

**ANALISIS EFEK SAMPING PENGGUNAAN BISFOSFONAT MELALUI RUTE
ORAL, INJEKSI INTRAVENA, DAN INFUS PADA PASIEN OSTEOPOROSIS**

**(Studi Dilakukan di Poliklinik Reumatologi RSUD Dr. Saiful Anwar (RSSA)
Kota Malang)**

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi



Oleh:

Ade Zaqiatul Rohmatil Ula

NIM 155070501111019

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2019

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR.....	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR ISI.....	2
DAFTAR TABEL.....	5
DAFTAR GAMBAR.....	6
DAFTAR LAMPIRAN	7
BAB 1 PENDAHULUAN.....	Error! Bookmark not defined.
1.1 Latar Belakang.....	Error! Bookmark not defined.
1.2 Rumusan Masalah	Error! Bookmark not defined.
1.3 Tujuan.....	Error! Bookmark not defined.
1.3.1 Tujuan Umum	Error! Bookmark not defined.
1.3.2 Tujuan khusus	Error! Bookmark not defined.
1.4 Manfaat.....	Error! Bookmark not defined.
1.4.1 Manfaat Akademik.....	Error! Bookmark not defined.
1.4.2 Manfaat Praktis.....	Error! Bookmark not defined.
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	Error! Bookmark not defined.
2.1 Osteoporosis.....	Error! Bookmark not defined.
2.1.1 Definisi.....	Error! Bookmark not defined.
2.1.2 Etiologi.....	Error! Bookmark not defined.
2.1.3 Patofisiologi	Error! Bookmark not defined.
2.1.3.1 Mekanisme Patogenesis Dasar.....	Error! Bookmark not defined.
2.1.3.2 Peran Esterogen.....	Error! Bookmark not defined.
2.1.3.3 Kalsium, Vitamin D, dan Hormon Paratiroid.....	Error! Bookmark not defined.
2.1.4 Manifestasi Klinis dan Diagnosis.....	Error! Bookmark not defined.

2.1.5 Terapi Farmakologi	Error! Bookmark not defined.
2.2 Obat Golongan Bisfosfonat	Error! Bookmark not defined.
2.2.1 Alendronat	Error! Bookmark not defined.
2.2.2 Risedronat	Error! Bookmark not defined.
2.2.3 Ibandronat	Error! Bookmark not defined.
2.2.4 Asam Zoledronat	Error! Bookmark not defined.
2.3 Efek Samping Bisfosfonat	Error! Bookmark not defined.
2.3.1 Gangguan Saluran Pencernaan Atas.....	Error! Bookmark not defined.
2.3.2 <i>Flu-like Syndrome</i>	Error! Bookmark not defined.
2.3.3 Gangguan Ginjal.....	Error! Bookmark not defined.
2.3.4 Gangguan Lever	Error! Bookmark not defined.
2.3.5 <i>Osteonecrosis on the Jaw</i>	Error! Bookmark not defined.
2.3.6 Hipokalsemia	Error! Bookmark not defined.
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
3.1 Kerangka Konsep	Error! Bookmark not defined.
3.2 Hipotesis Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB 4 METODE PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
4.1 Rancangan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.2 Populasi dan Sampel	Error! Bookmark not defined.
4.2.1 Populasi.....	Error! Bookmark not defined.
4.2.2 Sampel	Error! Bookmark not defined.
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.4 Bahan dan Alat/ Instrumen Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.4.1 Alat Pengolahan Data	Error! Bookmark not defined.
4.4.2 Rekam Medis.....	Error! Bookmark not defined.
4.4.3 Kuesioner	Error! Bookmark not defined.
4.4.4 Algoritme NARANJO.....	Error! Bookmark not defined.
4.5 Definisi Operasional	Error! Bookmark not defined.
4.6 Prosedur Penelitian / Pengumpulan Data...	Error! Bookmark not defined.
4.6.1 Prosedur Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
4.6.2 Pengumpulan Data	Error! Bookmark not defined.
4.7 Analisis Data	Error! Bookmark not defined.
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA	Error! Bookmark not defined.

5.1 Demografi Pasien	Error! Bookmark not defined.
5.2 Profil Penggunaan Obat Golongan Bisfosfonat Pada Pasien Osteoporosis	Error! Bookmark not defined.
5.3 Profil Kesesuaian Cara Mengkonsumsi Bisfosfonat Oral Pada Pasien Osteoporosis	Error! Bookmark not defined.
5.4 Gambaran Cara Pemberian Bisfosfonat Dengan Rute IV Bolus	Error! Bookmark not defined.
5.5 Gambaran Cara Pemberian Bisfosfonat Dengan Rute Infus Drip	Error! Bookmark not defined.
5.4 Pola Kejadian Efek Samping Obat.....	Error! Bookmark not defined.
5.5 Skor NARANJO Pada Setiap Efek Samping Yang Muncul	Error! Bookmark not defined.
BAB 6 PEMBAHASAN	Error! Bookmark not defined.
6.1 Pembahasan hasil penelitian	Error! Bookmark not defined.
6.1.1 Demografi Pasien	Error! Bookmark not defined.
6.1.2 Gambaran Bisfosfonat Yang Digunakan di RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang	Error! Bookmark not defined.
6.1.3 Efek Samping Bisfosfonat	Error! Bookmark not defined.
6.2 Implikasi terhadap bidang kefarmasian.....	Error! Bookmark not defined.
6.3 Keterbatasan penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB 7 PENUTUP	Error! Bookmark not defined.
7.1 Kesimpulan	Error! Bookmark not defined.
7.2 Saran.....	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR PUSTAKA	62

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria WHO Untuk Diagnosis Osteoporosis	14
Tabel 2.2 Daftar Efek Samping Bisfosfonat.....	24
Tabel 4.1 Algoritme NARANJO.....	38
Tabel 4.2 Skala Probabilitas NARANJO.....	39
Tabel 4.3 Definisi Operasional.....	39
Tabel 5.1 Distribusi Pasien Berdasarkan Usia	45
Tabel 5.2 Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin	45
Tabel 5.3 Distribusi Pola Penggunaan Bisfosfonat.....	46
Tabel 5.4 Persentase “Benar” dan “Salah” Cara Mengonsumsi Bisfosfonat Oral pada Masing-Masing Poin.....	47
Tabel 5.5 Jumlah Kejadian Efek Samping Berdasarkan Jenis Bisfosfonat.....	48
Tabel 5.6 Skor NARANJO Pada Setiap Efek Samping.....	49
Tabel 5.7 Distribusi Konsumsi Kalsium dan Vitamin D.....	50

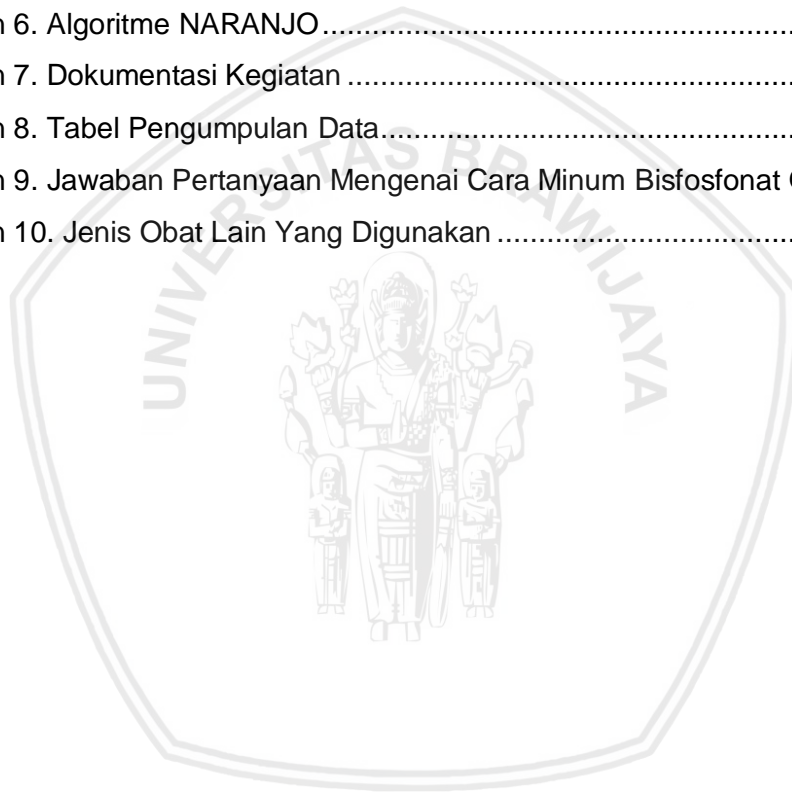
DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Siklus *Remodelling* Tulang..... 11



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan Laik Etik	65
Lampiran 2. Surat Ijin Penelitian	66
Lampiran 3. Form Penjelasan Penelitian Kepada Pasien.....	67
Lampiran 4. Lembar Persetujuan Berpartisipasi Dalam Penelitian	69
Lampiran 5. Form Lembar Pengumpulan Data dan Kisioner.....	70
Lampiran 6. Algoritme NARANJO	75
Lampiran 7. Dokumentasi Kegiatan	76
Lampiran 8. Tabel Pengumpulan Data.....	77
Lampiran 9. Jawaban Pertanyaan Mengenai Cara Minum Bisfosfonat Oral.....	79
Lampiran 10. Jenis Obat Lain Yang Digunakan	81



ABSTRAK

Rohmatil Ula, Ade, Zaqiatul. 2019. *Uji Beda Efek Samping Penggunaan Bisfosfonat Melalui Rute Oral, Injeksi Intravena, dan Infus Pada Pasien Osteoporosis*. Tugas Akhir, Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Anisyah Achmad, S.Si., Apt., Sp.FRS (2) dr. Bagus Putu Putra Suryana, SpPD, K-R.

Bisfosfonat merupakan golongan obat yang paling banyak digunakan dalam terapi osteoporosis. Pada *post marketing*, dilaporkan adanya kejadian efek samping pada saluran cerna bagian atas akibat iritasi lokal khususnya setelah penggunaan bisfosfonat oral. Efek samping *flu-like syndrome* terjadi pada penggunaan bisfosfonat dengan rute parenteral. Penelitian ini bertujuan mengetahui kejadian efek samping akibat penggunaan bisfosfonat pada rute oral, injeksi intravena, dan infus. Studi analisis deskriptif kuantitatif menggunakan metode *cross sectional* dilakukan terhadap pasien osteoporosis sampel penelitian ini. Sampel dipilih berdasarkan kriteria inklusi, kemudian dilakukan wawancara terhadap pasien dengan menggunakan algoritme NARANJO. Penelitian ini telah dinyatakan laik etik dengan nomor surat 400/082/K.3/302/2019. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kejadian efek samping berupa gangguan saluran pencernaan (26,1%) terjadi pada kelompok sampel yang menggunakan bisfosfonat rute oral, sedangkan sampel yang menggunakan bisfosfonat rute injeksi intravena dan infus mengalami *flu-like syndrome* masing-masing 4,3% dan 8,7%. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa, terdapat perbedaan gejala efek samping akibat penggunaan bisfosfonat dengan rute oral, injeksi intravena, dan infus.

Kata kunci: osteoporosis, bisfosfonat, efek samping, saluran pencernaan, *flu-like syndrome*

ABSTRACT

Rohmatil Ula, Ade, Zaqiatul. 2019. *Study of Side Effects Differences of Bisphosphonate Using Oral, Intravenous Injection, and Infusion Routes in Osteoporosis Patients*. Final Assignment, Pharmacy, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Anisyah Achmad, S.Si., Apt., Sp.FRS (2) dr. Bagus Putu Putra Suryana, SpPD, K-R.

Bisphosphonates are the most widely used class of drugs in osteoporosis therapy. In post marketing, there is a reported incidence of upper gastrointestinal side effects due to local irritation especially after the use of oral bisphosphonates. Side effects of flu-like syndrome occur in the use of bisphosphonates on the parenteral route. This study aims to determine the incidence of side effects due to the use of bisphosphonates on different administration routes. The descriptive quantitative analysis study used a cross sectional method conducted on osteoporosis patients in this study. Samples were selected based on inclusion criteria. Interviews were conducted with patients using NARANJO Algorithm. This study has been stated as ethical conduct by letter number: 400/082/K.3/302/2019. The results showed that the incidence of side effects in the form of digestive tract disorders (26.1%) occurred in the sample group using bisphosphonates on the oral route, while samples using bisphosphonates with intravenous injection and infusion routes had flu-like syndrome (4,3% and 8,7% respectively). From this study it can be concluded that, there are differences in symptoms of side effects from the use of bisphosphonates on different routes (oral, intravena injection, and infusion).

Keywords: osteoporosis, bisphosphonates, side effects, gastrointestinal side effect, flu-like syndrome

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoporosis merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan berkurangnya atau rendahnya masa tulang, memburuknya jaringan tulang, serta kerusakan mikroarsitektur tulang. Oleh karena ini, osteoporosis menyebabkan berkurangnya kekuatan tulang dan meningkatkan risiko terjadinya patah tulang. Osteoporosis sering disebut dengan *silent disease* sampai terjadinya patah tulang (Sozen *et al.*, 2017), karena proses pengeroposan tulang terjadi secara perlahan-lahan dan berlangsung secara progresif selama bertahun-tahun tanpa disadari gejalanya (Tandra, 2009).

Menurut *World Health Organization* (WHO) (2009), osteoporosis menduduki peringkat kedua setelah penyakit jantung sebagai masalah utama di dunia. Di Indonesia, menurut *International Osteoporosis Foundation*, satu dari empat wanita Indonesia pada rentang usia 50-80 tahun memiliki risiko osteoporosis. Risiko kejadian pada wanita empat kali lebih besar daripada pria. Biasanya osteoporosis diderita sebagian besar wanita pasca menopause, disebabkan karena berkurangnya esterogen pada wanita pasca menopause sehingga meningkatkan risiko osteoporosis (Kemenkes, 2015). Data Puslitbang Gizi Depkes RI tahun 2004, pada 14 propinsi di Indonesia tahun 2004, menyatakan bahwa masalah osteoporosis di Indonesia telah mencapai tingkat yang perlu diwaspadai yaitu 19,7 persen. Jawa Timur termasuk dalam satu dari lima propinsi dengan risiko osteoporosis yang tinggi

yaitu sebesar 21,42% (Depkes, 2004). Berdasarkan penelitian tahun 2006, prevalensi osteoporosis di Indonesia untuk usia 50-80 tahun yaitu 22,5% untuk wanita dan 6,3% untuk pria pada segala bagian baik spine L1- L4, femur neck, dan total femur (PusDaTin Kemenkes RI, 2015). Menurut berita oleh Pusat Komunikasi Publik Sekretariat Jendral Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2012, berdasarkan data Sistem Informasi Rumah Sakit (2010), angka insiden patah tulang paha atas tercatat sekitar 200/100.000 kasus pada wanita dan pria di atas usia 40 tahun diakibatkan osteoporosis.

Bisfosfonat merupakan golongan obat yang paling banyak digunakan dalam terapi osteoporosis (Sozen *et al.*, 2017). Insiden efek samping pada saluran pencernaan akibat penggunaan bisfosfonat dalam fase uji klinis tidak menunjukkan perbedaan yang berarti. Akan tetapi pada *post marketing*, dilaporkan adanya kejadian esofagitis, erosi dan ulserasi esofagus dan gaster, dan pada beberapa kasus terjadi penyempitan, perforasi dan pendarahan akibat penggunaan bisfosfonat oral. Iritasi lokal dari saluran cerna bagian atas adalah yang diduga mendasari efek samping ini (Suresh *et al.*, 2014).

