang Harus Anda Ketahui Tentang Osteoporosis Mengenal, Mengatasi dan Mencegah Tulang Keropos. Dalam : Himiyah, Dwi Alifatul dan Santi Martini. *Hubungan Antara Obesitas Dengan Osteoporosis Studi Di Rumah Sakit Husada Utama Surabaya*. 2013. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, Vol. 1, No. 2: 172–181.
- Widiyana, Desti. 2013. *Pengaruh Model Pembelajaran Arias (Assurance, Relevance, Interest, Assessment, And Satisfaction) Terhadap Peningkatan Hasil Belajar KKPI Pada Siswa Kelas X Smk Negeri 1 Pedan*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Teknik Universitas Negeri Yogyakarta, Yogyakarta.
- Yunita, Ema Pristi, Fadhila Putri Imananta, Bagus Putra Suryana. 2017. *Efikasi Terapi Bisfosfonat pada Pasien Osteoporosis Primer dan Osteopenia Melalui Pemantauan Skor DMT (Penelitian Dilakukan di Poliklinik Rheumatologi RSUD Saiful Anwar)*. *Majalah Kesehatan* Vol 4, No 4.

Lampiran 1. Penjelasan untuk Mengikuti Penelitian

PENJELASAN UNTUK MENGIKUTI PENELITIAN

1. Saya adalah Rizki Rohmatul Wahidah dan Ade Zaqiatul Rohmatil Ula dari Program Studi Sarjana Farmasi FKUB dengan ini meminta anda untuk berpartisipasi dengan sukarela dalam penelitian yang berjudul "*Uji Beda Skor Bone Mineral Density (BMD) Pasien Osteoporosis yang Menggunakan Terapi Golongan Bisfosfonat dengan Rute Pemberian Peroral dan Parenteral*" dan penelitian yang berjudul "*Uji Beda Efek Samping Penggunaan Bisfosfonat Melalui Rute Oral, Injeksi Intravena, Dan Infus Pada Pasien Osteoporosis*" di Poliklinik Reumatologi RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang.
2. Tujuan dari penelitian ini mengetahui perbedaan skor BMD yang terjadi pada pasien osteoporosis yang menerima terapi bisfosfonat melalui rute pemberian oral dan parenteral setelah menerima terapi bisfosfonat selama 12 bulan. Penelitian ini dapat memberikan manfaat yaitu dapat menambah wawasan terkait pengaruh penggunaan obat golongan bisfosfonat terhadap kenaikan skor BMD dengan rute pemberian peroral dan parenteral pada pasien osteoporosis, sehingga dapat berguna sebagai informasi tambahan untuk data klinik mengenai terapi osteoporosis dengan bisfosfonat.

Selain itu juga dapat mengetahui perbedaan efek samping yang terjadi pada terapi bisfosfonat baik rute pemberian oral, intravena, maupun infuse pada pasien dengan osteoporosis, seperti mual, muntah, nyeri perut, nyeri tulang, nyeri otot, demam, sakit kepala, gangguan fungsi ginjal, serta gangguan fungsi hati, dapat memberi manfaat yaitu mendapatkan informasi terkait efek samping yang mungkin timbul dari penggunaan bisfosfonat serta cara *mengonsumsi* bisfosfonat oral yang benar dari edukasi yang diberikan oleh peneliti. Penelitian ini akan berlangsung selama 2 bulan dan sampel berupa data laboratorium berupa nilai SGOT/SGPT dan kadar serum kreatinin serta kejadian efek samping seperti yang disebutkan di atas yang akan diambil dengan cara melihat data di rekam medis dan wawancara.

3. Prosedur pemilihan subjek adalah dengan melihat data *Bone Mineral Density*(BMD)dari rekam medis dan berupa data laboratorium yaitu nilai SGOT/SGPT dan serum kreatinin, serta kejadian efek samping lain ini cara ini mungkin menyebabkan ketidaknyamanan dan kekhawatiran akan kerahasiaan identitas tetapi anda tidak perlu khawatir karena semua data akan dirahasiakan sepenuhnya oleh peneliti.
4. Keuntungan yang anda peroleh dengan keikutsertaan anda adalah dapat mengetahui efikasi (kenaikan skor BMD) dari terapi obat golongan bisfosfonat selama 12 bulan sesuai dengan rute obat (peroral atau parenteral). Selain itu juga mendapatkan informasi terkait efek samping yang mungkin timbul dari penggunaan bisfosfonat serta cara *mengonsumsi* bisfosfonat oral yang benar dari edukasi yang diberikan oleh peneliti..
5. Jika muncul ketidaknyamanan/kerugian yang anda rasakan, maka anda dapat menghubungi peneliti/*contact person* sebagai berikut *Rizki Rohmatul Wahidah/ 085230618000* atau *Ade Zaqiatul Rohmatil Ula/ 08385515522*.
6. Seandainya anda tidak menyetujui cara ini maka anda dapat memilih cara lain atau anda boleh tidak mengikuti penelitian ini sama sekali. Untuk itu anda tidak akan dikenai sanksi apapun dan tidak akan mempengaruhi pelayanan rumah sakit terhadap anda.
7. Nama dan jati diri anda akan tetap dirahasiakan.
8. Keputusan ini dibuat pasien setelah menerima penjelasan dari peneliti.
9. Dalam penelitian ini anda akan mendapatkan kompensasi berupa souvenir tanda terimakasih.
10. Biaya pemeriksaan tambahan ditanggung oleh peneliti.

