

Osteoporosis sebagai Problema Klimakterium

P. Gonta

Bagian Obstetri & Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Atma Jaya, Jakarta

ABSTRAK

Penurunan kepadatan tulang dengan akibat osteoporosis terjadi pada setiap gangguan poros hipotalamus-hipofisis-ovarium yang menyebabkan defisiensi estrogen. Dalam klimakterium, gangguan poros ini terjadi secara alamiah, sehingga osteoporosis merupakan problema yang serius untuk wanita pada masa tersebut.

Penilaian kepadatan tulang dapat meramalkan fraktur osteoporosis. Untuk maksud ini diperlukan tehnik radiologi khusus, yaitu dual photon absorptiometry (DPA) atau dual energy x-ray (DEXA). Oleh karena osteoporosis didasari defisiensi estrogen, terapi utama untuk osteoporosis adalah estrogen juga. Estrogen untuk maksud ini dapat diberikan secara oral, transdermal atau sebagai implan perkutan.

Terapi non-estrogen dengan kalsitonin dan bifosfonat dapat diberikan sebagai terapi tambahan atau sebagai terapi alternatif bila pemberian estrogen merupakan kontraindikasi.

PENDAHULUAN

Osteoporosis adalah suatu problem klimakterium yang serius. Di Amerika Serikat dijumpai satu kasus osteoporosis di antara 2–3 wanita pasca menopause, suatu jumlah yang mencapai 25 juta penderita⁽¹⁾. Dengan bertambahnya usia harapan hidup sebagai dampak pembangunan kesehatan di Indonesia, osteoporosis menjadi suatu masalah kesehatan yang perlu diperhatikan.

DEFINISI

Menurut konsensus di Kopenhagen bulan Oktober 1990, osteoporosis didefinisikan sebagai suatu penyakit dengan karakteristik massa tulang yang berkurang dengan kerusakan mikroarsitektur jaringan yang menyebabkan kerapuhan tulang dan risiko fraktur yang meningkat⁽²⁾.

Osteoporosis dibedakan dengan dekalsifikasi. Osteoporosis

pada klimakterium terjadi akibat matrix kolagen tulang berkurang sebagai bagian dari gangguan jaringan ikat secara umum akibat defisiensi estrogen. Aktifitas osteokias meningkat, sehingga resorpsi tulang juga meningkat, walaupun kadar kalsium dan hormon paratiroid dalam serum masih dalam batas normal.

Massa tulang pada manusia mencapai maksimum pada usia sekitar 35 tahun, kemudian terjadi penurunan massa tulang secara eksponensial. Penurunan massa tulang ini berkisar antara 3 sampai 5% setiap dekade, sesuai dengan kehilangan massa otot dan dialami baik pada pria maupun wanita. Pada masa klimakterium penurunan massa tulang pada wanita lebih menyolok, dan dapat mencapai 2–3% setahun secara eksponensial⁽¹⁾. Pada usia 70 tahun kehilangan massa tulang pada wanita dapat mencapai 50%, sedangkan pada pria 90 tahun kehilangan massa tulang ini baru mencapai 25%⁽³⁾.

ETIOLOGI BERKURANGNYA MASSA TULANG

Pendapat bahwa mobilisasi kalsium dan tulang disebabkan gangguan absorpsi kalsium di usus telah ditinggalkan. Walaupun kadar kalsium dalam plasma tetap dalam batas normal, osteoporosis ternyata tetap terjadi. Albright mengemukakan bahwa kehilangan massa tulang pada masa pasca menopause terutama disebabkan penurunan fungsi ovarium pada masa itu⁽⁴⁾.

Walaupun adanya reseptor estrogen pada tulang belum jelas, peranan estrogen dalam pencegahan osteoporosis tak dapat disangkal. Pemberian suplemen kalsium saja sebanyak 1500mg/hari tidak meningkatkan kepadatan tulang bila tidak disertai pemberian estrogen⁽⁵⁾. Pengaturan kepadatan tulang oleh estrogen mungkin melalui kalsitonin, suatu hormon yang menghalangi resorpsi tulang. Pada tiroidektomi total, kalsitonin menurun dan terjadi penurunan massa tulang. Estrogen dapat meningkatkan kalsitonin pada wanita baik pada masa pra, maupun pasca menopause. Estrogen mungkin pula berperan dalam mempertahankan kepadatan tulang dengan hambatan langsung terhadap osteoklas⁽⁶⁾, atau dengan stimulasi osteoblas secara langsung⁽⁷⁾.