Menurut *National Osteoporosis Foundation* dan *American Association Clinical Endocrinologists*, efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan terapi bisfosfonat oral maupun intravena sebagian besar sama yaitu nyeri tulang, nyeri otot, dan mempengaruhi fungsi ginjal. Efek samping *flu-like syndrome*, yang ditandai dengan demam, sakit kepala, nyeri otot, dan nyeri tulang, biasanya berlangsung selama 24-72 jam sejak pemberian bisfosfonat (Kennel, 2009). Pada penelitian yang dilakukan pada tahun 2017 disebutkan bahwa efek samping yang paling banyak dialami pasien adalah nyeri tulang

(25%), nyeri otot (20%), serta sebanyak 58,3% pasien mengalami penurunan ginjal dilihat dari perhitungan nilai klirens kreatinin (Imananta, 2017). Namun demikian, penelitian tersebut tidak membedakan rute pemberian bisfosfonat.

Terdapat empat jenis bisfosfonat yang digunakan pasien osteoporosis dan osteopenia di RSSA Malang yaitu Asam Zoledronat, Risedronat, Ibandronat, dan Alendronat (Yunita dkk., 2017). Pada penelitian ini, peneliti bermaksud untuk mengetahui perbedaan frekuensi efek samping yang ditimbulkan oleh penggunaan bisfosfonat secara oral, injeksi, serta infus pada pasien osteoporosis di RSSA. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan klinisi dalam memilihkan terapi dan evaluasi penggunaan bisfosfonat pada pasien osteoporosis.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan efek samping bisfosfonat yang diberikan melalui rute oral, intravena, maupun infus pada pasien osteoporosis ?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan efek samping yang terjadi pada terapi bisfosfonat baik rute pemberian oral, intravena, maupun infus pada pasien dengan osteoporosis.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui distribusi usia dan jenis kelamin pasien
2. Mengidentifikasi pola penggunaan bisfosfonat meliputi jenis, rute, dan dosis

3. Mengetahui efek samping *flu-like syndrome* dan gangguan saluran pencernaan akibat penggunaan bisfosfonat
4. Mengetahui cara pemberian bisfosfonat baik oral, injeksi intravena, maupun infus pada pasien osteoporosis

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk penelitian berikutnya yang berkaitan dengan efek samping bisfosfonat serta dapat menjadi sarana untuk meningkatkan pengetahuan sebagai bekal sebelum ke praktik klinis kefarmasian.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan mengenai hal-hal yang perlu diinformasikan oleh dokter, farmasis, atau tenaga medis lain kepada pasien osteoporosis yang menggunakan terapi bisfosfonat dalam hal cara minum serta efek samping yang mungkin dapat muncul.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Osteoporosis

2.1.1 Definisi

Osteoporosis merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan berkurangnya atau rendahnya masa tulang, memburuknya jaringan tulang, serta kerusakan mikroarsitektur tulang (Sozen *et al.*, 2017). Menurut IOF (2018), secara klinis, pengukuran kekuatan tulang diperkirakan menggunakan cara noninvasif menggunakan *Bone Mineral Density* (BMD) dengan *dual energy/X-ray absorptiometry* (DXA). Sebagaimana yang disebutkan WHO pula bahwa diagnosis osteoporosis didasarkan pada pengukuran BMD dan adanya patah tulang. Nilai BMD yang dilihat adalah *T-score*, yang mana mencerminkan nilai simpangan di atas atau di bawah rata-rata pada orang dewasa muda. Osteoporosis diklasifikasikan menjadi 2 tipe, yaitu ;

1. Osteoporosis Primer

Osteoporosis Primer kemudian dibagi menjadi dua kelompok lagi yaitu, *Involutional Osteoporosis Type I*; dan *Involutional Osteoporosis Type II*. Osteoporosis primer tipe I mengarah pada osteoporosis yang disebabkan karena pasca menopause, dimana pada saat ini level estrogen mengalami penurunan sehingga berefek pada trabekular tulang. Sedangkan osteoporosis tipe II, mengarah pada osteoporosis idiopatik, yang mana terjadi secara alami karena pengaruh faktor usia (Sozen *et al.*, 2017).

2. Osteoporosis Sekunder

Osteoporosis Sekunder terjadi sebagai konsekuensi atas kondisi penyakit kronis yang lebih dulu diderita, seperti rheumatoid arthritis dan diabetes mellitus. Selain itu dapat pula disebabkan oleh efek samping penggunaan obat-obatan tertentu atau kekurangan nutrisi yang pada akhirnya memicu hilangnya masa tulang serta mengganggu pencapaian masa tulang maksimum pada saat dewasa (Brincat *et al.*, 2016).

2.1.2 Etiologi

Secara umum, menurut Brincat *et al.* (2016) dalam *Journal of Malta College of Pharmacy Practice*, faktor risiko osteoporosis dibagi menjadi dua, yaitu 1) Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan 2) Faktor risiko yang dapat dimodifikasi.

1. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

a. Usia

Bone Mineral Density selalu meningkat sampai pada usia pertengahan 20-an. Setelah itu BMD akan mengalami masa stabil selama beberapa waktu untuk kemudian menurun pada usia pertengahan 40-an. Tetapi, pada tahun-tahun pertama masa pasca menopause, kecepatan hilangnya kepadatan tulang akan meningkat. Nilai BMD akan mengalami penurunan dengan usia yang bertambah, oleh karena itu risiko retak osteoporosis juga akan meningkat.

b. Jenis Kelamin

Pada kasus osteoporosis, perempuan lebih berisiko daripada laki-laki. Hal ini dikarenakan perempuan memiliki tulang yang

lebih kecil, sebagai akibatnya memiliki puncak masa tulang yang lebih singkat pula daripada laki-laki. Selain itu, masa menopause juga mempengaruhi level hormon pada perempuan. Perempuan cenderung memiliki kecepatan hilangnya masa tulang lebih besar daripada laki-laki.

c. Etnis

Osteoporosis pasca menopause, lebih banyak terjadi pada perempuan Asia atau perempuan berkulit putih daripada kulit gelap.

d. Riwayat keluarga

Memiliki kelainan poligenik, beberapa gen diduga memiliki peran dalam menentukan kecepatan hilangnya masa tulang dan *inflammatory bone turnover* pada perempuan

e. Riwayat reproduktif

Beberapa riwayat reproduksi seperti kehamilan, usia saat menstruasi dan menopause, durasi menopause, usia saat kehamilan pertama, dan lamanya periode laktasi diketahui dapat mempengaruhi nilai BMD seseorang. Akan tetapi pengaruh faktor-faktor ini masih diperdebatkan. Pada suatu laporan mengatakan bahwa jumlahnya kehamilan berbanding terbalik dengan nilai BMD, hal ini dihubungkan dengan kebutuhan kalsium saat kehamilan. Di lain sisi, studi lain mengatakan bahwa kehamilan yang sering dapat menjadi proteksi terhadap osteoporosis. Hal ini dikaitkan dengan peningkatan sirkulasi hormon estrogen pada trimester ketiga masa kehamilan,

bertambahnya berat badan, serta meningkatnya asupan kalsium. Jarak antar kehamilan kurang dari 2 tahun berhubungan dengan meningkatnya risiko osteoporosis (Brincat *et al.*, 2016).

2. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

a. Indeks Masa Tubuh

Pada individu dengan berat badan berlebih, mereka akan cenderung memiliki jumlah lemak yang lebih banyak. Jumlah yang lebih banyak ini membuat produksi *estrone* juga semakin meningkat melalui konversi perifer dari *androstenedione* pada jaringan adiposa. Peningkatan esterogen dapat melindungi perempuan dengan indeks masa tubuh yang tinggi dari osteoporosis pasca menopause. Sebaliknya, indeks masa tubuh yang rendah ($< 20 \text{ mg/m}^2$) dapat meningkatkan risiko patah tulang pinggul.

b. Asupan Kalsium dan Vitamin D

Kurangnya asupan kalsium dapat menurunkan pembentukan tulang kemudian menyebabkan rendahnya puncak masa tulang. Akan tetapi, asupan kalsium tidak menurunkan kecepatan hilangnya masa tulang. Vitamin D membantu absorpsi tulang serta mempertahankan integritas tulang.

c. Kafein dan Alkohol

Baik kafein maupun alkohol dapat memicu perpindahan kalsium dari tulang menuju ke plasma, sehingga kadar kalsium dalam tulang berkurang.

Konsumsi alkohol yang berlebihan selama bertahun-tahun mengakibatkan berkurangnya massa tulang, dan pada wanita pasca menopause, jumlah massa tulang yang berkurang akan semakin besar. Alkohol juga secara langsung dapat meracuni jaringan tulang atau mengurangi massa tulang melalui nutrisi yang buruk sebab peminum berat biasanya tidak mengonsumsi makanan sehat dan mendapatkan hampir seluruh kalornya dari alkohol. Selain itu, penyakit lever karena konsumsi alkohol juga dapat mengganggu penyerapan kalsium (Alexander dan Knight, 2010).

Konsumsi minuman berkafein seperti teh, kopi, dan minuman bersoda dapat meningkatkan pengeluaran kalsium melalui urin yang mengakibatkan penurunan kalsium di tulang. Hal tersebut disebabkan karena kafein memiliki efek diuretik. Akan tetapi, efek negatif kafein pada penyerapan kalsium dilaporkan cukup kecil dan dapat diimbangi dengan penambahan 1-2 sendok makan (15-30 mL) susu untuk satu cangkir kopi yang mengandung kafein (Rafferty dan Heaney, 2008).

d. Latihan Fisik

Gaya hidup yang kurang aktivitas fisik atau lebih banyak diam, dapat meningkatkan risiko osteoporosis. Kepadatan tulang belakang dan tulang panggul akan bertambah dengan latihan jalan cepat. Kegiatan ini dapat memicu aktivitas osteoblas dalam pembentukan tulang.

e. Merokok

Merokok menginterferensi hormon kalsitonin yang bertanggungjawab dalam metabolisme kalsium, serta dapat juga menurunkan kadar estrogen endogen yang bersirkulasi.

f. Penggunaan obat untuk waktu lama.

Pasien osteoporosis sering dikaitkan dengan istirahat total yang terlalu lama akibat 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, anti koagulan (heparin, warfarin) (Menteri Kesehatan, 2008).

g. Lingkungan

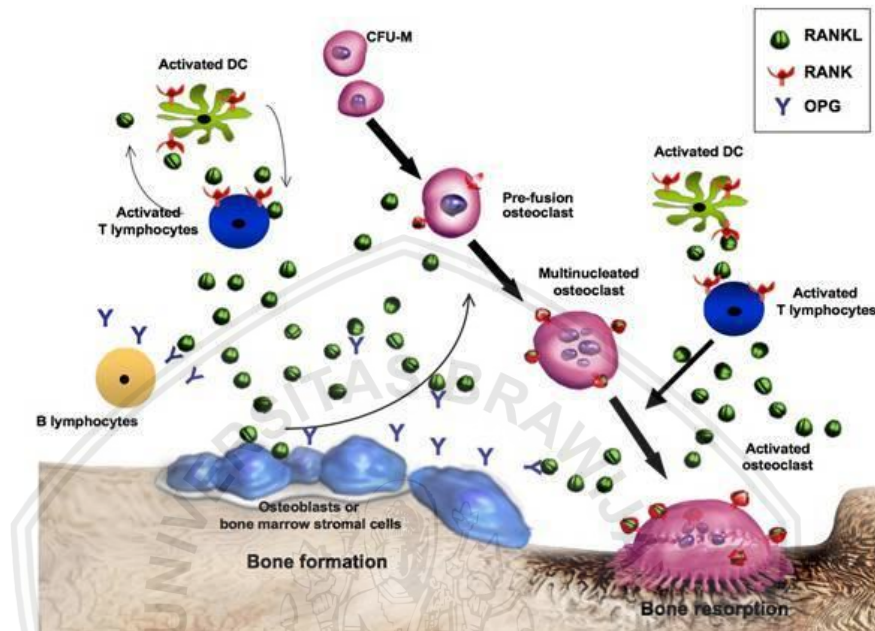
Lingkungan yang berisiko osteoporosis, adalah lingkungan yang memungkinkan orang tidak terkena sinar matahari dalam jangka waktu yang lama seperti daerah padat hunian, rumah susun, apartemen, dan lain-lain (Menteri Kesehatan, 2008).

2.1.3 Patofisiologi

2.1.3.1 Mekanisme Patogenesis Dasar

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. Siklus

remodeling tulang adalah proses di mana tulang diresorpsi kira-kira dengan laju yang sama seperti tulang baru terbentuk.



Gambar 2. Siklus Remodelling Tulang (Rosen, 2017)

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 remodelling dipisah sehingga resorpsi melebihi formasi, massa tulang berkurang. 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).

2.1.3.2 Peran Esterogen

Konsep mengenai defisiensi esterogen sebagai faktor penting dalam pathogenesis osteoporosis didasarkan pada fakta bahwa perempuan pasca menopause, yang mengalami penurunann kadar esterogen secara alami adalah kelompok faktor risiko tertinggi dalam perkembangan penyakit (Raisz *et al.*, 2005). Defisiensi esterogen pada perempuan pasca menopause memicu peningkatan regulasi RANKL pada sumsum tulang belakang, yang mana penentu penting dalam resorpsi tulang (Sipos, 2009). RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa B Ligand*) memiliki hubungan terhadap reseptor osteoprotegerin dalam mengendalikan diferensiasi osteoklas. Diferensiasi dan aktivitas osteoklas distimulasi oleh interaksi RANK/RANKL, akan tetapi interaksi ini dapat dihambat oleh adanya osteoproteogenitor yang terlarut (Raisz *et al.*, 2005). Defisiensi esterogen juga berhubungan dengan meningkatnya kadar hormon paratiroid (PTH).

2.1.3.3 Kalsium, Vitamin D, dan Hormon Paratiroid

Menurunnya asupan kalsium, ketidakmampuan intestinal dalam menyerap kalsium dikarenakan penyakit atau usia, sama halnya dengan

defisiensi vitamin D dapat menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder. Defisiensi vitamin D dan hiperparatiroidisme sekunder, keduanya dapat berkontribusi tidak hanya percepatan hilangnya massa tulang, akan tetapi juga kerusakan neuromuscular yang dapat meningkatkan risiko jatuh (Raisz *et al.*, 2005).

2.1.4 Manifestasi Klinis dan Diagnosis

Pasien sering tidak menyadari bahwa mereka menderita osteoporosis dan hanya akan menyadari saat setelah terjadi patah. Patah yang paling umum terjadi melibatkan tulang punggung, tulang paha atas dan tulang lateral tangan bagian bawah. Patah tulang punggung bisa jadi asimtomatis atau terjadi dengan nyeri punggung sedang sampai berat yang menyebar ke kaki. Nyeri biasanya reda setelah 2-4 minggu, tapi masih menyisakan nyeri punggung bagian bawah. Apabila patah tulang punggung terjadi di banyak bagian, maka dapat mengurangi tinggi badan, terkadang melengkungkan tulang belakang (kifosis atau lordosis) dengan tanpa nyeri punggung signifikan. Pasien dengan patah tulang non-vertebra seringkali mengeluhkan nyeri berat, bengkak dan pengurangan fungsi serta kekakuan pada lokasi patah tulang (Dipiro, 2015).

Osteoporosis dapat dideteksi melalui prosedur *Dual Energy X-ray Absorptiometry* (DEXA). Pemeriksaan ini mengukur kekuatan tulang, yaitu *Bone Mineral Density (BMD)* atau densitas mineral tulang (DMT) (InfoDATIN, 2015). 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 patah tulang dan termasuk kepadatan mineral tulang sebagai komponen utama (Rosen, 2017).

Tabel 2.1 Kriteria WHO Untuk Diagnosis Osteoporosis

Skor T BMD	Diagnosis
Skor $T \geq -1$	Normal
$-1 > \text{Skor } T > -2,5$	<i>Low Bone Mass</i>
Skor $T \leq -2,5$	Osteoporosis
Skor $T \leq -2,5$ dengan adanya patah	Osteoporosis Berat

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 patah tulang
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 patah tulang, maka dikategorikan kedalam osteoporosis berat.