Peneliti

Rizki Rohmatul W.

Ade Zaqiatul R. U.

Lampiran 2. Inform Consent

PERNYATAAN PERSETUJUAN UNTUK BERPARTISIPASI DALAM PENELITIAN

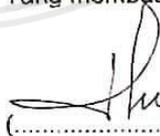
Saya yang bertandatangan dibawah ini meyakini bahwa :

1. Saya telah mengerti tentang apa yang tercantum dalam lembar penjelasan diatas dan telah dijelaskan oleh peneliti
2. Dengan ini saya menyatakan bahwa secara sukarela bersedia untuk ikut serta menjadi salah satu subyek penelitian yang berjudul "Uji Beda Skor *Bone Mineral Density* (BMD) Terapi Golongan Bifosfonat dengan Rute Pemberian Peroral dan Parenteral pada Pasien Osteoporosis" dan "Uji Beda Efek Samping Penggunaan Bifosfonat Melalui Rute Oral, Injeksi Intravena, Dan Infus Pada Pasien Osteoporosis" di Poliklinik Reumatologi RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang.

Peneliti


(Rizki Rohmatul W.) (Ade Zaqiatul R. U.)
155070501111002 155070500111014

Malang, Juni 2019
Yang membuat pernyataan


(..... Ani K.)

Saksi I


(..... Aliza)

Saksi II


(..... Rizki Rohmatul W.)

Lampiran 3. Lembar Kuesioner

No. Rekam Medis : 10460274

LEMBAR PENGUMPULAN DATA PASIEN OSTEOPOROSIS DI POLIKLINIK
REUMATOLOGI RSSA MALANG

Tanggal: 12 Juni 2019

a. Data Identitas Koresponden

1. Nama Responden : Sri Hartatik 'SH
2. Tanggal Lahir : 3 Agustus 1944
3. Jenis Kelamin : L (P)
4. Alamat : Jl. Lily 53
5. No. HP : 0391415241
6. TB/BB : 150 / 43
7. Pekerjaan : IRT

b. Data Diagnosa

1. Diagnosa : Osteoporosis
Tahun diagnosa : 2005
BMD Awal :
BMD Saat Ini :
2. Penyakit lain : —
 - Gangguan ginjal
 - Gangguan Liver
 - Lainnya (osteoarthritis)

c. Penggunaan Bisfosonat

Penggunaan terapi bifosonat					
No.	Nama obat	Mulai Terapi	Rute	Dosis	Frekuensi
1.	Risendronat	Jan 2012	Oral	35 mg	1 x minggu

d. Cara penggunaan bifosfonat oral :

NO	Pertanyaan	Ya	Tidak
1.	Meminum saat perut kosong (30-40 menit sebelum sarapan)	✓	
2.	Meminum dengan menggunakan segelas air	✓	
3.	Tetap berdiri/duduk tegak selama 30 menit setelah minum obat		✓

e. Penggunaan Kalsium atau Vitamin D :

KALSIMUM				VITAMIN D			
Ya/tidak	Rutin/tidak (+ interval)*	Dosis	Lama Penggunaan	Ya/tidak	Rutin/tidak (+ interval)*	Dosis	Lama Penggunaan
Ya	Rutin	500 mg	Since 2005 Since Feb 16	Ya	Rutin	200 UI	Since Feb 16
	Tidak				Tidak		
Tidak				Tidak			

f. Data Skor BMD

g/cm^2 g/cm^2

SKOR BMD	Pre			Post (Mei 2018)		
	BMD	T score	Z score	BMD	T score	Z score
Spine-L1	0,382	-4,45	-3,02	0,398	-4,32	-2,80
Spine-L2	0,452	-4,01	-2,47	0,467	-3,88	-2,24
Spine-L3	0,511	-3,45	-2,12	0,577	-3,40	-1,98
Spine-L4	0,583	-3,39	-1,89	0,620	-3,12	-1,52
Total Spine	0,49	-3,74	-2,29	0,57	-3,63	-2,08
Femoral Neck	0,513	-2,60	-0,96	0,536	-2,42	-0,69
Wards Triangle	0,460	-2,02	-0,46	0,494	-2,32	-0,68
Trochanter (GT)	0,578	-2,38	+0,52	0,545	-1,69	+0,31