Defisiensi estrogen selama laktasi juga mengakibatkan penurunan kepadatan tulang. Dalam 3 bulan pertama, kepadatan tulang vertebra lumbal menurun 4%, suatu jumlah yang bahkan lebih banyak dibandingkan dengan penurunan pada masa pasca menopause. Kepadatan tulang ini akan pulih setelah penyapihan⁽⁸⁾.

Pada gangguan porosis hipotalamus-hipofisis-ovarium seperti anoreksia nervosa dan athletic amenorrhoea, juga terjadi defisiensi estrogen yang menyebabkan kerapuhan tulang⁽⁹⁾.

GAMBARAN KLINIS

Tulang-tulang yang terutama terpengaruh pada osteoporosis adalah: radius distal, corpus vertebra: terutama mengenai T8-L4, dan collum femoris.

Pemeriksaan kepadatan tulang dengan radiologi standard hanya memberi gambaran kasar dan tidak tepat. Pemeriksaan ini baru dapat mengidentifikasi berkurangnya kepadatan bila massa tulang telah berkurang sepertiga atau separuh⁽¹⁰⁾. Pada saat ini kepadatan mineral tulang diukur dengan *dual photon absorptiometry* (DPA) atau *dual energy x-ray absorptiometry* (DEXA). Pemeriksaan dengan *quantified computer tomography* dapat menilai sampai bagian sentral vertebra, tetapi memerlukan radiasi agak banyak. Pemeriksaan dengan ultrasound sampai saat ini hanya dapat menilai tulang-tulang perifer dengan mengukur kecepatan bunyi yang menembus tulang. Manfaat *ultrasound* untuk pengukuran vertebra dan tulang panggul masih diragukan.

Dengan pengukuran massa tulang pada masa pasca menopause, wanita yang akan mengalami osteoporosis dapat diidentifikasi dengan baik. Pengukuran kepadatan tulang panggul dianggap sebagai metoda paling tepat untuk meramalkan fraktur osteoporosis⁽¹²⁾. Terjadinya pelepasan massa tulang dapat juga dinilai secara biokimiawi dengan mengukur ekskresi kalsium dalam urine 24 jam, penurunan dalam serum kadan kalsium dan kalsitonin, serta peningkatan alkali fosfatase.

PENANGANAN OSTEOPOROSIS

Terapi hormonal dengan estrogen

Osteoporosis merupakan suatu gangguan keseimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang⁽⁷⁾ dan terapi hormonal dianggap sebagai terapi utama⁽¹⁰⁾, walaupun keamanan terapi ini adakalanya dipertanyakan⁽¹³⁾. Pada osteoporosis, susunan tulang dapat kembali seperti pada masa pra menopause dengan pemberian estrogen dan dengan demikian menurunkan risiko fraktur⁽¹⁴⁾. Pemakaian estrogen pada masa pasca menopause menurut suatu analisis lebih banyak menguntungkan walaupun perlu evaluasi individual untuk mempertimbangkan kebutuhan dan risiko⁽¹⁵⁾.

Untuk pencegahan dan pengobatan osteoporosis, estrogen dapat diberikan dengan berbagai cara. Pemberian estrogen secara oral memerlukan dosis terendah 0.625 mg/hari estrogen terkonyugasi⁽¹⁶⁾ atau 0.5 mg/hari estradiol⁽¹⁷⁾. Dalam bentuk estradiol valerat diperlukan dosis 2 mg/hari yang dapat ditambahkan dengan 75 mcg levonorgestrel untuk pelindung endometrium⁽¹⁹⁾. Oleh karena estrogen oral melalui sirkulasi porto-hepatik, maka estrogen juga dapat diberikan dalam bentuk plester estradiol transdermal untuk menghindari *hepatic first-pass*. Selain pemberian estrogen dalam bentuk ini, estrogen juga dapat diberikan sebagai implan transdermal yang lebih murah, lebih kosmetis dan juga lebih cocok untuk pasien yang kurang disiplin dalam penggunaan obat. Untuk maksud ini ternyata 25 mg estradiol dalam bentuk implan dapat meningkatkan secara nyata kepadatan mineral tulang setelah pemakaian selama satu tahun⁽²⁰⁾.

Lama pengobatan dengan preparat estrogen belum jelas, mungkin lima tahun atau lebih. Untuk pasien yang telah mengalami fraktur, pengobatan sangat mungkin memerlukan waktu sepanjang hidup, oleh karena peningkatan kepadatan yang telah dicapai dengan terapi estrogen ternyata dapat merosot kembali bila terapi dihentikan⁽²¹⁾.