2.1.5 Terapi Farmakologi

Tujuan utama terapi pada pasien osteoporosis adalah pencegahan. Mengoptimalkan perkembangan tulang dan massa tulang saat anak-anak, remaja dan dewasa muda akan dapat mengurangi risiko terjadinya osteoporosis di masa mendatang. Ketika osteopenia atau osteoporosis berkembang, tujuan terapinya adalah untuk menstabilkan atau meningkatkan massa dan kekuatan tulang serta mencegah patah. Tujuan pada pasien yang telah mengalami patah akibat osteoporosis meliputi mengurangi risiko jatuh dan patah di masa yang akan datang, meningkatkan kapasitas fungsional, mengurangi nyeri dan deformitas, serta meningkatkan kualitas hidup (Dipiro, 2009).

Kebanyakan terapi saat ini dirancang untuk mengurangi resorpsi tulang, obat-obat yang demikian disebut dengan *Anti-resorptive agent*. Termasuk golongan ini adalah estrogen, bisfosfonat, modulator reseptor esterogen selektif (SERM), antibodi monoklonal yang menghambat ligan reseptor aktifator NF-kB (RANKL) denosumab, serta strontium ranelat (Sozen *et al.*, 2017).

2.2 Obat Golongan Bisfosfonat

Bisfosfonat merupakan analog pirofosfat yang terdiri dari 2 pasang fosfonat yang diikat satu sama lain oleh atom karbon yang mempunyai efek penghambat kerja osteoklas. Secara farmakodinamik, absorpsi bisfosfonat sangat buruk, sehingga harus diberikan dalam keadaan perut kosong dibarengi dua gelas air

putih dan setelah itu penderita harus dalam posisi tegak selama 30 menit (PEROSI, 2013). Bisfosfonat menghambat resorpsi tulang dan menjadi satu dengan tulang, memberikan mereka waktu paruh yang panjang sampai dengan 10 tahun. Diantara agen resorptif yang ada, bisfosfonat memiliki efek peningkatan BMD yang paling tinggi. Pengurangan patah tulang dibuktikan terjadi setelah 6 bulan. Peningkatan BMD tergantung dengan dosis yang diberikan, dan peningkatan paling tinggi adalah pada bulan ke 6 -12 terapi. Setelah penghentian terapi, peningkatan BMD terjadi terus-menerus dalam periode yang berlangsung lama yang bervariasi tergantung bisfosfonat yang digunakan. Alendronat, risedronat, dan asam zoledronat IV adalah obat-obat yang diakui oleh FDA sebagai obat untuk osteoporosis pasca menopause, laki-laki, serta untuk osteoporosis yang disebabkan karena penggunaan glukokortikoid (Dipiro, 2015).

Bisfosfonat harus diadministrasikan secara cermat untuk memperoleh keuntungan atau efektivitas obat yang optimal serta meminimalkan efek samping pada GI (Dipiro, 2015). Semua bisfosfonat oral dikonsumsi pada saat perut kosong menggunakan 6-8 ons air putih pada saat setidaknya 30 menit sebelum makanan pertama, minuman ataupun pengobatan (Suresh *et al*, 2014). Pengecualian untuk risedronat lepas lambat, yang mana diadministrasikan segera setelah sarapan dengan sedikitnya 4 ons air tawar. Pasien harus tetap tegak (berdiri atau duduk) selama setidaknya 30 menit setelah mengonsumsi alendronat dan risedronat, serta 1 jam setelah mengonsumsi ibandronat untuk mencegah iritasi esofagus dan ulserasi (Dipiro, 2015).

Secara struktural, bisfosfonat memiliki bentuk tiga dimensi dan mampu mengkelat ion logam divalen secara bidentat, dengan mengoordinasikan 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 Bisphosphonat*) 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. 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 *farnesylpyrophosphate* (FPP) sintase, yang merupakan enzim intraseluler dari jalur mevalonate. Sebuah korelasi signifikan telah dilaporkan antara urutan potensi untuk menghambat FPP sintase 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 anti-resorptive *in vitro* mampu memengaruhi kemampuan untuk menghambat FPP sintase, sehingga jelas menunjukkan bahwa enzim ini adalah target farmakologis utama N-BP *in vivo* (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 sintase dan mempengaruhi potensi anti-resorptive. Secara independen pada mekanisme molekuler, penghambatan FPP sintase 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. 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).

2.2.1 Alendronat

Alendronat merupakan amino bisfosfonat yang sangat poten. Untuk terapi osteoporosis dapat diberikan dengan dosis 10 mg/hari setiap hari dengan kontinu, karena tidak mengganggu mineralisasi tulang (PEROSI, 2013). Terdapat pula tablet dengan 70 mg, diberikan satu kali seminggu secara oral. Selain itu tersedia pula tablet *effervescent* atau kombinasi tablet dengan vitamin D3 2800 atau 5600 unit (Dipiro, 2015). Efikasi dan keamanan penggunaan alendronat selama lebih dari 10 tahun belum diketahui. Penjedaan terapi selama 1 atau 2 tahun direkomendasikan setelah menjalankan terapi selama 4-5 tahun (Sozen *et al.*, 2017). Pada penelitian yang dilakukan oleh Papamitsou *et al.* (2016), yang meneliti efek pemberian alendronat pada hepar tikus menunjukkan indikasi adanya kerusakan kecil pada hepar ditunjukkan dengan penipisan glikogen, pembesaran vakuola, serta pembesaran sinusoid.

2.2.2 Risedronat

Risedronat merupakan bisfosfonat generasi ketiga yang poten (PEROSI, 2013) Risedronat digunakan pada laki-laki dan perempuan untuk pencegahan maupun penatalaksanaan osteoporosis dan osteoporosis yang diinduksi

glukokortikoid (Sozen *et al.*, 2017). Dosis untuk pencegahan maupun terapi osteoporosis yang digunakan adalah 5 mg oral per hari, 35 mg oral per minggu, dan 150 mg oral per bulan (Dipiro, 2015). Penghentian terapi sementara selama 1 tahun disarankan setelah 7 tahun terapi (Sozen *et al.*, 2017).

2.2.3 Ibandronat

Ibandronat juga merupakan bisfosfonat generasi ketiga. Ibandronat digunakan untuk pencegahan dan perawatan osteoporosis posmenopause yang mana telah dibuktikan efikasinya dapat mengurangi patah tulang spinal pada pasien posmenopause yang menderita osteoporosis. Akan tetapi, belum terbukti efeknya pada pengurangan patah tulang non vertebral. Ibandronat telah diteliti pada percobaan selama 3 tahun terapi, penggunaan selama lebih dari 3 tahun belum diketahui efikasi dan keamanannya (Sozen *et al.*, 2017). Untuk pencegahan diberikan ibandronat 150 mg oral satu bulan sekali. Sedangkan untuk terapi digunakan 150 mg oral sebulan sekali atau IV setiap 3 bulan (Dipiro, 2015).

2.2.4 Asam Zoledronat

Asam zoledronat digunakan baik untuk pencegahan maupun perawatan osteoporosis pada wanita posmenopause serta osteoporosis yang diinduksi oleh glukokortikoid (Sozen *et al.*, 2017). Zoledronat merupakan bisfosfonat terkuat yang ada saat ini. Sediaannya merupakan sediaan intravena yang harus diberikan secara drip intravena selama 15 menit untuk dosis 5 mg. untuk pengobatan osteoporosis cukup diberikan dosis 5 mg setahun sekali (PEROSI, 2013).

Terdapat risiko penurunan fungsi ginjal dengan penggunaan bisfosfonat secara intravena yang diadministrasikan pada kecepatan infus yang cepat. *Adverse Drug Reactions Advisory Committee (Australia)*, menerima beberapa laporan mengenai kegagalan ginjal karena pamidronate dan bisfosfonat oral risedronat dan alendronat, tetapi ada jumlah yang signifikan dengan penggunaan asam zoledronat. *Adverse Drug Reactions Advisory Committee (Australia)*, menyebutkan bahwa gagal ginjal lebih sering terjadi pada penggunaan zoledronat dibandingkan dengan bisfosfonat lain (ADRAC, 2007).

2.3 Efek Samping Bisfosfonat

Efek samping yang umum terjadi pada penggunaan bisfosfonat oral yaitu mual, nyeri perut, dan dyspepsia. Iritasi, perforasi, ulserasi, dan pendarahan dapat terjadi pada esophagus, gaster, atau duodenum. Untuk Bisfosfonat IV, efek samping yang sering terjadi termasuk demam, gejala seperti flu, dan reaksi lokal di sekitar lokasi injeksi. Efek samping yang jarang terjadi meliputi *osteonecrosis on the jaw (ONJ)* dan patah tulang *subtrochanteric femoral* (atipikal). ONJ terjadi lebih sering pada pasien dengan kanker, kemoterapi, radiasi, dan terapi glukokortikoid yang menerima terapi bisfosfonat dengan dosis yang lebih tinggi (Dipiro, 2015). Golongan bisfosfonat dimetabolisme sekitar setengah dari obat diserap kemudian diekskresi dalam urin; sisanya berada dalam tulang dalam waktu lama (Sweetman, 2009).

Gangguan serum elektrolit dapat terjadi pada penggunaan bisfosfonat. Efek yang paling umum terjadi adalah hipokalsemia dan hipofosfatemia. Apabila terjadi hipokalsemia atau gangguan metabolisme mineral lainnya sebaiknya diatasi terlebih dahulu secara efektif sebelum memulai terapi bisfosfonat.

Bisfosfonat dapat menyebabkan nyeri otot, ONJ, gangguan penglihatan, serta sakit kepala (Sweetman, 2009).

Tabel 2.2 Daftar Efek Samping Bisfosfonat

Nama Obat	Efek Samping
SEDIAAN ORAL	
Alendronat	- Mual
Risedronat	- Nyeri perut
	- Dyspepsia
	- Inyeri otot
	- Iritasi, Perforasi, Ulserasi, dan Pendarahan pada esophagus, gaster, atau duodenum
	- Gangguan nilai enzim lever
PARENTERAL	
Ibandronat	- Demam transien
Asam Zoledronat	- gejala mirip flu
	- <i>thrombophlebitis</i>
	- reaksi lokal di daerah injeksi
	- kegagalan fungsi ginjal
	- gangguan enzim lever

Efek lain yang jarang terjadi yaitu gangguan pada darah termasuk anemia, trombositopenia, leukopenia dan gangguan pada nilai enzim lever. Demam transien dan gejala mirip flu telah dilaporkan, biasanya pada awal pengobatan, dan umum terjadi karena infus ibandronat, pamidronat, dan zoledronat. Mungkin ada reaksi lokal, termasuk *thrombophlebitis*, setelah dosis parenteral. Pusing, vertigo, asthenia, edema perifer, parestesia, gangguan rasa, dan gangguan sendi juga terjadi (Sweetman, 2009).

Kegagalan fungsi ginjal dilaporkan terjadi pada penggunaan bisfosfonat, terutama ketika diberikan secara parenteral. Oleh karena itu penggunaannya harus dihindari pada pasien dengan kegagalan ginjal sedang sampai gagal ginjal parah dan harus dipantau penggunaannya pada pasien dengan gagal ginjal yang derajatnya lebih ringan (Sweetman, 2009).

2.3.1 Gangguan Saluran Pencernaan Atas

Efek samping gangguan saluran pencernaan atas merupakan alasan utama intoleransi pasien terhadap bisfosfonat oral (Kennel, 2009). Efek samping berkaitan dengan saluran pencernaan meliputi mual, muntah, dispepsia, nyeri perut, flatulens, ulserasi, erosi dan perforasi esofagus.

Pada lumen saluran pencernaan, terdapat jajaran *zwitterionic* fosfolipid yang menciptakan semacam barier hidrofobik diantara epitel dengan lingkungan asam di lumen saluran pencernaan. Barier ini mencegah asam lambung mencapai lapisan epitelium. Bisfosfonat berperan sebagai iritan topikal pada saluran cerna yang menyebabkan esofagitis. Fosfatidilkolin diketahui sebagai salah satu fosfolipid yang bertanggungjawab dalam membuat barier hidrofobik pada saluran pencernaan. Bisfosfonat dan fosfatidilkolin memiliki kemiripan struktur molekular dan ukuran, sehingga membuat keduanya berkompetisi dalam berikatan dengan lapisan mukosa saluran pencernaan. Ketika bisfosfonat yang terikat, maka fosfatidilkolin tidak dapat berikatan sehingga lapisan barier hidrofobik yang melindungi epitel dari asam lambung tidak dapat terbentuk (Steber, 2015).

2.3.2 *Flu-like Syndrome*

Pada pasien yang menerima terapi bisfosfonat intravena, reaksi fase akut sementara dapat terjadi, biasanya berlangsung selama 24-72 jam. Gejala yang dialami biasanya demam, *myalgia*, dan *athralgia*. Uji klinis pada pasien yang menggunakan zoledronat menyatakan bahwa kira-kira 1 dari 3 pasien mengalami reaksi seperti di atas pada infus pertama, akan tetapi berkurang pada infus ke dua dan setelahnya. Efek samping ini juga diamati pada 1 dari 10 pasien yang

menggunakan ibandronat. Akan tetapi, efek ini lebih jarang muncul pada pasien yang menggunakan bisfosfonat oral. Reaksi ini merupakan reaksi idiosinkratis atau keanehan yang diduga merefleksikan aktivasi sel $\gamma\delta$ T (Kennel, 2009).

Mekanisme respons berhubungan dengan pelepasan TNF α dan IL6. Bisfosfonat yang mengandung gugus nitrogen diketahui dapat menghambat *Farnesyl Pyrophosphatase* Sintase pada jalur mevalonat. Hambatan ini mengakibatkan akumulasi intermediet metabolic termasuk *isopentenil pirofosfatase* (IPP). IPP yang terakumulasi dikenali sebagai antigen. IPP juga merupakan aktivator yang potensial untuk sel $\gamma\delta$ T, selain itu bisfosfonat diketahui dapat mengaktivasi sel ini (Hewwit *et al.*, 2005).

2.3.3 Gangguan Ginjal

Bisfosfonat dilaporkan memiliki efek nefrotoksik secara langsung, terutama bila digunakan dengan dosis tinggi pada kasus onkologi. Gagal ginjal akut dilaporkan terjadi pada pemberian zoledronat yang cepat. Faktor risiko terjadinya kegagalan ginjal akut yaitu multiple myeloma, usia lanjut, dan perubahan resep bisfosfonat (dari pamidronate menjadi zoledronat). Analisis multivariabel menunjukkan bahwa dosis kumulatif zoledronat adalah faktor prediktif terjadinya kegagalan ginjal. Disamping itu, toksisitas ginjal terjadi juga berhubungan dengan dosis dan waktu lamanya infusi (Toussaint, 2009). Pembentukan agregat dengan kalsium yang tidak terlarut dalam darah juga diketahui merupakan penyebab terjadinya gagal ginjal akibat infusi bisfosfonat yang terlalu cepat dalam jumlah besar. Pengurangan dosis dan memperpanjang waktu infusi dapat mengurangi risiko toksisitas ginjal. Mekanisme nefrotoksitas ini juga disebabkan oleh apoptosis sel-sel ginjal yang diinduksi bisfosfonat, sebagaimana

mekanismenya mempengaruhi apoptosis osteoklas. Khususnya disebabkan karena pengambilan bisfosfonat oleh ginjal serta eliminasi bisfosfonat yang melalui ginjal (Boumrani *et al.*, 2018).

Kemungkinan efek gangguan ginjal yang ditandai dengan kenaikan kadar serum kreatinin pada pasien tidak hanya dapat terjadi karena penggunaan bisfosfonat, namun juga dapat dipengaruhi faktor lain misalnya, riwayat penyakit terdahulu atau penggunaan obat-obat nefrotoksik. Obat-obat yang bersifat nefrotoksik menurut *FamilyPracticeNotebook* :

- | | |
|-----------------------------|---|
| 1. Aminoglikosida | 18. Gemfibrozil |
| 2. Sulfonamid | 19. Kontras radiografi |
| 3. Amfotericin B | 20. Penghambat ACE |
| 4. Foscarnet | 21. NSAID |
| 5. Kuinolon | 22. Herbal China yang mengandung asam aristokolat |
| 6. Rifampin | 23. Mesalamine |
| 7. Tetrasiklin | 24. Heroin |
| 8. Asiklovir | 25. Metadone |
| 9. <i>Vancomycin</i> | 26. Cimetidin |
| 10. Piperasillin/Tazobaktam | 27. Fenofibrat |
| 11. Cisplatin | 28. Aspirin |
| 12. Metotreksat | Aspirin dosis rendah |
| 13. Mitomisin | menurunkan fungsi ginjal pada |
| 14. Siklosporin | orang lanjut usia. Terjadi |
| 15. <i>Ifosfamide</i> | penurunan klirens kreatinin |
| 16. Asam zoledronat | setelah 2 minggu. Perubahan |
| 17. Statin | |

bertahan selama setidaknya 3 minggu.