L4



g. Gaya Hidup (Berkaitan dengan faktor resiko yang dapat dikendalikan dan efek samping) :

No.	Faktor Resiko / Efek Samping	Keterangan															
1.	IMOBILITAS (alasan, waktu)	-															
2.	POSTUR TUBUH	$BMI = \frac{\text{berat badan (kg)}}{\text{tinggi badan}^2 \text{ (m)}}$ $BMI = \frac{43}{(1,5)^2} = 19,11 \text{ (normal)}$															
3.	KEBIASAAN	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Frekuensi (seberapa sering)</th> <th>Jumlah</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>alkohol</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>kafein</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>soda</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>rokok</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Frekuensi (seberapa sering)	Jumlah	alkohol	-		kafein	-		soda	-		rokok	-	
	Frekuensi (seberapa sering)	Jumlah															
alkohol	-																
kafein	-																
soda	-																
rokok	-																
4.	TERKENA SINAR MATAHARI	... jam per hari 7/7															
5.	AKTIFITAS FISIK	Olahraga <u>tutin</u> / tidak Jenis olahraga: <u>Jalan</u> ... jam per hari & <u>7</u> hari per minggu															

6.	PENGGUNAAN OBAT UNTUK WAKTU YANG LAMA (Riwayat) (disertai dosis dan frekuensi) <input type="checkbox"/> Tidak ada <input type="checkbox"/> Kortikosteroid <input type="checkbox"/> Antikonvulsan (Phenytoin (dilantin) dan barbiturate) <input type="checkbox"/> Heparin <input type="checkbox"/> Warfarin	Nama atau Jenis Obat	Dosis	Lama penggunaan
		-		
7.	LINGKUNGAN	<input checked="" type="checkbox"/> Daerah padat hunian <input type="checkbox"/> Rumah susun <input type="checkbox"/> Apartement <input type="checkbox"/> Dll..		
8.	EFEK SAMPING GI	Sering mengonsumsi makanan pedas/ asam/ berlemak/ makanan lain yang meningkatkan asam lambung		

h. Daftar Efek Samping

Beri tanda centang pada kolom "Ya" atau "Tidak", kemudian lengkapi kolom berikutnya!

No.	Efek samping	Ya	Tidak	Lokasi	Interval dgn obat	Durasi
1.	Gangguan Saluran					

	Pencernaan					
a.	Mual		✓			
b.	Muntah		✓			
c.	Nyeri perut		✓			
2. Flu-like Syndrome						
a.	Nyeri otot		✓			
b.	Nyeri sendi		✓			
c.	Demam		✓			
d.	Sakit kepala		✓			
3. Gangguan Liver						
	Nilai SGOT/SGPT					
4. Gangguan Ginjal						
	Nilai SrCr					

Lampiran 4. Surat Keterangan Laik Etik

 <p>RSSA</p>	<p>RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SAIFUL ANWAR MALANG Jl. Jaks Agung Suprpto No.2 Malang KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN TERAKREDITASI SNARS EDISI 1 INTERNASIONAL ☆☆☆☆☆☆ 18 Februari 2018 s.d. 18 Februari 2021 Jl. Jaks Agung Suprpto No.2 MALANG 65111 Telp. (0341) 362101, Fax. (0341) 369384 E-mail : staf-rsu-drsaifulanwar@jatimprov.go.id Website : www.rsusaifulanwar.jatimprov.go.id</p>
<p>KETERANGAN KELAIKAN ETIK PELAKSANAAN PENELITIAN ("ETHICAL CLEARANCE") No: 400/094/K.3/302 /2019</p>	
<p>KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSUD Dr SAIFUL ANWAR MALANG, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN</p>	
<p>JUDUL : PERBEDAAN SKOR <i>BONE MINERAL DENSITY</i> (BMD) PASIEN OSTEOPOROSIS YANG MENGGUNAKAN TERAPI GOLONGAN BIFOSFONAT DENGAN RUTE PEMBERIAN PERORAL DAN PARENTERAL</p>	
PENELITI UTAMA	: RIZKI ROHMATUL WAHIDAH
UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN	
RSUD Dr. SAIFUL ANWAR MALANG	
DINYATAKAN LAIK ETIK	
MALANG, 02 MEI 2019	
KETUA TIM KOMISI ETIK PENELITIAN	
	
dr. MOHAMMAD SAIFUR ROHMAN, SpJP (K)., PhD	

Gambar L4. Surat Laik Etik

Lampiran 5. Surat Izin Penelitian



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR
RUMAHSAKIT UMUM DAERAH Dr. SAIFUL ANWAR
TERAKREDITASI SNARS ED 1 INTERNASIONAL