Terapi non estrogen

Beberapa terapi alternatif yang ditemukan dalam kepustakaan menyebutkan metabolit vitamin D, strontium, kalsitonin dan golongan bifosfonat sintetik.

Kalsitrol (1,25(OH)₂D₃) dan metabolit vitamin D lain seperti 25(OH)D₃ dan 1- α (OH)D₃ membantu absorpsi kalsium. Manfaat untuk menambah massa tulang belum jelas sehingga masih ditunggu hasil pengujian jangka panjang⁽²²⁾.

Strontium dalam dosis rendah merangsang pembentukan tulang dan menghambat resorpsi tulang pada tikus, tetapi pada dosis tinggi justru menyebabkan gangguan yang menyerupai riketsia. Pada saat ini pengaruh strontium terhadap osteoporosis masih dalam penelitian⁽²²⁾.

Kalsitonin memperpendek masa hidup osteoklas dan dengan demikian menghambat osteoporosis. Pemberian kalsitonin dengan suntikan subkutan secara bertahap sehingga mencapai dosis 5000 IU kalsitonin dalam 2 tahun, ternyata menghambat osteoporosis setara dengan pemakaian implant estradiol 3 mg. Kalsitonin juga dapat diberikan dalam bentuk semprotan hidung 50 IU/hari dan dengan dosis ini pun dapat mempertahankan ke-

padatan tulang trabekuler. Kalsitonin juga mempunyai efek analgesik yang menguntungkan dan dianggap sebagai preparat yang aman. Penelitian yang banyak memberikan harapan sedang berlangsung pada saat ini⁽²³⁾. Sayangnya pemakaian kalsitonin terbatas karena harganya yang mahal.

Golongan bifosfonat menghambat aktifitas osteokias dan dengan demikian menghambat osteoporosis. Pengaruh golongan bifosfonat yang baik ini terutama pada tulang kortikal dan tidak tampak pada tulang trabekuler. Penelitian selama tiga tahun dengan pemberian 400 mg etidronate dan penilaian radiologis menunjukkan peningkatan kepadatan tulang sebanyak 2,3%⁽²⁴⁾. Hasil yang baik juga didapatkan dengan 220 mg klodronat, suatu bifosfonat generasi kedua yang diberikan secara intravena dan mampu menghambat penurunan kepadatan tulang⁽²⁵⁾.

Derivat isoflavon alamiah dalam diet meningkatkan kadar kalsium pada tikus, biri-biri dan ayam; karena itu ipriflavon dicoba penggunaannya pada kasus-kasus osteoporosis. Ipriflavon ternyata memperbaiki espons tulang terhadap terapi estrogen dengan menghambat resorpsi tulang oleh osteoklas. Ipriflavon tidak memperlihatkan aktifitas hormonal, dan ternyata dapat memperbaiki berbagai penyakit tulang lain seperti penyakit Paget dan hiperparatiroidi primer. Ipriflavon sudah digunakan di Hungaria, Italia dan Jepang dengan hasil yang baik. Dosis oral optimal ipriflavon adalah 600 mg/hari⁽²²⁾.

DISKUSI

Penurunan kepadatan tulang terjadi pada setiap gangguan poros hipotalamus-hipofisis-ovarium yang disertai defisiensi estrogen, karena itu sangatlah wajar bahwa estrogen merupakan terapi utama untuk osteoporosis. Oleh karena pemberian estrogen saja meningkatkan risiko terhadap kanker endometrium^(15,26), pemberian estrogen pada wanita yang belum mengalami histerektomi disertai progestagen. Progestagen belum jelas manfaatnya untuk maksud ini⁽²⁷⁾. Penambahan progestagen baik secara kombinasi maupun secara sekuensial ternyata tidak mempengaruhi manfaat estrogen untuk memperbaiki kepadatan tulang⁽²⁸⁾. Preparat hormonal pada masa pasca menopause hampir tidak menunjukkan peningkatan risiko kanker payudara⁽¹⁵⁾, sesuai dengan pengalaman pemakaian preparat hormonal untuk kontrasepsi jangka panjang⁽²⁹⁾.

Preparat non-estrogen tetap berkedudukan penting untuk terapi osteoporosis pada pasien yang mempunyai kontraindikasi estrogen, atau sebagai terapi tambahan. Preparat-preparat ini tidak menunjukkan sifat sebagai hormon dan aman⁽²²⁾. Efek samping yang ditemukan pada penelitian pemakaian etidronat selama 3 tahun adalah hipertonia (kramp) pada tungkai yang dilaporkan 4% pemakai⁽²⁴⁾.