2.3.4 Gangguan Lever

Cedera lever akut dilaporkan pada beberapa publikasi sebagai akibat penggunaan bisfosfonat, beberapa diantaranya diikuti dengan *jaundice* ringan. Onset terjadinya cedera ini dalam rentang 2 sampai 6 bulan atau lebih. Pasien pada umumnya mengalami gejala ketidaknyamanan pada perut disertai mual, terkadang disertai *jaundice*. Pola kenaikan serum enzim dan histologi lever menunjukkan toksisitas hepatitis akut. Karakteristik imunoalergi (demam, *rash*, *eosinophilia*) dan autoantibodi tidak ditemukan. Kebanyakan laporan kasus menyebutkan cedera ringan hingga sedang dan kebanyakan kasus dapat diselesaikan dengan penghentian obat. Mekanisme cedera mungkin karena kelainan metabolik karena tidak ditemukan adanya ciri-ciri imunoalergi (*National Institutes of Health*, 2018).

Kemungkinan gangguan lever yang dapat terjadi pada pasien tidak hanya karena penggunaan bisfosfonat, namun juga dapat dipengaruhi faktor lain misalnya, riwayat penyakit terdahulu, konsumsi alcohol, serta penggunaan obat-obat hepatotoksik. Berikut adalah obat-obat yang menurut data di LeverTox berkaitan dengan kasus cedera lever yang diakibatkan obat:

1. *Allopurinol*
2. *Amiodaron*
3. *Amoxiclav*
4. Anabolik steroid
5. Atorvastatin
6. *Azathioprine/6-Mercaptopurine*
7. *Busulfan*
8. *Carbamazepine*
24. *Infliximab*
25. Interferon alfa/Peginterferon
26. Interferon beta
27. *Isoniazid*
28. *Ketoconazole*
29. Metotreksat
30. Metildopa
31. *Minocycline*

- 
9. *Chlorpromazine*
 10. *Kontrasepsi*
 11. *Dantrolone*
 12. *Diclovenac*
 13. *Didanosine*
 14. *Disulfiram*
 15. *Efavirenz*
 16. *Erythromycin*
 17. *Floxuridine*
 18. *Flucloxacillin*
 19. *Flutamide*
 20. *Gold salts*
 21. *Halothane*
 22. *Hydralazine*
 23. *Ibuprofen*
 47. *Ticlopidine*
 48. *Valproat*
 49. *Amiodiaquine*
 50. *Azithromycin*
 51. *Chlorzoxazone*
 52. *Cyproterone*
 53. *Heparin*
 54. *Imatinib*
 32. *Nevirapine*
 33. *Nimesulide*
 34. *Nitrofurantoin*
 35. *Phenytoin*
 36. *Propylthiouracil*
 37. *Quinidine*
 38. *Pyrazinamide*
 39. *Rifampin*
 40. *Simvastatin*
 41. *Sulfametoksazol/Trimetoprim*
 42. *Sulfasalazin*
 43. *Sulfonamides*
 44. *Sulindac*
 45. *Telithromycin*
 46. *Thioguanine*
 55. *Irinotecan*
 56. *Levofloxacin/Ofloxacin*
 57. *Oxacillin*
 58. *Phenobarbital*
 59. *Stavudine*
 60. *Tamoxifen*
 61. *Terbinavine*

2.3.5 Osteonecrosis on the Jaw

ONJ pertama kali dilaporkan muncul pada pasien yang mengkonsumsi bisfosfonat pada tahun 2003. ONJ merupakan komplikasi yang destruktif dan menimbulkan rasa sakit serta mengakibatkan morbiditas secara signifikan. Patogenesis terjadinya ONJ pada pasien masih belum jelas (Suresh *et al.*, 2013). Pergantian tulang yang rendah dan infeksi serta adanya peran penting makrofag diduga memiliki keterlibatan dalam patogenesisnya (Pazianas, 2011). Selain itu berkurangnya angiogenesis juga diduga memiliki keterlibatan (Christodoulou *et al.*, 2009).

Risiko terjadinya ONJ sebanding dengan durasi dan dosis kumulatif bisfosfonat. Rute administrasi juga mempengaruhi potensi bisfosfonat dalam mengakibatkan ONJ. Lebih dari 95% kasus melaporkan kasus ONJ terjadi pada pasien dengan metastase tulang yang menerima bisfosfonat dalam jangka panjang, dosis tinggi, dengan rute intravena. ONJ pada pasien yang menerima dosis rendah untuk osteoporosis sangat jarang dengan estimasi kejadian kurang dari 1 : 100.000 (Suresh *et al.*, 2013).

2.3.6 Hipokalsemia

Bisfosfonat bekerja dengan menghambat osteoklas, oleh karena itu dapat menyebabkan hipokalsemia. Akan tetapi sebagian besar pasien tidak menjadi hipokalsemia karena kompensasi sekresi PTH, tetapi hipokalsemia atau osteomalasia yang sudah ada sebelumnya harus diobati sebelum pemberian bisfosfonat. Bisfosfonat intravena biasanya menyebabkan hipokalsemia sementara tetapi telah dilaporkan juga menyebabkan hipokalsemia simptomatik yang parah, terutama pada pasien dengan defisiensi vitamin D, hipomagnesemia, gangguan ginjal, atau hipoparatiroidisme pasca bedah. Oleh

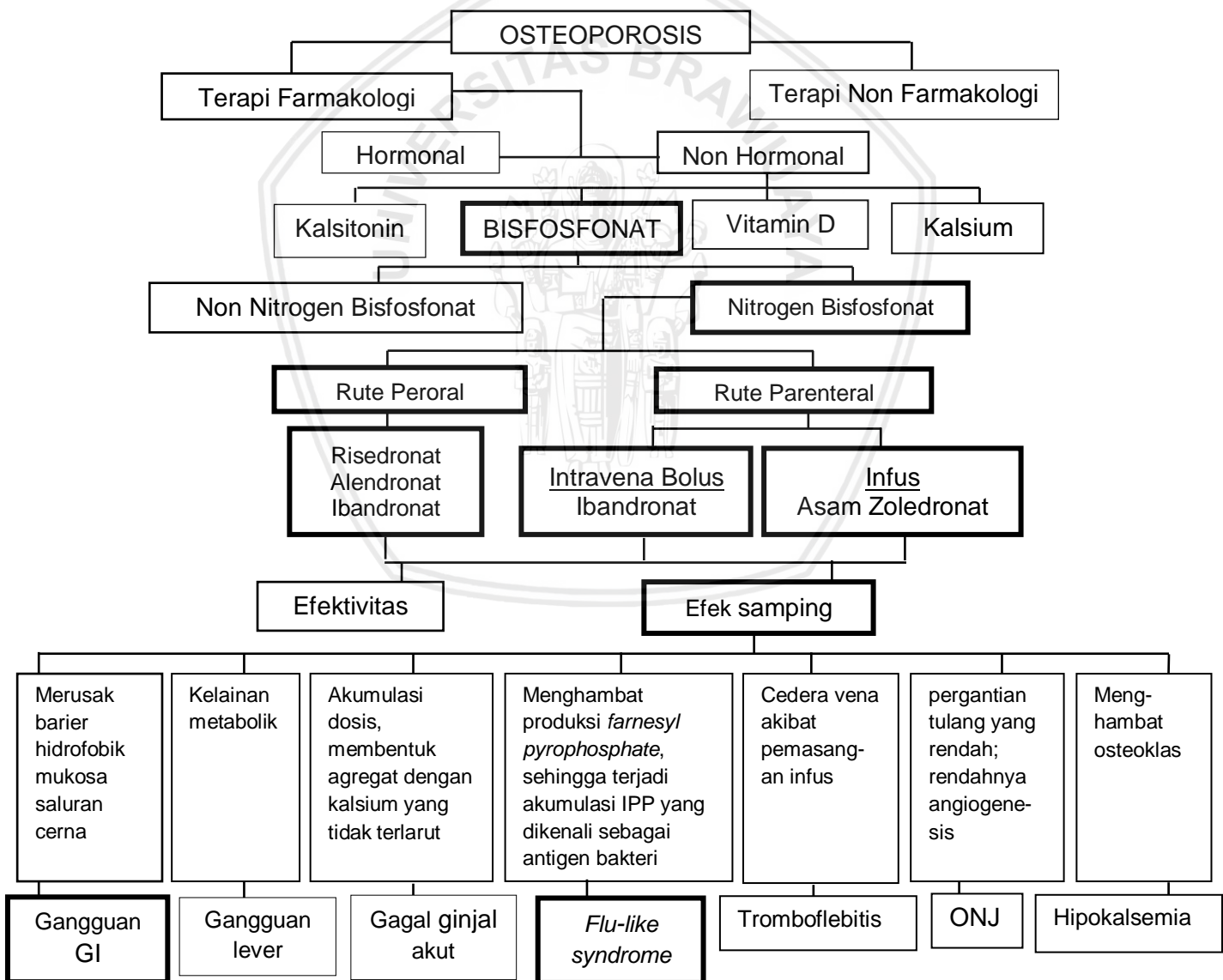
karena itu, bifsfonat intravena seharusnya hanya diberikan pada mereka yang penuh vitamin D (Suresh *et al.*, 2013).



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan:

: Variabel yang diteliti



Osteoporosis dapat disebabkan oleh berbagai faktor risiko, diantaranya yaitu usia, jenis kelamin, riwayat keluarga, riwayat reproduktif, indeks masa tubuh, asupan kalsium, asupan vitamin D, kafein, alkohol, latihan fisik, dan merokok. Terapi yang biasa digunakan untuk osteoporosis adalah obat-obat golongan bisfosfonat. Obat-obat ini meliputi alendronat, risedronat, ibandronat, dan asam zoledronat. Efek samping yang umum terjadi akibat penggunaan bisfosfonat oral yaitu gangguan pencernaan berupa mual, muntah, dispepsia, iritasi esofagus, duodenum, dan lambung, serta pada beberapa kasus terjadi gangguan kenaikan enzim lever.

Efek samping gangguan pada saluran pencernaan terjadi karena bisfosfonat dapat bersifat merusak mukosa saluran cerna, sehingga apabila asam lambung mengenai dinding lambung dapat menyebabkan iritasi. Sedangkan efeknya terhadap kenaikan enzim lever belum diketahui jelas mekanismenya. Sementara pada penggunaan bisfosfonat secara parenteral (intravena dan infus), efek samping yang umum terjadi adalah *flu-like syndrome* (demam, pusing, nyeri sendi, nyeri otot, vertigo, mual), kenaikan enzim lever, ONJ, hipokalsemia, serta kegagalan ginjal akut sementara. Kegagalan ginjal akut yang ditandai dengan kenaikan nilai serum kreatinin, terjadi dimungkinkan karena adanya akumulasi dosis dan pembentukan agregat dengan kalsium dalam darah yang tidak terlarut. Penelitian ini bermaksud untuk meneliti efek samping penggunaan bisfosfonat baik pada rute oral, intravena, maupun infus.

3.2 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan efek samping yang muncul pada pasien osteoporosis yang menggunakan terapi bisfosfonat rute oral, intravena, dan infus. Efek samping berupa gangguan saluran pencernaan banyak dialami oleh pengguna

bisfosfonat dengan rute oral, sedangkan bisfosfonat rute injeksi dan infus mengalami *flu-like syndrome*.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian observasional dengan analisis deskriptif kualitatif dengan menggunakan metode *cross sectional*. Rancangan deskriptif kualitatif untuk mendeskripsikan kejadian dalam suatu populasi tertentu dengan menguji kebenaran hipotesis penelitian. Pada penelitian ini diamati rute serta regimen dosis bisfosfonat yang diberikan pada pasien osteoporosis, dan frekuensi kejadian efek samping yang dialami selama terapi dengan memperhatikan faktor lain yang mungkin mempengaruhi seperti usia, obat lain yang digunakan, serta riwayat penyakit pasien. Data didapatkan melalui rekam medis dan proses wawancara terhadap pasien. Pengambilan data dilakukan pada saat pasien melakukan kontrol selama bulan Mei 2019 – Juni 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 yang didiagnosis osteoporosis dan menggunakan terapi bisfosfonat

4.2.2 Sampel

Teknik pengambilan sampel menggunakan *purposive sampling*. Subyek yang dipilih adalah subyek yang memenuhi kriteria inklusi. Pengambilan sampel

dilakukan pada periode Mei – Juni 2019 di Poliklinik Reumatologi RSUD Dr. Saiful Anwar (RSSA) Kota Malang.

a. Besar Sampel

Besar sampel dihitung menggunakan rumus yang dikemukakan Isaac Michael untuk mengetahui jumlah sampel dari populasi yang diketahui. Rumus yang dapat digunakan untuk menghitung besar sampel dengan metode *cross sectional* yaitu :

$$n = \frac{(Z \alpha)^2 P (1 - P)}{d^2}$$

Keterangan :

n : besar sampel minimum

Z α : interval kepercayaan. Biasanya ditentukan pada 1,96 atau 2,0 yang sesuai dengan derajat kebermaknaan 95%

P : Proporsi kelompok kasus, apabila tidak diketahui maka nilai P= 0,5

d : Penyimpangan terhadap populasi atau ketepatan yang diinginkan, yaitu 0,1.

Besar populasi pada penelitian ini tidak diketahui, sehingga digunakan proporsi 0,5. Maka besar sampel yang diperoleh :

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

$$n = 96,04 \approx 97 \text{ sampel}$$

Jadi, sampel minimum dalam penelitian ini adalah 97 sampel.

Kriteria inklusi :

1. Pasien yang bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*)
2. Pasien minimal berada pada usia dewasa (≥ 26 tahun (kriteria usia dewasa menurut WHO))
3. Pasien sedang menggunakan terapi bisfosfonat

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Reumatologi RSUD Dr. Saiful Anwar (RSSA) Kota Malang dengan waktu pelaksanaan Mei – Juni 2019.

4.4 Bahan dan Alat/ Instrumen Penelitian

4.4.1 Alat Pengolahan Data

Pada penelitian ini digunakan *Microsoft Excel* yang merupakan aplikasi pengolah angka, yang dalam penelitian ini digunakan sebagai alat bantu dalam pembuatan grafik, pembuatan tabulasi frekuensi, dan lain-lain.

4.4.2 Rekam Medis

Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis yang memuat catatan serta dokumen mengenai identitas, pemeriksaan, pengobatan, tindakan, serta pelayanan lain yang diberikan kepada pasien

4.4.3 Kuesioner

Penelitian ini menggunakan data primer berupa kuesioner yang berisi pertanyaan yang akan digunakan oleh peneliti untuk memperoleh data dari pasien secara langsung.

4.4.4 Algoritme NARANJO

Algoritme Naranjo digunakan peneliti untuk membantu peneliti dalam menilai gejala yang dialami oleh pasien merupakan akibat efek samping obat atau bukan. Pada algoritme Naranjo terdapat skala probabilitas yang

menentukan suatu gejala dipastikan merupakan efek samping obat atau hanya berupa kemungkinan.