18 Februari 2018 s.d 18 Februari 2021
Jl. Jaksa Agung Suprpto No 2 MALANG 65111
Telp. (0341) 362101, Fax (0341) 369384
E-mail : staf-rsu-drsaifulanwar@jatimprov.go.id
Website : www.rsusaifulanwar.jatimprov.go.id



NOTA DINAS

Kepada : Kepala Instalasi Rawat Jalan
Dari : Kepala Bidang Diklit
RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
Tanggal : 21 MAY 2019
Nomor : 070/ 732 /1.20/302/2019
Sifat : Biasa
Lampiran : --
Perihal : **Penghadapan Penelitian bagi Mahasiswa Program Studi
Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
a.n Rizki Rohmatul Wahidah**

Menindaklanjuti surat dari Direktur RSUD Dr. Saiful Anwar Malang No. 070/1353/302/2019 tanggal 20 Mei 2019 perihal Izin Penelitian, bersama ini kami hadapkan Mahasiswa tersebut untuk melaksanakan penelitian di satuan kerja yang Saudara pimpin sesuai dengan judul proposal, atas nama:

No	Nama/NIM	Institusi	Judul Proposal
1.	Rizki Rohmatul Wahidah NIM. 155070501111002	Universitas Brawijaya Program Studi Sarjana Farmasi	Perbedaan Skor Bone Mineral Density (BMD) Pasien Osteoporosis yang Menggunakan Terapi Golongan Bifosfonat Dengan Rute Pemberian Peroral dan Parenteral

Setelah yang bersangkutan selesai melaksanakan penelitian, mohon Saudara informasikan tertulis kepada kami bahwa yang bersangkutan telah selesai melaksanakan penelitian di satuan kerja yang Saudara pimpin, sebagai dasar kami membuat Surat Keterangan Selesai Penelitian bagi yang bersangkutan.

Demikian atas perhatian dan kerjasama Saudara, diucapkan terima kasih.