Tabel 4.1 Algoritme Naranjo

No	Pertanyaan	Ya	Tidak	Tidak tahu
1.	Apakah ada laporan penelitian sebelumnya tentang reaksi ini?	1	0	0
2.	Apakah reaksi muncul setelah obat yang dicurigai diberikan?	2	-1	0
3.	Apakah reaksi ini berkurang saat obat dihentikan atau antagonis obat yang spesifik diberikan?	1	0	0
4.	Apakah reaksi muncul kembali saat obat digunakan kembali?	2	-1	0
5.	Apakah ada penyebab alternatif (selain obat) yang dapat menyebabkan reaksi ini?	-1	1	0
6.	Apakah reaksi muncul kembali saat diberikan placebo?	-1	2	0
7.	Apakah obat terdeteksi dalam darah (atau cairan lain) dalam konsentrasi yang diketahui toksik?	1	0	0
8.	Apakah reaksi lebih berat saat dosis diturunkan?	1	0	0
9.	Apakah pasien mempunyai reaksi yang mirip pada obat yang sama atau mirip pada pemaparan sebelumnya?	1	0	0
10.	Apakah reaksi dikonfirmasi dengan suatu bukti obyektif?	1	0	0
Total =				

Tabel 4.2 Skala Probabilitas NARANJO

Total Skor	Kategori
9+	Sangat mungkin/ <i>Highly probable</i>
5-8	Mungkin/ <i>Probable</i>
1-4	Cukup mungkin/ <i>Possible</i>
0	Ragu-ragu/ <i>Doubtful</i>

4.5 Definisi Operasional

Tabel 4.3 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat ukur	Skala	Hasil Ukur
1.	Pasien	Pasien merupakan pasien rawat jalan yang didiagnosis osteoporosis mendapatkan terapi bisfosfonat, serta bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani <i>informed consent</i> .	Rekam medis	Nominal	Nama, tanggal lahir, alamat, nomor rekam medis, nomor telepon
2.	Usia	Usia yang dipilih dari penelitian ini yaitu pasien yang berusia ≥ 26 tahun,	Kuesioner	Nominal	≥ 26 tahun

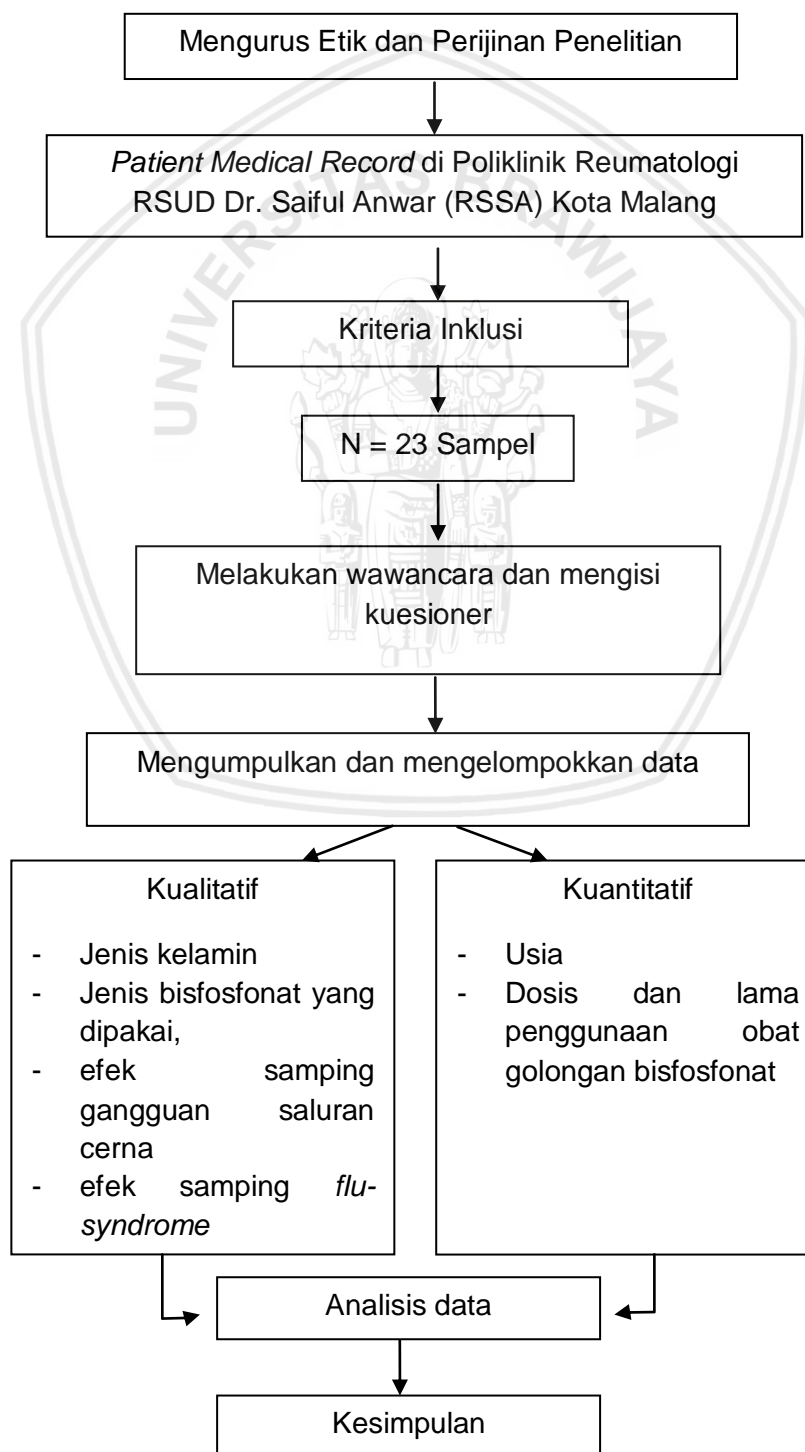
		yang mana menurut WHO sudah memasuki usia dewasa			
3.	Jenis Bisfosfonat	Jenis Bisfosfonat pada penelitian ini adalah Bisfosfonat Non-Nitrogen	Rekam Medis	Nominal	Risedronat, Ibandronat, Alendronat, Asam Zoledronat
4.	Dosis	Dosis yang dimaksud dalam penelitian ini merupakan dosis harian atau dosis sekali <i>intake</i>	Rekam Medis	Nominal	mg/minggu mg/bulan mg/tahun
5.	Rute pemberian	Rute pemberian yang dimaksud adalah rute pemberian bisfosfonat baik melalui rute oral, IV, maupun infus	Rekam medis	Nominal	Oral Intravena Infus

6.	Lama terapi/ durasi	Jangka waktu penggunaan obat yang dihitung mulai dari awal menggunakan bisfosfonat.	Rekam medis	Nominal	Bulan / tahun
7.	Efek samping	Efek samping merupakan respon yang tidak diharapkan pada penggunaan obat dosis normal.	-	-	
.	- Gangguan saluran cerna	Gejala yang diamati dalam penelitian ini yaitu mual, muntah, nyeri perut	Kuesioner	nominal	mual, muntah, nyeri perut
	- <i>Flu-like syndrome</i>	Gejala yang diamati yaitu berupa demam, sakit kepala, <i>myalgia</i> , <i>athralgia</i> . Pada umumnya terjadi antara 1 – 3 hari khususnya setelah	Kuesioner	nominal	demam, sakit kepala, <i>myalgia</i> , <i>athralgia</i>

		pemberian infus pertama.			
--	--	--------------------------	--	--	--

4.6 Prosedur Penelitian / Pengumpulan Data

4.6.1 Prosedur Penelitian



4.6.2 Pengumpulan Data

Pengumpulan data yang dilakukan dalam penelitian ini adalah secara observasional dengan melihat data primer yang didapatkan dari rekam medis dan wawancara dengan pasien. Data yang didapatkan dari wawancara antara lain identitas pasien, penyakit penyerta, keluhan terkait efek samping obat, serta cara penggunaan bisfosfonat. Data yang diambil dari rekam medis yaitu diagnosis penyakit, dosis bisfosfonat, serta lama terapi.

4.7 Analisis Data

Pada penelitian ini data dianalisis dengan bantuan *Microsoft Excel 2007* untuk membantu dalam pembuatan tabulasi distribusi frekuensi usia, jenis kelamin, jumlah bisfosfonat yang digunakan berdasarkan jenis, serta jumlah kejadian efek samping pada sampel penelitian.

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Demografi Pasien

Penelitian efek samping penggunaan obat golongan bisfosfonat pada pasien osteoporosis dilakukan terhadap pasien rawat jalan di Poliklinik Reumatologi RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang. Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh Tim Komisi Etik Penelitian RSUD Dr. Saiful Anwar dengan nomor surat 400/082/K.3/302/2019. Penelitian dimulai dari tanggal 29 Mei sampai dengan 29 Juni 2019 setiap hari Rabu dan Jumat. Jumlah total sampel yang didapat adalah sebanyak 23 pasien osteoporosis yang memenuhi kriteria inklusi. Peneliti melakukan wawancara terhadap pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi dan yang bersedia secara sukarela menjadi subjek penelitian yang ditandai dengan menandatangani lembar persetujuan.

Dari 23 subjek penelitian tersebut, hampir semuanya merupakan pasien dengan jenis kelamin perempuan dengan rentang usia 50 – 91 tahun, yang mana sebanyak 13,6% adalah pasien pada usia produktif, dan sisanya adalah pasien di usia yang sudah tidak produktif atau lanjut usia. Hampir seluruh subjek merupakan wanita yang telah mengalami menopause. Gambaran lebih jelas mengenai demografi pasien dalam penelitian ini dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 5.1 Distribusi Subjek Penelitian berdasarkan Usia

No.	Usia	Frekuensi	Persentase
1.	50-56	3	13,0%
2.	57-63	4	17,4%
3.	64-70	5	21,7%
4.	71-77	7	30,4%
5.	78-84	2	8,7%
6.	85-91	2	8,7%
TOTAL		23	100%

Perhitungan Distribusi Frekuensi Usia

Nilai tertinggi = 87

Nilai terendah = 50

Range (Nilai tertinggi – nilai terendah) = 37 (R)

Banyak kelas (k) = $1 + 3,3 \times \log (n)$
 = $1 + 3,3 \times \log (23)$
 = $5,5 \approx 6$

Panjang kelas = R / k
 = $37 / 6 = 6,2$

Tabel 5.2 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin

No.	Jenis Kelamin	Jumlah	Persentase
1.	Perempuan	22	95,7%
2.	Laki-laki	1	4,3%
Total		23	100%

5.2 Profil Penggunaan Obat Golongan Bisfosfonat Pada Pasien

Osteoporosis

Subjek penelitian pada penelitian ini menerima jenis bisfosfonat yang berbeda-beda. Jenis bisfosfonat yang digunakan diantaranya adalah Risedronat, Ibandronat, dan Asam Zoledronat. Sebagian besar subjek dalam penelitian ini menerima bisfosfonat oral berupa Risedronat 35 mg yaitu sebanyak 17 subjek. Sementara itu, subjek yang menerima bisfosfonat injeksi intravena bolus Ibandronat sebanyak 4 subjek, dan sebanyak 2 subjek menerima bisfosfonat infus, Asam Zoledronat.

Tabel 5.3 Distribusi Pola Penggunaan Bisfosfonat

No	Jenis Bisfosfonat	Dosis	Jumlah	Persentase
Oral				
1.	Risedronat	35 mg / minggu	17	77,3%
2.	Ibandronat	150 mg / bulan	0	0%
Injeksi IV Bolus				
3.	Ibandronat	3 mg / 3 bulan	4	17,4%
Infus				
4.	Asam Zoledronat	5 mg / tahun	2	9,1%

5.3 Profil Kesesuaian Cara Mengkonsumsi Bisfosfonat Oral Pada Pasien

Osteoporosis

Pada penelitian ini juga ditelusuri cara pasien mengkonsumsi bisfosfonat oral yang selama ini. Terdapat tiga pertanyaan yang ditanyakan kepada pasien. Berikut adalah hasil yang didapatkan:

Tabel 5.4 Persentase “Benar” dan “Salah” Pada Setiap Poin Cara Mengonsumsi Bisfosfonat Oral

No.	Cara mengonsumsi Bisfosfonat Oral Subjek	Benar	%	Salah	%	Total
1.	Meminum saat perut kosong (30-40 menit sebelum sarapan)	9	53%	8	47%	17
2.	Meminum dengan segelas air	13	76%	4	24%	17
3.	Tetap berdiri/duduk tegak selama 30 menit setelah minum obat	6	35%	11	65%	17

5.4 Gambaran Cara Pemberian Bisfosfonat Dengan Rute IV Bolus

Pemberian bisfosfonat dengan rute IV Bolus dilakukan oleh perawat di RSUD Dr. Saiful Anwar. Bisfosfonat IV yang diberikan yaitu Ibandronat. Penginjeksian dilakukan menggunakan *wing needle* dengan ukuran yang disesuaikan dengan umur pasien, selama 15-30 detik.

5.5 Gambaran Cara Pemberian Bisfosfonat Dengan Rute Infus Drip

Pemberian bisfosfonat dengan rute IV infus dilakukan oleh tenaga kesehatan di RSUD Dr. Saiful Anwar. Dari hasil wawancara terhadap petugas kesehatan diketahui bahwa Bisfosfonat infus yang diberikan yaitu Asam Zoledronat dengan cara pemberian melalui jalur intravena dengan waktu infus tidak kurang dari 15 menit dengan laju infus pada 5 menit pertama 10 tetes/menit; 10 menit berikutnya 15 tetes/ menit; dilanjutkan 33 tetes/menit hingga obat habis. Aclasta (Asam Zoledronat) tersedia pada botol plastik berisi

dosis 5 mg dalam 100 ml larutan siap pakai. Cara pemberian ini sesuai dengan SOP Prosedur tetap infus Aclasta di RSUD Dr. Saiful Anwar.

5.4 Pola Kejadian Efek Samping Obat

Dari 23 pasien yang menjadi subjek penelitian, hanya ada 9 pasien yang mengalami efek samping akibat penggunaan bisfosfonat. Berikut merupakan tabel efek samping bisfosfonat pada masing-masing obat.

Tabel 5.5 Jumlah Kejadian Efek Samping Berdasarkan Jenis Bisfosfonat

No.	Nama Obat	Dosis	Gejala Efek Samping	Jumlah Kejadian	Persentase
Oral					
1.	Risedronat	35 mg / minggu	mual	2	8,7%
			muntah	0	0%
			nyeri perut	4	17,4%
			nyeri otot	0	0%
			nyeri sendi	0	0%
			demam	0	0%
			sakit kepala	0	0%
		TOTAL		6	
IV Bolus					
2.	Bonviva® (Ibandronat)	3 mg / 3 bulan	mual	0	0%
			muntah	0	0%
			nyeri perut	0	0%
			nyeri otot	0	0%
			nyeri sendi	0	0%
			demam	1	4,3%
			sakit kepala	0	0%
		TOTAL		1	
Infus					
3.	Aclasta® (Asam Zoledronat)	5 mg / tahun	mual	0	0%
			muntah	0	0%
			nyeri perut	0	0%
			nyeri otot	0	0%
			nyeri tulang	2	8,7%
			nyeri sendi	0	0%
			demam	0	0%
			sakit kepala	0	0%
		TOTAL		2	

5.5 Skor NARANJO Pada Setiap Efek Samping Yang Muncul

Penelitian ini menggunakan algoritme NARANJO sebagai alat bantu untuk mengetahui kemungkinan gejala yang dikeluhkan pasien merupakan benar-benar efek samping obat. Terdapat 9 pasien yang mengalami efek samping dan diukur menggunakan Algoritme NARANJO. Berikut merupakan skor NARANJO masing-masing gejala:

Tabel 5.6 Data Skor NARANJO Pada Setiap Efek Samping

No.	Gejala ES	Skor NARANJO	Kategori	n (Jumlah)
1.	Mual	6	<i>Probable</i> (Skor 5-8)	1
		8	<i>Probable</i> (Skor 5-8)	1
2.	Nyeri Perut	6	<i>Probable</i> (Skor 5-8)	1
		7	<i>Probable</i> (Skor 5-8)	3
3.	Nyeri Tulang	2	<i>Possible</i> (Skor 1-4)	1
		4	<i>Possible</i> (Skor 1-4)	1
4.	Demam	4	<i>Possible</i> (Skor 1-4)	1
TOTAL				9

5.5 Pola Konsumsi Kalsium dan Vitamin D

Pada penelitian ini diamati pula pola penggunaan suplemen kalsium dan vitamin D pada pasien osteoporosis. Berikut merupakan pola konsumsi kalsium dan Vitamin D dari 23 pasien yang menjadi subjek penelitian di RSUD Dr. Saiful Anwar

Tabel 5.7 Distribusi Konsumsi Kalsium Dan Vitamin D

No	Suplemen	Jumlah	Persentase
1.	Kalsium saja	14	60,9%
2.	Vitamin D saja	0	0%
3.	Kalsium & Vit D	3	13,0%
4.	Tidak keduanya	6	26,1%
Total		23	100%



BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan hasil penelitian

6.1.1 Demografi Pasien

Sampel dari penelitian ini sejumlah 23 pasien penderita osteoporosis, yang mana hampir seluruh sampel adalah pasien perempuan, hanya terdapat 1 pasien dengan jenis kelamin laki-laki. Melihat hal ini maka sesuai dengan data prevalensi osteoporosis yang mengatakan bahwa jumlah penderita dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan dengan penderita jenis kelamin laki-laki. Perempuan lebih berisiko mengalami osteoporosis. Perempuan memiliki jaringan tulang lebih sedikit dan mengalami pelepasan tulang lebih cepat dibandingkan laki-laki dikarenakan perubahan yang terjadi pada saat menopause (*National Institute of Health, 2015*). Penurunan fungsi ovarium secara tiba-tiba turut mengakibatkan penurunan sekresi 17β -estradiol yang menyebabkan peningkatan sekresi sitokin yang mengaktifkan osteoklas, termasuk RANKL, interleukin(IL)- 1β , interleukin(IL) 6, dan *tumor necrosis factor* (TNF) α . Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan resorpsi tulang yang kemudian mengarahkan pada pelepasan tulang dan kerusakan mikroarsitektur tulang (*Szule dan Bouxsein, 2011*).

Pasien osteoporosis yang menjadi subjek dalam penelitian ini seluruhnya merupakan pasien usia > 40 tahun. Fenomena ini merupakan hal yang wajar

dikarenakan sesuai dengan teori bahwa kepadatan tulang akan mulai menurun di usia 40-an dan akan terus menurun seiring dengan bertambahnya usia. Oleh karena itu, risiko patah tulang akibat osteoporosis juga meningkat.

6.1.2 Gambaran Bisfosfonat Yang Digunakan di RSUD Dr. Saiful Anwar

Kota Malang

Terdapat beberapa macam bisfosfonat yang dipakai sebagai terapi osteoporosis di RSUD Dr. Saiful Anwar, diantaranya yaitu bisfosfonat dengan sediaan oral yakni Risedronat dan Ibandronat, bisfosfonat dengan sediaan intravena bolus berupa Ibandronat, dan bisfosfonat infus yaitu Asam Zoledronat. Sebagian besar sampel penelitian mendapatkan terapi bisfosfonat oral Risedronat 35 mg, sebanyak 17 orang yang mana seluruhnya merupakan pasien di Poliklinik Reumatologi. Sedangkan bisfosfonat injeksi dan infus digunakan oleh pasien-pasien di Paviliun. Pada penelitian ini diketahui bahwa jenis bisfosfonat yang digunakan di RSUD Dr. Saiful Anwar merupakan Nitrogen-Bisfosfonat, yaitu bisfosfonat yang mengandung gugus nitrogen. Diketahui bahwa Nitrogen-Bisfosfonat dapat menghambat resorpsi tulang 100 – 10.000 kali lebih baik dibandingkan dengan Non-Nitrogen-Bisfosfonat (Kennel, 2009).

6.1.3 Efek Samping Bisfosfonat

Efek samping obat golongan Bisfosfonat yang diamati pada penelitian ini mencakup gangguan saluran pencernaan atas, yaitu gejala mual, muntah, dan nyeri perut, dan gejala *flu-like syndrome*, yaitu gejala demam, sakit kepala, nyeri otot, nyeri tulang, dan nyeri sendi. Dari 23 subjek yang diteliti, tidak semua gejala dialami oleh subjek. Pada gejala gangguan saluran pencernaan atas, diketahui bahwa yang muncul hanyalah gejala mual, sebanyak 2 kejadian dan nyeri perut sebanyak 4 kejadian. Untuk memastikan bahwa gejala yang dialami oleh subjek

adalah benar-benar merupakan akibat efek samping obat, maka peneliti menggunakan algoritme NARANJO sebagai alat bantu.

Dari dua kejadian efek samping mual yang ditemukan pada pasien subjek di penelitian ini, diketahui skor NARANJO masing-masing adalah 6 dan 8. Rentang skor 5-8, menurut skala probabilitas NARANJO termasuk dalam kategori “mungkin/*probable*”. Sedangkan pada kejadian nyeri perut, total skor NARANJO-nya yaitu sebanyak 3 kejadian dengan skor 7 dan sebanyak 1 kejadian dengan skor 6. Skor-skor tersebut masuk dalam rentang 5-8 (mungkin/*probable*). Dari hasil analisa dengan algoritme NARANJO tersebut maka dapat disimpulkan bahwa kemungkinan gejala tersebut adalah benar merupakan efek samping obat. Seluruh kejadian ini hanya dialami oleh pasien yang mengonsumsi bisfosfonat dengan rute oral. Terjadi demikian dikarenakan memang penggunaan bisfosfonat dengan rute oral melalui sistem pencernaan, sedangkan bisfosfonat dengan penggunaan rute intravena baik bolus maupun infus, tidak melalui saluran pencernaan.

Pada penelitian sebelumnya, dari 75.593 wanita yang menggunakan setidaknya satu bisfosfonat oral dengan rata-rata (SD) usia 64 (8) tahun, sebanyak 21.142 (28%) pasien mengalami setidaknya satu kejadian GI selama masa *follow-up*. Pada penelitian tersebut juga dikemukakan hanya 41% pasien yang bersedia melanjutkan terapi osteoporosis (Siris *et al.*, 2016). Pada penelitian ini, apabila dijumlahkan maka terdapat 6 pasien (35,3%) (dari 17 pasien yang menggunakan bisfosfonat oral) mengalami keluhan gangguan pada gastrointestinal setelah penggunaan bisfosfonat oral.

Oleh karena efek samping berupa gangguan pada saluran pencernaan hanya ditemukan pada pasien yang mendapatkan bisfosfonat dengan rute oral, maka sesuai dengan teori bahwa diduga bisfosfonat merusak barrier pelindung, mukosa hidrofobik pada saluran GI yang menghalangi asam lambung mencapai lapisan epitel. Lapisan fosfolipid melapisi sisi luminal saluran pencernaan dan memiliki muatan positif dan negatif (bersifat zwitterionik). Jajaran zwitterionik dari fosfolipid ini membentuk barrier proteksi yang bersifat hidrofobik diantara lapisan epitel dan lingkungan asam di lumen saluran pencernaan (Steber, 2015).

Ketika molekul dengan H^+ melakukan kontak dengan fosfolipid bilayer, molekul hidrogen tersebut tidak dapat menembus lapisan tersebut, memberikan lingkungan hidrofobik. Dengan kata lain, lapisan tersebut mencegah asam lambung mencapai lapisan epitelium. Bisfosfonat bertindak sebagai iritan topikal pada saluran pencernaan. Baik bisfosfonat maupun fosfatidilkolin memiliki ukuran dan struktur molekul yang mirip, dengan gugus fosfat bermuatan negatif dan gugus nitrogen bermuatan positif yang dihubungkan dengan 2 rantai karbon. Kemiripan komposisi molekular dari bisfosfonat dan fosfolipid zwitterionik ini menciptakan ikatan kompetitif pada lapisan mukosa. Ketika bisfosfonat yang terikat, maka hal ini menghalangi fosfatidilkolin atau fosfolipid lain untuk terikat dan menghalangi terbentuknya barrier hidrofobik yang melindungi lapisan epitel dari asam lambung (Steber, 2015).

Kejadian efek samping berupa gangguan saluran pencernaan yang mana dialami oleh pasien yang menggunakan bisfosfonat oral ini diduga juga dipengaruhi oleh cara mengkonsumsi bisfosfonat oral yang kurang tepat. Diketahui dari data penelitian ini bahwa hanya 35% dari populasi penelitian yang telah mengkonsumsi bisfosfonat oral dengan benar, sedangkan 65% sisanya

belum benar. Mengonsumsi bisfosfonat oral yang benar adalah dengan cara meminum bisfosfonat pada pagi hari saat perut kosong (30 menit sebelum sarapan), meminum dengan segelas air putih, 3 tetap diam berdiri atau duduk tegak selama 30 menit setelah mengonsumsi obat (Dipiro, 2015). Kebanyakan pasien tidak melakukan poin ke-3, yaitu diam selama 30 menit setelah meminum obat, sebanyak 11 subjek (65%). Hal ini memungkinkan bisfosfonat untuk menempel pada lapisan mukosa lambung kemudian menyebabkan rasa tidak nyaman di perut akibat asam lambung yang mengiritasi lapisan epitel.

Pada pasien yang menggunakan bisfosfonat dengan rute parenteral (bolus dan infus), efek samping yang teramati pada penelitian nyeri tulang (linu-linu) dan demam. Menurut wawancara dengan pasien yang mengalami demam, pasien mengalami gejala yang mirip dialami pada saat pasien akan mengalami flu. Gejala ini juga dianalisa menggunakan algoritme NARANJO, dan menurut skala probabilitas termasuk pada kategori *Possible*/mungkin. Sebanyak 2 kejadian efek samping nyeri tulang dialami pasien, dengan total skor NARANJO masing-masing 2 dan 4. Menurut skala probabilitas NARANJO, rentang total skor 1-4 termasuk dalam kategori cukup "mungkin/*possible*". Sedangkan gejala demam hanya ditemukan 1 kejadian, dengan total skor NARANJO: 4. Skor ini juga termasuk dalam kategori "mungkin/*possible*" menurut skala probabilitas NARANJO. Gejala nyeri tulang tersebut di atas muncul hanya pada penggunaan bisfosfonat dengan rute infus, Asam Zoledronat, sedangkan gejala berupa demam muncul pada penggunaan bisfosfonat IV bolus (ibandronat).

Nyeri tulang dan demam (efek samping yang teramati pada penelitian ini), menurut teori merupakan salah satu gejala dari *flu-like syndrome*. Gejala ini merupakan reaksi fase akut yang hanya terjadi sementara waktu, biasanya 24-72

jam. Menurut Kennel (2009), reaksi ini merupakan reaksi idiosinkratis atau keanehan yang diduga merefleksikan aktivasi sel $\gamma\delta$ T.

Mekanisme terjadinya respon ini berhubungan dengan pelepasan TNF α dan IL6. Bisfosfonat yang mengandung gugus nitrogen diketahui dapat menghambat *farnesyl pyrophosphatase* sintase (FPP) pada jalur mevalonat. Hambatan ini mengakibatkan akumulasi intermediet metabolik termasuk *isopentenil pirfosfatase* (IPP). IPP merupakan aktivator yang potensial untuk sel $\gamma\delta$ T, selain itu bisfosfonat diketahui dapat mengaktifasi sel ini (Hewwit, dkk. 2005). Sel $\gamma\delta$ T berperan sebagai suatu sub bagian dari limfosit T yang mengisi <5% populasi limfosit perifer. Sel $\gamma\delta$ T mengekspresikan bermacam-macam molekul aktivasi dan inhibitori serta mensekresikan beberapa sitokin yang memiliki peran penting dalam pathogenesis berbagai penyakit. Pada suatu studi menunjukkan bahwa sel $\gamma\delta$ T dapat memiliki fenotip inflamatori dan anti-inflamatori serta memodulasi patogenesis suatu penyakit (Lal *et al.*, 2014). Hal ini mungkin menjelaskan bagaimana aktivasi sel $\gamma\delta$ T memicu timbulnya efek samping ini. Bagaimanapun, mekanisme timbulnya efek samping *flu-like syndrome* masih belum jelas dan dianggap sebagai suatu anomali.

Pada penelitian ini diketahui terdapat satu pasien dengan riwayat kanker payudara menerima bisfosfonat injeksi berupa Asam Zoledronat. Pasien tersebut mengalami nyeri tulang dan terjadi cukup lama selama beberapa bulan. Meskipun kejadian ini sangat berbeda dengan gejala *flu-like syndrome* yang menurut teori hanya terjadi dalam rentang waktu 24-72 jam, akan tetapi hal ini sesuai dengan peringatan yang dikeluarkan oleh FDA pada tahun 2008 yang mengatakan bahwa terdapat kemungkinan timbulnya nyeri tulang, sendi dan/atau otot (muskuloskeletal) pada pasien yang menggunakan bisfosfonat.

Nyeri muskuloskeletal yang parah ini dapat terjadi selama sehari-hari, berbulan-bulan atau bertahun-tahun setelah memulai terapi bisfosfonat (Papapetrou, 2009). Dasar patologis dari nyeri yang berhubungan dengan reaksi tidak diinginkan dari bisfosfonat masih belum jelas pada banyak kasus. Beberapa kasus sinovitis-terkait bisfosfonat juga dilaporkan. Suatu kasus poliartritis dan myalgia juga dilaporkan terjadi 12 jam setelah konsumsi alendronat 70 mg. Defisiensi vitamin D yang sudah umum terjadi pada usia lanjut dengan osteoporosis serta ketidakpatuhan mengkonsumsi suplemen vitamin D dan kalsium dapat mengakibatkan pada osteomalasia klinis dengan nyeri muskuloskeletal parah pada punggung (*lower back*), pelvis, kaki bagian atas dan tulang rusuk.

Sebuah hipotesis mekanisme terjadinya nyeri tulang yang berkaitan dengan terapi bisfosfonat mungkin dijelaskan sebagai berikut: pada beberapa kasus hiperparatiroidisme sekunder yang diinduksi bisfosfonat, mungkin terjadi pengurangan pergantian tulang yang lebih kecil yang disebabkan oleh bisfosfonat karena efek antagonis dari PTH yang tinggi. Pada kasus nyeri tulang ini, proses pergantian tulang terjadi lebih tinggi dari yang diharapkan, dengan terapi bisfosfonat tanpa diantagonis oleh PTH yang tinggi dapat menyebabkan penyerapan bisfosfonat oleh tulang yang relatif lebih tinggi dan membuat konsentrasi obat lebih tinggi dalam lingkungan mikro tulang (Papapetrou, 2009).

Hal ini pada gilirannya dapat menghasilkan produksi interleukin-6 yang diinduksi bisfosfonat yang relatif terlokalisasi dan sitokin proinflamasi lainnya, sementara itu reaksi inflamasi terbatas pada tulang. Di sisi lain, PTH yang tinggi pada hiperparatiroidisme sekunder diketahui menyebabkan peningkatan level interleukin-6 dan dengan demikian konsentrasi bisfosfonat yang lebih tinggi

dalam tulang, dan PTH yang tinggi dapat memiliki efek sinergis dalam meningkatkan produksi interleukin-6 (Papapetoru, 2009).

Meskipun demikian, tidak menutup kemungkinan bahwa nyeri tulang yang dialami oleh pasien tersebut dipengaruhi oleh riwayat kanker payudara yang pernah diderita. Metastase kanker ke tulang bisa saja terjadi. Oleh karena itu, mungkin perlu pemeriksaan lanjutan untuk memastikan adanya metastase atau tidak.

Pada penelitian ini hampir seluruh pasien mengonsumsi suplemen kalsium dan/atau vitamin D yang didapatkan dari resep dokter. Asupan kalsium dan vitamin D dinilai penting untuk pasien osteoporosis berkaitan dengan pembentukan tulang dan integritas tulang. Disamping manfaat asupan suplemen kalsium bagi penderita osteoporosis, kalsium juga dapat berinteraksi dengan bisfosfonat dengan rute oral dengan mempengaruhi absorpsi obat dalam saluran pencernaan. Oleh karena itu, waktu pemberian suplemen ini seharusnya diberi jarak dengan waktu pemberian bisfosfonat (Rizoli *et al.*, 2011).