Kepala Bidang Pendidikan & Penelitian

SRI ENDAH NOVIANI, SH, M.Sc
Pembina Tingkat I
NIP. 19631103 199103 2 004

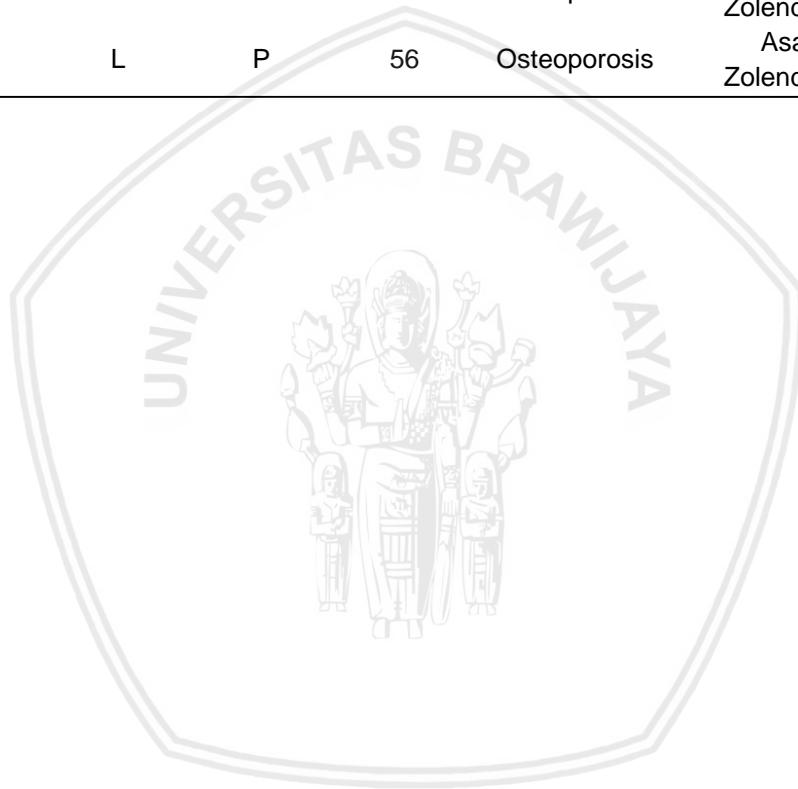
Gambar L5. Surat Izin Penelitian

Lampiran 6. Lembar Pengumpul Data Demografi

Kode Pasien	Inisial	Jenis Kelamin	Usia	Diagnosis	Terapi
1	Ri	P	87	Osteoporosis	Risendronat Peroral
2	Rh	P	70	Osteoporosis	Risendronat Peroral
3	SE	P	70	Osteoporosis	Risendronat Peroral
4	DA	P	50	Osteoporosis	Risendronat Peroral
5	SHL	P	69	Osteoporosis	Risendronat Peroral
6	NY	P	63	Osteoporosis	Risendronat Peroral
7	SHSH	P	75	Osteoporosis	Risendronat Peroral
8	SH	P	76	Osteoporosis	Risendronat Peroral
9	SB	P	71	Osteoporosis	Risendronat Peroral
10	RE	P	61	Osteoporosis	Risendronat Peroral
11	Das	P	67	Osteoporosis	Risendronat Peroral
12	MU	P	70	Osteoporosis	Risendronat Peroral
13	SM	P	62	Osteoporosis	Risendronat Peroral
14	ES	P	64	Osteoporosis	Risendronat Peroral
15	Sup	P	77	Osteoporosis	Risendronat Peroral
16	Sum	P	64	Osteoporosis	Risendronat Peroral
17	Suk	P	75	Osteoporosis	Risendronat Peroral
18	NN	P	64	Osteoporosis	Risendronat Peroral
19	TWA	P	71	Osteoporosis	Risendronat Peroral
20	Win	P	46	Osteoporosis	Risendronat Peroral
21	SAK	P	68	Osteoporosis	Risendronat Peroral
22	NS	P	77	Osteoporosis	Risendronat Peroral

23	NKS	P	80	Osteoporosis	Ibandronat Peroral
24	SNM	P	61	Osteoporosis	Ibandronat Peroral
25	Li	P	72	Osteoporosis	Ibandronat Peroral
26	Fit	P	61	Osteoporosis	Ibandronat Peroral
27	Rit	P	81	Osteoporosis	Ibandronat Peroral
28	EE	P	68	Osteoporosis	Ibandronat Peroral
29	SU	P	72	Osteoporosis	Ibandronat Peroral
30	Woe	P	82	Osteoporosis	Ibandronat Peroral
31	Sul	P	62	Osteoporosis	Ibandronat Peroral
32	Mar	P	68	Osteoporosis	Ibandronat Peroral
33	RW	L	69	Osteoporosis	Ibandronat Peroral
34	Wsu	P	62	Osteoporosis	Ibandronat Peroral
35	YR	P	66	Osteoporosis	Ibandronat IV Bolus
36	ERW	P	63	Osteoporosis	Ibandronat IV Bolus
37	MS	P	64	Osteoporosis	Ibandronat IV Bolus
38	DE	P	68	Osteoporosis	Ibandronat IV Bolus
39	NA	P	54	Osteoporosis	Ibandronat IV Bolus
40	Sur	P	79	Osteoporosis	Ibandronat IV Bolus
41	Sab	P	83	Osteoporosis	Ibandronat IV Bolus
42	WS	P	77	Osteoporosis	Ibandronat IV Bolus
43	SL	P	59	Osteoporosis	Ibandronat IV Bolus
44	AS	P	78	Osteoporosis	Ibandronat IV Bolus
45	Dh	P	28	Osteoporosis	Asam Zolendronat
46	Sus	P	65	Osteoporosis	Asam Zolendronat

47	AW	P	68	Osteoporosis	Asam Zolendronat
48	SK	P	67	Osteoporosis	Asam Zolendronat
49	Suw	P	78	Osteoporosis	Asam Zolendronat
50	Sh	P	65	Osteoporosis	Asam Zolendronat
51	K	P	83	Osteoporosis	Asam Zolendronat
52	Sis	P	71	Osteoporosis	Asam Zolendronat
53	L	P	56	Osteoporosis	Asam Zolendronat



Lampiran 7. Lembar Pengumpul Data Nilai *Bone Mineral Density* (BMD) (g/cm²)