Selain suplemen tersebut, pasien diresepkan pula obat lain sesuai dengan penyakit penyerta pasien. Kebanyakan pasien mendapatkan terapi analgesik berupa *NSAIDs*, selain itu, obat golongan PPI (*Proton Pump Inhibitor*) juga banyak diresepkan. Penggunaan bersamaan bisfosfonat dengan obat lain dapat memicu timbulnya efek samping yang tidak hanya disebabkan oleh bisfosfonat, tetapi juga dipengaruhi obat lain. Obat-obat lain yang dikonsumsi pasien dapat dilihat pada Lampiran 10.

Pemberian bisfosfonat oral bersamaan dengan obat oral lain yang dapat menekan asam lambung atau obat lain yang mengandung kation divalen juga

dapat mempengaruhi absorpsi bisfosfonat oral. Tidak hanya mempengaruhi absorpsi bisfosfonat, obat-obat yang bersifat mengiritasi mukosa lambung juga memerlukan perhatian dalam penggunaannya dengan bisfosfonat. Penggunaan bersamaan dengan obat golongan *NSAIDs* dapat meningkatkan risiko efek samping pada gangguan saluran pencernaan (Rizoli *et al.*, 2011).

Suatu gejala efek samping obat tidak selalu dialami oleh seluruh subjek, meskipun cara mengkonsumsi bisfosfonat telah benar. Efek samping berupa gangguan saluran pencernaan hanya dialami oleh pasien yang menggunakan bisfosfonat dengan rute pemberian oral. Sedangkan gejala *flu-like syndrome* hanya dialami oleh pasien yang menggunakan bisfosfonat dengan rute pemberian parenteral (infus). Perbedaan efek samping obat yang dialami pasien dapat disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya adalah usia, obat, penyakit penyerta, dan genetik. Pada pasien geriatrik metabolisme tubuhnya tidak sama dibandingkan dengan pasien dewasa, kondisi metabolismenya telah mengalami penurunan disebabkan oleh penurunan fungsi organ sebesar 30-40%. Faktor obat, yaitu sifat dan potensi obat untuk menimbulkan efek samping seperti pemilihan obat, jangka waktu penggunaan obat, dan adanya interaksi antar obat. Masing-masing obat memiliki mekanisme dan tempat kerja yang berbeda-beda sehingga dapat menimbulkan efek samping yang berbeda (Putra dkk., 2017).

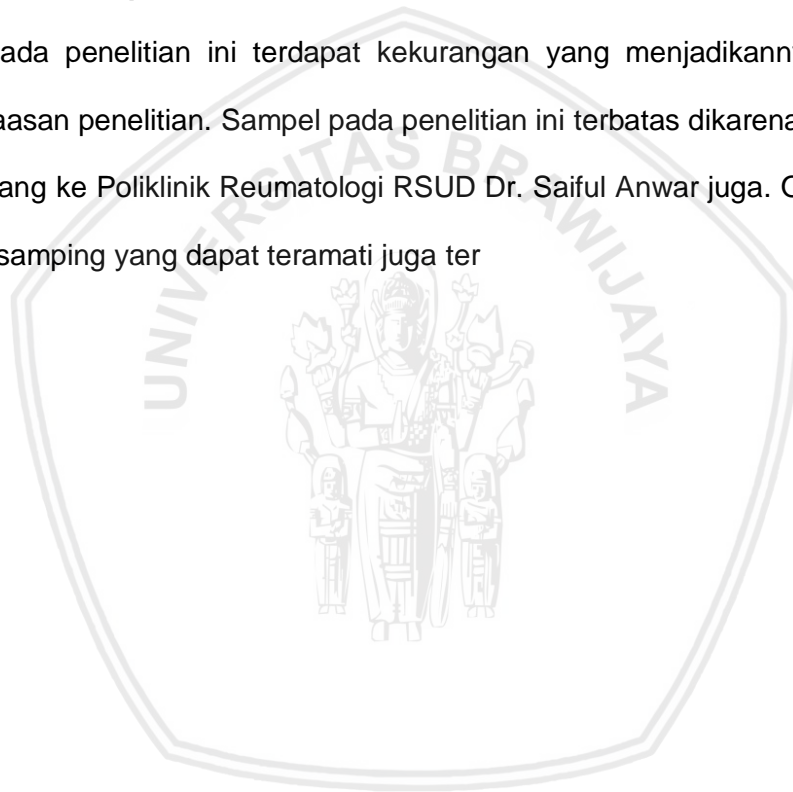
6.2 Implikasi terhadap bidang kefarmasian

Monitoring efek samping obat merupakan salah satu tugas seorang farmasis. Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan dapat membantu seorang farmasis dalam menjalankan perannya yaitu memonitoring efek samping yang mungkin dapat muncul pada penggunaan suatu obat, pada penelitian ini terkait dengan penggunaan obat golongan bisfosfonat pada pasien osteoporosis.

Pemilihan jenis terapi obat salah satunya dapat didasari dengan kenyamanan pasien, dengan adanya penelitian ini diharapkan juga dapat membantu farmasis dalam memilihkan terapi yang sesuai dengan pasien. Selain itu, beberapa keterbatasan yang ada pada penelitian ini dapat menjadi bahan penelitian selanjutnya.

6.3 Keterbatasan penelitian

Pada penelitian ini terdapat kekurangan yang menjadikannya sebagai keterbatasan penelitian. Sampel pada penelitian ini terbatas dikarenakan pasien yang datang ke Poliklinik Reumatologi RSUD Dr. Saiful Anwar juga. Oleh karena itu, efek samping yang dapat teramati juga ter



BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Efek samping berupa gangguan saluran pencernaan muncul pada 26,1% pasien yang menggunakan bisfosfonat rute oral.
2. Efek samping berupa *flu-like syndrome* muncul pada 4,3% pasien yang menggunakan bisfosfonat rute injeksi intravena bolus.
3. Efek samping berupa *flu-like syndrome* muncul pada 8,7% pasien yang menggunakan bisfosfonat rute infus.

7.2 Saran

Pada penelitian ini hanya didapatkan efek samping berupa gangguan saluran pencernaan dan *flu-like syndrome*. Oleh karena itu, peneliti menyarankan untuk meneliti efek samping bisfosfonat yang lain, seperti gangguan lever, yang dapat dilihat melalui nilai SGOT/SGPT, dan gangguan ginjal, yang dapat dilihat dari nilai serum kreatinin pada penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Adler, R.A. 2010. Osteoporosis Pathophysiology and Clinical Management. 2nd edition. New York: Human Press.
- Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Renal impairment with zoledronic acid. *Aust Adverse Drug React Bull* 2007; **26**: 18–19 (online) (<http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0710.htm>, diakses pada 30 November 2018)
- Apriyano, Ari. Analisis Overreaction Pada Saham Perusahaan Manufaktur Di Bursa Efek Indonesia (Bei) Periode 2005-2009. *Jurnal Nomina*, 2013. 2(2): 76-96.
- Bouomrani, S., Regaigeg N., Nefoussi M., dan Trabelsi S. Zoledronic Acid-Induced Acute Renal Failure in Multiple Myeloma. *Juniper Online Journal of Case Studies*, 2018, 9 (2)
- Brincat, S. D., Bincat, Alison, dan Agius, J. C., Overview of Pathogenesis and Management of Postmenopausal osteoporosis. *Journal of Mata College Of Pharmacy Practice*, 2016, 22.
- Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G., Galani E., Falagas M.E., Tsakalos G. *et al.* Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology*, 2009, 76 , 209.
- DiPiRo, J. T., Wells, G.T., Schwinghammer, T.L., DiPiRo, C.V. 2009. *Pharmacotherapy Handbook Seventh Edition*. McGrawHill Education. USA.
- DiPiRo, J. T., Wells, G.T., Schwinghammer, T.L., DiPiRo, C.V. 2015. *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. McGrawHill Education. USA.
- Gill, Rupam., O, Balaji., Kumari, Meena K., Babu, Amberkar Mohan V., Udupa, Karthik S. Zoledronic Acid : A Mischievous Suspect For Liver Injury. *Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research*, 2016, 9 (2): 3-6.
- Hewwit, RE., Lissina, A., Green, AE., Slay ES., Price DA., dan Sewell AK. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood $\gamma\delta$ T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clinical Experimental Immunology*, 2005, 139(1) : 101-111.
- Imananta, F.P. Efikasi Terapi Bisfosfonat Pada Pasien Osteoporosis Primer dan Osteopenia Melalui Pemantauan Skor DMT. Tugas Akhir. Tidak Diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang. 2017.

- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Data dan Kondisi Penyakit Osteoporosis di Indonesia (online) (www.kemkes.go.id, diakses 18 November 2018).
- Kennel, A. Kurt dan Drake, T. Matthew. Adverse Effects of Bisphosphonates : Implication for Osteoporosis Management. *Mayo Clin Proc*, 2009, 84(7): 632-638.
- Lal, Girdhari., Shilpi, dan Paul, Sourav. Role of gamma-delta ($\gamma\delta$) T cells in autoimmunity. *Journal Of Leucocyte Biology*. 2015, 97.
- Lu, Yanhui., Pei, Yu., Shao, Yinghong., Yan, Shuangtong., Ma, Lichao., Fang, Fusheng., dkk. Case Report : Hepatotoxicity Induced By Zoledronic Acid In An Aged Woman With Primary Osteoporosis. *EXCLI Journal*, 2013, 12 : 115-117.
- Menteri Kesehatan. (2008). Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1142/Menkes/Sk/Xii/2008 Tentang Pedoman Pengendalian Osteoporosis. Jakarta: Menteri Kesehatan RI.
- National Institute of Health. Drug Record Biphosphonates (online) (<https://levertox.nih.gov/BoneResorptionInhibitors.htm> , diakses pada 29 Desember 2018).
- Notoatmodjo, S. 2010. Metodologi Penelitian Kesehatan, Rineka Cipta, Jakarta.
- Olson K, Van Poznak C, 2007 Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses. *J Oncol Pharm Practice* 13: 223-229
- Papamitsou, T., Karachrysafi S., Toskas A., Dietrich, EM., Kostelidou, A., dan Sioga A. Biphosphonate's effect in hepatic rat cells : An electron microscopy study. *Aristotle University Medical Journal*, 2016, 43, 3.
- Papapetrou, Peter D.. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones*, 2009, 8(2): 96-110
- Pazianas M. Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *J Natl Cancer Inst*, 2011,103, 232.
- PEROSI. 2013. Advancing osteoporosis management new challenges, new horizons. Sekretarian PIN PEROSI Divisi Rheumatologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
- Putra, J.S.R., Achmad, A., Rachma, H.P. Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan algoritme Naranjo. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 2017. 2(2): 45-50.
- Rafferty K dan Heaney RP. Nutrient effects on the calcium economy: emphasizing the potassium controversy. *The Journal Of Nutrition*, 2008, 138 (1) : 155-171.
- Raisz, G. Lawrence. Pathogenesis of osteoporosis : concepts, conflict, and prospects, *The Journal of Clinical Investigation*, 2006, 115 (12).

- Rizzoli, R., Reginster, JY., Boonen, S., Breart, G., Perez, AD., Felsenberg, D., Kaufman, JM., *et al.* Adverse Reactions and Drug-Drug Interactions in the Management of Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcified Tissue International*, 2011, 89(20): 91-104.
- Rosen M.D., Clifford, J. 2017. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis. Endotext (Online) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279134/>), diakses pada 7 Juli 2019.
- Sinigaglia Luigi, Massimo Varenna, dan Silva 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.
- Sipos, Wolfgang., Pietschmann P., Rauner, M., Schnidi, K. K., dan Patsch, J. Pathophysiology of osteoporosis, *Wien Med Wochenschr*, 2009, 159 (9-10): 230-234.
- Siris, E.S., Fan, C. P. S., Yang, X., Sajjan, S., Sen, S.S., dan Modi, A. Association Between Gastrointestinal Events And Compliance With Osteoporosis Therapy. *Bone Reports*, 2016, 4: 5-10.
- Sozen T., Ozisik, L., Basaran, N. C. An Overview and Management of Osteoporosis. *European Journal of Rheumatology*, 2017, 4 : 46-56.
- Steber, J. Charm. Biphoshonates Mechanism of Esophageal and Gastrointestinal Irritation. 2015 (online) (<https://www.ebmconsult.com/articles/what-is-the-mechanism-by-which-bisphosphonates-cause-esophageal-and-gastrointestinal-irritation>), diakses pada 29 Desember 2018)
- Suresh, E., Pazianas, M., Abrahamsen Bo, Safety Issues with Biphosphonate Therapy For Osteoporosis. *Rheumatology*, 2014, 53 : 19-31.
- Sweetman, Sean C. 2009. *Martindale 36th The Complete drug Reference*, Pharmaceutical Press, UK
- Szulc, P. dan Bouxsein M.L. Overview of Osteoporosis: Epidemiology and Clinical Management. International Osteoporosis Foundation, 2011.
- Tandra, H. 2009. Osteoporosis Mengenal, Mengatasi, dan Mencegah Tulang Keropos. Grahamedia Pustaka Utama. Jakarta.
- Yunita, E.P., Imananta F.P., dan Suryana B.P.P. Efikasi Terapi Bisfosfonat Pada Pasien Osteoporosis Primer dan Osteopenia Melalui Pemantauan Skor DMT. *Majalah Kesehatan*, 2017, 4 (4).

Lampiran 1. Keterangan Laik Etik

RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SAIFUL ANWAR MALANG
 Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2 Malang
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
 TERAKREDITASI SNARS EDISI 1 INTERNASIONAL
 ☆☆☆☆☆☆☆

RSSA

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

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
 PELAKSANAAN PENELITIAN**
 ("ETHICAL CLEARANCE")
 No: 400/082/K.3/302 /2019

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSUD Dr SAIFUL ANWAR MALANG,
 SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG
 DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN


**JUDUL : BEDA EFEK SAMPING PENGGUNAAN BIFOSFONAT MELALUI RUTE ORAL,
 INJEKSI INTRAVENA, DAN INFUS PADA PASIEN OSTEOPOROSIS**

PENELITI UTAMA : ADE ZAQIATUL ROHMATIL ULA

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN
 RSUD Dr. SAIFUL ANWAR MALANG

DINYATAKAN LAIK ETIK

MALANG, 24 APRIL 2019
 KETUA TIM KOMISI ETIK PENELITIAN



dr. MOHAMMAD SAIFUR ROHMAN, SpJP (K).., PhD

Lampiran 2. Surat Ijin 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



Malang, 06 MAY 2019
Kepada

Nomor : 070 / 12265 / 302 / 2019
Sifat : Biasa
Lampiran : -
Perihal : Izin Penelitian

Yth. Wakil Dekan Bidang Akademik
Universitas Brawijaya
Jl. Veteran
di-

a.n Ade Zaqiatul Rohmatil Ula

MALANG

Menindaklanjuti surat Saudara nomor : 2191/UN10 F08.01/PP/2019 tanggal 04 April 2019, perihal sebagaimana tersebut pada pokok surat, dengan ini kami sampaikan bahwa pada prinsipnya kami dapat menyetujui permohonan dimaksud. Selain itu ada beberapa hal yang perlu kami informasikan sebagai berikut :

1. Peneliti wajib menaati peraturan dan tata tertib yang berlaku di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yaitu :
 - Memakai jas almamater;
 - Tidak mengenakan pakaian dari bahan jeans dan kaos;
 - Kartu Tanda Pengenal harus selalu dipakai selama kegiatan di RSSA;
 - Mengenakan pakaian yang sopan dan layak pakai;
2. Penelitian bisa dilakukan pada bulan Mei s/d Juni 2019 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. Saiful Anwar Malang;
3. Menyerahkan pas foto berwarna ukuran 4 x 6 cm sebanyak 1 (satu) lembar untuk pembuatan Kartu Tanda Pengenal;
4. Besaran biaya:
 - Penelitian : Rp. 75.000,-/orang/minggu/satker;
 - Kartu Pengenal : Rp. 30.000,-/orang;
 - Surat Keterangan Selesai Penelitian : Rp. 10.000,-/orang;
5. Laporan hasil penelitian (skripsi), agar diserahkan ke Bidang Diklit dan satuan kerja yang dituju di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, sebanyak 2 (dua) expl dan 1 (satu) keping CD.

Adapun untuk pelaksanaan selanjutnya, mohon mahasiswa yang bersangkutan berkoordinasi dengan Bidang Diklit RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Demikian untuk menjadikan maklum, atas perhatian dan kerjasama Saudara diucapkan terima kasih.

a.n. Direktur RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
Wakil Pendidikan & Pengembangan Profesi



Dr.dr. M. BACHTIAR BUDIANTO, Sp.B (K) Onk, FINACS
Pembina Tingkat I
NIP. 19670725 199603 1 003

Tembusan :

Yth. 1. Direktur RSSA (sebagai laporan)



Lampiran 3. Form Penjelasan Penelitian Kepada Pasien

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 mengkonsumsi 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 mengkonsumsi 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 4. Lembar Persetujuan Berpartisipasi Dalam Penelitian

Scanned with
CamScanner

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

Saksi I

(Winarti)
WINARTI

Malang, 19 ^{Juni} ~~November~~ 2019

Yang membuat pernyataan

(Ranti)

Saksi II

(Riska L. AMK)

Lampiran 5. Form Pengumpulan Data dan Kuesioner

**LEMBAR PENGUMPULAN DATA PASIEN OSTEOPOROSIS DI POLIKLINIK
REUMATOLOGI RSSA MALANG**

No. Rekam Medis : 1000 2607

Tanggal : 19 Juni 2019

a. Data Identitas Koresponden

1. Nama Responden : Rani
2. Tanggal Lahir : 29 Mei 1932.
3. Jenis Kelamin : L/P
4. Alamat : Tapak Siring.
5. No. HP : -
6. TB/BB : 150/55
7. Pekerjaan : IRT

b. Data Diagnosa

1. Diagnosa : Osteoporosis
Tahun diagnosa : 2016
BMD Awal :
BMD Saat Ini :

2. Penyakit lain :

- Gangguan ginjal
- Gangguan Liver
- Lainnya (.....Hipertensi.....)

c. Penggunaan Bifosfonat

Penggunaan terapi bifosfonat					
No.	Nama obat	Mulai Terapi	Rule	Dosis	Frekuensi
1	Risedronat	Des 2017	PO	35 mg / minggu	1 minggu sekali

Scanned with
amScanner

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 : $Calos\ 2 \times 500\text{mg}$

KALSIUM				VITAMIN D			
Ya/tidak	Rutin/tidak (+ interval)*	Dosis	Lama Penggunaan	Ya/tidak	Rutin/tidak (+ interval)*	Dosis	Lama Penggunaan
Ya	Rutin	500 mg 2x/d		Ya	Rutin		
	Tidak				Tidak		
Tidak				Tidak			

f. Data Skor BMD

SKOR BMD	Pre Nov 2017			Post Nov 2018		
	BMD	T score	Z score	BMD	T score	Z score
Spine-L1	0,553	-3,00	-1,01	0,522	-2,26	-1,24
Spine-L2	0,538	-3,30	-1,12	0,571	-3,04	-0,81
Spine-L3	0,619	-2,56	-0,71	0,537	-3,24	-1,35
Spine-L4	0,725	-2,34	-0,23	0,640	-3,97	-0,81
Total Spine	0,62	-2,70	-0,67	0,58	-3,07	-1,00
Femoral Neck	0,550	-2,28	-0,14	0,604	-1,89	+0,27
Wards Triangle	0,475	-1,93	+0,02	0,517	-1,65	+0,32
Trochanter	0,552	-1,62	+0,85	0,618	-1,01	+1,48

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	$\text{BMI} = \frac{\text{berat badan (kg)}}{\text{tinggi badan}^2 \text{ (m)}}$ $\text{BMI} = \frac{55}{(1,5)^2} = 24,4 \text{ (normal)}$															
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>Setiap hari</td> <td>1 lepek</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	Setiap hari	1 lepek	soda			rokok		
	Frekuensi (seberapa sering)	Jumlah															
alkohol																	
kafein	Setiap hari	1 lepek															
soda																	
rokok																	
4.	TERKENA SINAR MATAHARI	15.. jam per hari Pap: Jan 8															
5.	AKTIFITAS FISIK	Olahraga rutin (<u>tidak</u>) Jenis olahraga..... jam per hari & hari per minggu															

6. PENGGUNAAN OBAT UNTUK WAKTU YANG LAMA (Riwayat) (disertai dosis dan frekuensi) <input checked="" 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 type="checkbox"/> Daerah padat hunian <input type="checkbox"/> Rumah susun <input type="checkbox"/> Apartement <input checked="" type="checkbox"/> Dll..		

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					

Scanned with CamScanner



	Pencernaan					
a.	Mual		✓			
b.	Muntah		✓			
c.	Nyeri perut	✓	✓	tengau - keri /	hingga menit	beberapa jam (1-2)
				-ter spekku		
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		0,7			

with
ner

Lampiran 6. Algoritme NARANJO

R19

ALGORITMA NARANJO

Gejala efek samping yang diamati : *nyeri perut*

No	Pertanyaan	Ya	Tidak	Tidak tahu
1	Apakah ada laporan penelitian sebelumnya tentang reaksi ini?	(1)	0	0
2	Apakah reaksi muncul setelah obat yang dicurigai diberikan?	(2)	-1	0
3	Apakah reaksi ini berkurang saat obat dihentikan atau antagonis obat yang spesifik diberikan?	(1)	0	0
4	Apakah reaksi muncul kembali saat obat digunakan kembali?	(2)	-1	0
5	Apakah ada penyebab alternatif (selain obat) yang dapat menyebabkan reaksi ini?	-1	1	(0)
6	Apakah reaksi muncul kembali saat diberikan placebo?	-1	2	(0)
7	Apakah obat terdeteksi dalam darah (atau cairan lain) dalam konsentrasi yang diketahui toksik?	1	0	(0)
8	Apakah reaksi lebih berat saat dosis diturunkan?	1	0	(0)
9	Apakah pasien mempunyai reaksi yang mirip pada obat yang sama atau mirip pada pemaparan sebelumnya?	1	0	(0)
10	Apakah reaksi dikonfirmasi dengan suatu bukti obyektif?	1	(0)	0
Total =		6		

Skala Probabilitas NARANJO

Total Skor	Kategori
9+	Sangat mungkin/ Highly probable
5-8	Mungkin/ Probable
1-4	Cukup mungkin/ Possible
0	Ragu-ragu/Doubtful

Lampiran 7. Dokumentasi Kegiatan



Lampiran 8. Tabel Pengumpulan Data

	Kode	Jenis Kelamin	Usia	Bisfosfonat	Dosis	Lama Terapi	Efek samping yang dialami							
							Mual	Muntah	Nyeri perut	Nyeri Sendi	Nyeri Otot	Nyeri Tulang	Demam	Sakit kepala
ORAL	R1	Perempuan	87	Risedronat	35 mg / minggu	6 bln	0	0	1	0	0	0	0	0
	R2	Perempuan	70	Risedronat	35 mg / minggu	2 bln	1	0	0	0	0	0	0	0
	R3	Perempuan	70	Risedronat	35 mg / minggu	42 bln	0	0	0	0	0	0	0	0
	R4	Perempuan	50	Risedronat	35 mg / minggu	5 bln	0	0	0	0	0	0	0	0
	R5	Perempuan	69	Risedronat	35 mg / minggu	7 bln	0	0	0	0	0	0	0	0
	R6	Perempuan	73	Risedronat	35 mg / minggu	8 bln	0	0	0	0	0	0	0	0
	R7	Perempuan	75	Risedronat	35 mg / minggu	53 bln	0	0	0	0	0	0	0	0
	R8	Perempuan	63	Risedronat	35 mg / minggu	23 bln	0	0	0	0	0	0	0	0
	R9	Perempuan	72	Risedronat	35 mg / minggu	24 bln	0	0	0	0	0	0	0	0
	R10	Perempuan	72	Risedronat	35 mg / minggu	2 bln	0	0	0	0	0	0	0	0
	R11	Perempuan	86	Risedronat	35 mg / minggu	3 bln	0	0	0	0	0	0	0	0
	R12	Perempuan	50	Risedronat	35 mg / minggu	4 bln	1	0	0	0	0	0	0	0
	R13	Perempuan	72	Risedronat	35 mg / minggu	16 bln	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14	Perempuan	51	Risedronat	35 mg / minggu	4 bln	0	0	1	0	0	0	0	0

	R15	Perempuan	61	Risedronat	35 mg / minggu	48 bln	0	0	1	0	0	0	0	0	
	R16	Laki-laki	65	Risedronat	35 mg / minggu	24 bln	0	0	0	0	0	0	0	0	
	R17	Perempuan	78	Risedronat	35 mg / minggu	26 bln	0	0	1	0	0	0	0	0	
	TOTAL						2		4						
IV BOLU S	B1	Perempuan	77	Bonviva	3 mg/ 3 bln		0	0	0	0	0	0	0	0	
	B2	Perempuan	61	Bonviva	3 mg/ 3 bln	7 tahun	0	0	0	0	0	0	0	0	
	B3	Perempuan	70	Bonviva	3 mg/ 3 bln	10 bln	0	0	0	0	0	0	0	0	
	B4	Perempuan	75	Bonviva	3 mg/ 3 bln	18 bln	0	0	0	0	0	0	1	0	
	TOTAL												1		
INFU S	A1	Perempuan	82	Aclasta	5 mg / tahun		0	0	0	0	0	1	0	0	
	A2	Perempuan	62	Aclasta	5 mg / tahun		0	0	0	0	0	1	0	0	
	TOTAL											2			

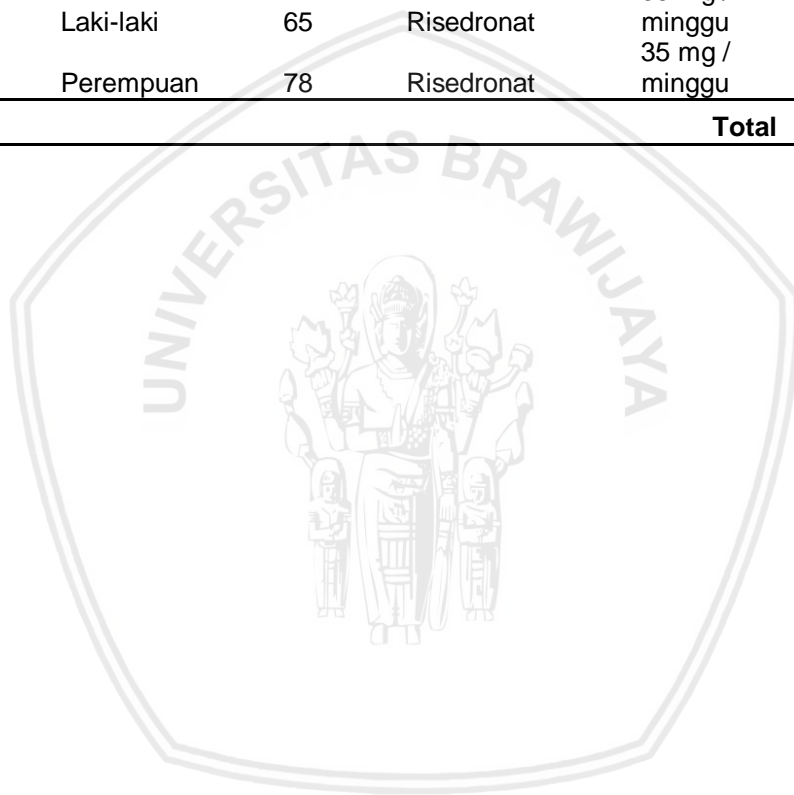
Keterangan:
1 = "Ada"
0 = "Tidak Ada"



Lampiran 9. Jawaban Pertanyaan Mengenai Cara Minum Bisfosfonat Oral

No	Kode Sampel	Jenis Kelamin	Usia	Obat Bisfosfonat	Dosis	Lama Terapi (bulan)	Cara Mengonsumsi Bisfosfonat		
							Pertanyaan 1	Pertanyaan 2	Pertanyaan 3
ORAL									
1	R1	Perempuan	87	Risedronat	35 mg / minggu	6	0	0	0
2	R2	Perempuan	70	Risedronat	35 mg / minggu	2	1	1	0
3	R3	Perempuan	70	Risedronat	35 mg / minggu	42	1	1	1
4	R4	Perempuan	50	Risedronat	35 mg / minggu	5	1	1	0
5	R5	Perempuan	69	Risedronat	35 mg / minggu	7	1	1	1
6	R6	Perempuan	73	Risedronat	35 mg / minggu	8			
7	R7	Perempuan	75	Risedronat	35 mg / minggu	53	1	1	0
8	R8	Perempuan	63	Risedronat	35 mg / minggu	23	0	0	0
9	R9	Perempuan	72	Risedronat	35 mg / minggu	24	1	1	1

10	R10	Perempuan	72	Risedronat	35 mg / minggu	2	1	1	1
11	R11	Perempuan	86	Risedronat	35 mg / minggu	3	1	1	1
12	R12	Perempuan	50	Risedronat	35 mg / minggu	4	0	1	0
13	R13	Perempuan	72	Risedronat	35 mg / minggu	5	1	1	1
14	R14	Perempuan	51	Risedronat	35 mg / minggu	4	0	1	0
15	R15	Perempuan	61	Risedronat	35 mg / minggu	48	0	1	0
16	R16	Laki-laki	65	Risedronat	35 mg / minggu	24	0	1	0
17	R17	Perempuan	78	Risedronat	35 mg / minggu	26	0	0	0
Total							9	13	6



Lampiran 10. Jenis Obat Lain yang Digunakan

Kode	Jenis Kelamin	Usia	Bisfosfonat	Obat lain								
				Analgesik	PPI/H2RA	Imuno-supresan	Kortiko-steroid	Antibiotik	Antihipertensi	Statin	Suplemen	
R1	Perempuan	87	Risedronat									Kalsium
R2	Perempuan	70	Risedronat	Tramadol	Lansoprazole							Kalsium
				Codein								Kalsium
R3	Perempuan	70	Risedronat	PCT								Kalsium/VitD
R4	Perempuan	50	Risedronat									Kalsium
R5	Perempuan	69	Risedronat	Codein	Lansoprazole							Kalsium
				PCT								
R6	Perempuan	73	Risedronat	Tramadol							Atorvastatin	
				PCT								
R7	Perempuan	75	Risedronat									Kalsium/VitD
R8	Perempuan	63	Risedronat									Kalsium
R9	Perempuan	72	Risedronat	NSAID							Simvastatin	Kalsium
R10	Perempuan	72	Risedronat									Kalsium
R11	Perempuan	86	Risedronat	PCT								Kalsium
R12	Perempuan	50	Risedronat									
R13	Perempuan	72	Risedronat	PCT	Lansoprazole							Kalsium/VitD
R14	Perempuan	51	Risedronat	NSAID		MTX						Kalsium
R15	Perempuan	61	Risedronat									Kalsium

R16	Laki-laki	65	Risedronat			MTX	MP				Kalsium
R17	Perempuan	78	Risedronat	PCT							Kalsium
B1	Perempuan	77	Bonviva®								
B2	Perempuan	61	Bonviva®								Kalsium
B3	Perempuan	70	Bonviva®								
B4	Perempuan	75	Bonviva®	PCT							
A1	Perempuan	82	Aclasta®								
A2	Perempuan	62	Aclasta®								Kalsium

Keterangan: PCT= Paracetamol; MTX= Metotreksat; MP= Metilprednisolo