Kode Pasien	Nilai BMD (g/cm ²)															
	Risendronat (Peroral)															
	Spine L1		Spine L2		Spine L3		Spine L4		Average Spine		Femoral Neck		Wards Triangle		G.T	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	0,553	0,522	0,538	0,571	0,619	0,573	0,725	0,640	0,620	0,580	0,555	0,604	0,475	0,517	0,552	0,618
2	0,543	0,507	0,627	0,523	0,681	0,620	0,595	0,671	0,620	0,590	0,657	0,681	0,584	0,617	0,634	0,666
3	0,409	0,355	0,466	0,423	0,555	0,569	0,554	0,568	0,510	0,490	0,582	0,572	0,382	0,308	0,493	0,467
4	0,578	0,605	0,535	0,537	0,633	0,635	0,627	0,716	0,600	0,640	0,540	0,638	0,447	0,734	0,456	0,571
5	0,559	0,590	0,579	0,546	0,647	0,647	0,594	0,637	0,600	0,610	0,653	0,754	0,554	0,641	0,596	0,669
6	0,485	0,410	0,585	0,649	0,778	0,659	0,714	0,672	0,650	0,620	0,548	0,582	0,369	0,474	0,554	0,645
7	0,382	0,398	0,452	0,467	0,511	0,517	0,583	0,620	0,490	0,510	0,513	0,536	0,460	0,414	0,578	0,545
8	0,362	0,425	0,407	0,697	0,534	0,611	0,601	0,774	0,490	0,650	0,541	0,518	0,227	0,261	0,432	0,464
9	0,619	0,613	0,686	0,638	0,756	0,604	0,778	0,639	0,720	0,620	0,550	0,561	0,432	0,390	0,503	0,510
10	0,417	0,367	0,482	0,486	0,570	0,549	0,614	0,606	0,530	0,520	0,570	0,626	0,479	0,423	0,460	0,518
11	0,574	0,577	0,546	0,587	0,636	0,601	0,726	0,682	0,640	0,620	0,563	0,512	0,498	0,436	0,621	0,632
12	0,408	0,452	0,457	0,482	0,536	0,633	0,563	0,615	0,500	0,550	0,580	0,622	0,410	0,493	0,458	0,478
13	0,616	0,609	0,642	0,794	0,762	0,795	0,732	0,787	0,700	0,750	0,631	0,583	0,625	0,608	0,624	0,625
14	0,512	0,490	0,619	0,568	0,653	0,662	0,695	0,659	0,620	0,600	0,643	0,666	0,511	0,613	0,586	0,601
15	0,408	0,467	0,776	0,550	0,604	0,608	0,759	0,719	0,660	0,600	0,602	0,578	0,258	0,338	0,471	0,455
16	0,582	0,662	0,656	0,637	0,652	0,580	0,516	0,497	0,600	0,590	0,491	0,550	0,350	0,479	0,382	0,466
17	0,579	0,611	0,671	0,554	0,726	0,606	0,616	0,662	0,650	0,610	0,554	0,605	0,467	0,472	0,564	0,624
18	0,534	0,584	0,615	0,500	0,589	0,592	0,717	0,671	0,620	0,590	0,476	0,471	0,276	0,383	0,390	0,483
19	0,729	0,644	0,819	0,817	0,949	0,972	0,947	0,905	0,880	0,850	0,649	0,703	0,430	0,640	0,539	0,565
20	0,615	0,544	0,599	0,574	0,629	0,666	0,689	0,696	0,640	0,620	0,653	0,619	0,495	0,525	0,536	0,528

21	0,449	0,437	0,482	0,487	0,581	0,577	0,706	0,790	0,570	0,580	0,469	0,537	0,362	0,510	0,461	0,510
22	0,546	0,492	0,523	0,585	0,594	0,746	0,732	0,785	0,610	0,670	0,575	0,630	0,546	0,613	0,595	0,636
Ibandronat (Peroral)																
23	0,474	0,552	0,588	0,603	0,618	0,774	0,794	0,829	0,640	0,700	0,554	0,605	0,365	0,490	0,475	0,496
24	0,743	0,753	0,799	0,784	0,726	0,740	0,638	0,690	0,730	0,740	0,484	0,488	0,431	0,336	0,452	0,447
25	0,528	0,469	0,489	0,638	0,532	0,653	0,611	0,673	0,550	0,610	0,477	0,522	0,429	0,516	0,497	0,553
26	0,557	0,554	0,593	0,547	0,695	0,617	0,777	0,724	0,670	0,630	0,589	0,682	0,350	0,578	0,525	0,634
27	0,529	0,520	0,754	0,713	0,895	0,868	0,782	0,690	0,750	0,700	0,598	0,610	0,450	0,492	0,558	0,564
28	0,516	0,531	0,582	0,658	0,627	0,569	0,656	0,614	0,600	0,590	0,593	0,523	0,382	0,379	0,454	0,464
29	0,532	0,629	0,700	0,678	0,805	0,811	0,822	0,720	0,730	0,710	0,609	0,988	0,555	0,483	0,614	0,524
30	0,536	0,441	0,588	0,491	0,508	0,524	0,544	0,449	0,540	0,480	0,525	0,492	0,265	0,218	0,401	0,378
31	0,616	0,485	0,799	0,669	0,832	0,740	0,930	0,826	0,810	0,700	0,605	0,619	0,453	0,478	0,545	0,554
32	0,625	0,670	0,702	0,726	0,629	0,723	0,671	0,678	0,660	0,700	0,524	0,550	0,456	0,517	0,523	0,589
33	0,577	0,562	0,679	0,624	0,735	0,664	0,711	0,704	0,680	0,650	0,580	0,547	0,409	0,418	0,542	0,503
34	0,680	0,478	0,687	0,582	0,685	0,662	0,591	0,705	0,650	0,610	0,688	0,641	0,502	0,436	0,581	0,594
Ibandronat (Intravena Bolus)																
35	0,505	0,564	0,810	0,817	0,956	1,024	0,926	0,968	0,850	0,870	0,739	0,714	0,676	0,694	0,662	0,649
36	0,596	0,652	0,632	0,640	0,684	0,760	0,825	0,878	0,690	0,740	0,565	0,593	0,238	0,428	0,438	0,489
37	0,562	0,608	0,692	0,649	0,711	0,672	0,713	0,732	0,680	0,670	0,653	0,623	0,592	0,565	0,591	0,568
38	0,495	0,550	0,631	0,645	0,652	0,657	0,632	0,651	0,610	0,630	0,610	0,626	0,494	0,457	0,596	0,558
39	0,538	0,503	0,639	0,564	0,640	0,692	0,633	0,713	0,630	0,630	0,616	0,619	0,385	0,531	0,471	0,496
40	0,586	0,542	0,489	0,539	0,625	0,572	0,617	0,568	0,590	0,560	0,689	0,635	0,574	0,702	0,663	0,649
41	0,461	0,498	0,506	0,547	0,652	0,604	0,415	0,557	0,510	0,560	0,528	0,529	0,320	0,380	0,449	0,454
42	0,914	0,745	1,034	0,853	1,107	1,156	1,076	1,136	1,040	1,000	0,753	0,735	0,546	0,649	0,709	0,698
43	0,536	0,507	0,625	0,650	0,666	0,767	0,664	0,728	0,620	0,670	0,614	0,669	0,399	0,549	0,488	0,561
44	0,864	0,761	1,215	1,111	0,829	0,810	1,008	0,950	0,970	0,910	0,563	0,629	0,393	0,481	0,596	0,598

Asam Zolendronat (Infus Intermittent)																
45	0,503	0,515	0,557	0,603	0,615	0,651	0,664	0,722	0,590	0,640	0,483	0,527	0,292	0,274	0,443	0,461
46	0,561	0,514	0,811	0,549	0,703	0,691	0,880	0,883	0,750	0,670	0,766	0,695	0,632	0,625	0,709	0,663
47	0,597	0,491	0,633	0,643	0,611	0,723	0,662	0,657	0,630	0,640	0,602	0,586	0,438	0,435	0,596	0,595
48	0,733	0,718	0,830	0,850	0,925	1,027	1,002	1,009	0,880	0,910	0,668	0,654	0,514	0,542	0,644	0,640
49	0,301	0,363	0,415	0,460	0,417	0,560	0,534	0,645	0,430	0,520	0,438	0,445	0,321	0,358	0,427	0,477
50	0,561	0,514	0,811	0,549	0,703	0,691	0,880	0,833	0,750	0,670	0,766	0,695	0,632	0,625	0,709	0,633
51	0,456	0,604	0,508	0,688	0,629	0,846	0,861	0,740	0,650	0,760	0,518	0,526	0,417	0,473	0,448	0,441
52	0,521	0,496	0,571	0,525	0,572	0,580	0,638	0,657	0,580	0,570	0,622	0,624	0,502	0,486	0,556	0,536
53	0,456	0,602	0,515	0,683	0,571	0,910	0,567	0,728	0,530	0,730	0,460	0,457	0,301	0,436	0,358	0,417



Lampiran 8. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas

Normalitas

Spine L1-L4

Tests of Normality							
	L1_L4	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai_L1_L4	per oral	,116	34	,200 [*]	,959	34	,228
	IV	,192	10	,200 [*]	,875	10	,114
	infus	,140	9	,200 [*]	,963	9	,827

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Total Spine

Tests of Normality							
	TotalSpine	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai_TotalSpine	per oral	,167	34	,017	,929	34	,028
	IV	,171	10	,200 [*]	,918	10	,337
	infus	,122	9	,200 [*]	,959	9	,785

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality							
	TotalSpine	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
sin_TS	per oral	,167	34	,017	,929	34	,029
	IV	,171	10	,200 [*]	,918	10	,337
	infus	,122	9	,200 [*]	,959	9	,789

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Femoral Neck

Tests of Normality							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai_Femoral Neck	per oral	,201	34	,001	,736	34	,000
	IV	,120	10	,200*	,971	10	,898
	infus	,242	9	,136	,886	9	,181

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Lng_FN	per oral	,135	23	,200*	,954	23	,359
	IV	,214	6	,200*	,901	6	,382
	infus	,266	4	.	,952	4	,728

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Wards Triangle

Tests of Normality							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai_Wards Triangle	per oral	,095	34	,200*	,956	34	,184
	IV	,132	10	,200*	,943	10	,590
	infus	,255	9	,096	,806	9	,024

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Trochanter

Tests of Normality							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai_GT	per oral	,083	34	,200*	,983	34	,858
	IV	,208	10	,200*	,917	10	,329
	infus	,148	9	,200*	,966	9	,861

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Kalsium dan Vitamin D

	Parameter	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
BMD	Kalsium	.124	22	.200(*)	.953	22	.356
	Vitamin D	.282	5	.200(*)	.860	5	.229
	Kombinasi	.116	21	.200(*)	.950	21	.341
	Tidak Keduanya	.230	5	.200(*)	.921	5	.533

Homogenitas**Spine L1-L4****Test of Homogeneity of Variances**

Nilai_L1_L4

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,679	2	50	.078

Wards Triangle**Test of Homogeneity of Variances**

Nilai_WardsTriangle

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,827	2	50	.172

Trochanter**Test of Homogeneity of Variances**

Nilai_GT

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,627	2	50	,538

Kalsium dan Vitamin D**Test of Homogeneity of Variances**

BMD

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.529	3	49	.665

Lampiran 9. Hasil Uji *One Way ANOVA*

Spine L1-L4

ANOVA

Nilai_L1_L4

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,010	2	,005	1,460	,242
Within Groups	,175	50	,003		
Total	,185	52			

Wards Triangle

ANOVA

Nilai_WardsTriangle

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,017	2	,009	1,245	,297
Within Groups	,350	50	,007		
Total	,367	52			

Trochanter

ANOVA

Nilai_GT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,008	2	,004	2,217	,120
Within Groups	,094	50	,002		
Total	,102	52			

Lampiran 10. Hasil Uji *Kruskal Wallis***Total Spine**

Test Statistics^{a,b}

	Nilai_TotalSpine
Chi-Square	2,689
df	2
Asymp. Sig.	,261

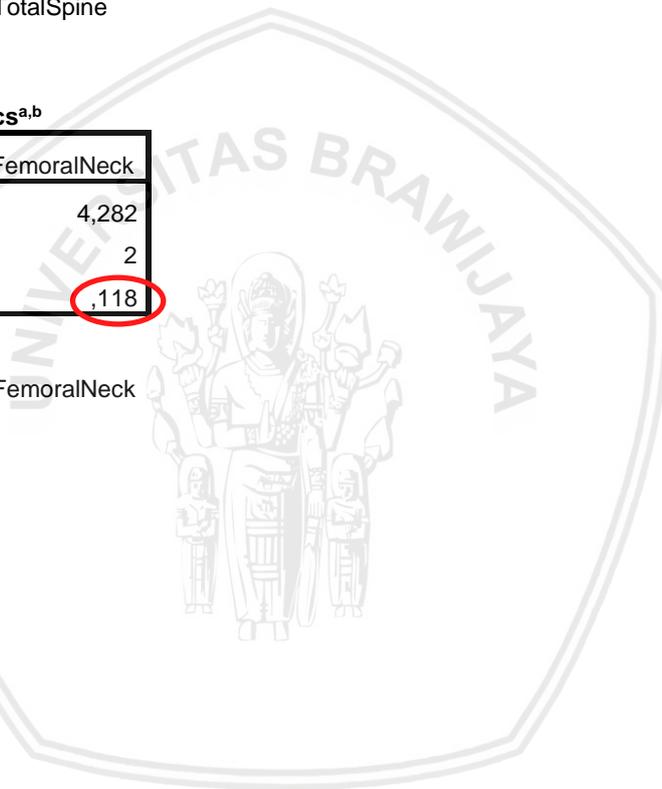
a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping *Variabel*: TotalSpine**Femoral Neck**

Test Statistics^{a,b}

	Nilai_FemoralNeck
Chi-Square	4,282
df	2
Asymp. Sig.	,118

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping *Variabel*: FemoralNeck

Lampiran 11. Dokumentasi Penelitian