KESIMPULAN

Osteoporosis merupakan gangguan yang terutama dialami pada masa klimakterium. Gangguan ini ditandai dengan menurunnya kepadatan massa tulang dan dilatar belakangi defisiensi estrogen.

Kepadatan massa tulang maksimum terjadi pada usia sekitar 35 tahun, karena itu pemberian suplemen kalsium sebelum usia

tersebut sangat penting. Olah raga yang dipengaruhi daya tarik bumi (weight bearing exercises) menyokong pertumbuhan kepadatan tulang yang maksimal⁽⁹⁾.

Terapi estrogen masih tetap merupakan pilihan utama untuk osteoporosis. Sebelum terapi ini dimulai sangat perlu diperbanyakan manfaat dan kerugian terapi bagi secara individual. Obat alternatif tetap mempunyai kedudukan penting, terutama bila terapi hormonal merupakan kontraindikasi. Kalsitonin dan bifosfonat merupakan pilihan obat alternatif yang dapat dipertanggung jawabkan pada saat ini.

KEPUSTAKAAN

1. Christiansen C. Hormonal prevention and treatment of osteoporosis - State of the art 1990. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1990; 37(3): 44
2. Conference report: Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90: 107-10.
3. Gordon GS. Prevention of bone loss and fractures in women. *Maturitas* 1984; 6: 224-42.
4. Albright F, Smith P, Richardson A. Postmenopausal osteoporosis, its clinical features. *JAMA* 1941; 116: 2465-74.
5. Lindsay R, Tohme JF. Estrogen treatment of patients with established osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 290-95.
6. Hausler MR, Donaldson CA, Algretto EA, Marion SL, Mangelsdorf DJ, Kelly MA, Pike 1W. New actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: possible clues to the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. Dalam: Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, Parfitt AM, Peck WA, Riggs BL (eds.). *Osteoporosis*, Glostrup: Glostrup Hospital. 1984. pp. 725-36.
7. Duursma SA, Raymakers IA, Boereboom FTJ, Scheven BAA. Estrogen and bone metabolism. *Obst Gynec Survey* 1991; 47: 38-44.
8. Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 26-32.
9. Wolman RL. Osteoporosis and exercise. *BMJ* 1994; 309: 400-3.
10. Eden J. Hormonal therapy and osteoporosis. *J Paed Obstet Gynaec* 1996; 22: 29-31.
11. Lockefeer JHM. Herziening consensus osteoporose. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136(25): 1204-6.
12. Johnston Jr CC, Slemenda CW. Risk assessment: Theoretical considerations. *Am J Med* 1993; 95 (Suppl 5A): 2S-5S.
13. Grant ECG. Longterm dangers of hormonal treatment (letter). *Lancet* 1994; 343: 926.
14. Lindsay R. Hormone replacement therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993 (Suppl 5A): 37S-39S.
15. Gorsky RD, Koplan JP, Peterson HB, Thacker SB. Relative risks and benefits of long-term estrogen replacement therapy: A decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 161-66.
16. Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 579-84.
17. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P. Low dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 479-88.
18. Christiansen C, Lindsay R. Estrogen, bone loss and preservation. *Osteoporosis int* 1991; 1: 7-13.
19. Holland EFN, Leather AT, Studd JWW, Garnet Ti. The effect of a new sequential oestradiol valerate and levonorgestrel preparation on the bone mineral density of postmenopausal women. *Br J Ob Gyn* 1993; 100:
20. Holland EFN, Leather AT, Studd JWW. The effect of 25mg percutaneous estradiol implants on the bone mass of postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 43-6.
21. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 28 Feb 1981; 459-61.
22. Brandi ML. New treatment strategies: ipriflavone, strontium, vitamin D

- Metabolites and analogs. Am J Med 1993; 95 (suppl 5A): 69S-74S.
23. Reginster JY. Calcitonin for prevention and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 95 (Suppl 5A): 44S-47S.
 24. Hams ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P, Miller PD, Licta AA, Chestnut CH. Four year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three year of blinded therapy followed by one year open therapy. Am J Med 1993; 95: 557-67.
 25. Filipponi P, Pedetti M, Fedeli L, Cmi L, Palumbo R, Boldrini S, Massoni C, Cristallini S. Cyclical clodronate is effective in preventing postmenopausal bone loss: A comparative study with transcutaneous hormone replacement therapy. J Bone Mineral Research 1995; 10: 697-903.
 26. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petiti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1995; 85: 304-13.
 27. Brinton LA, Hoover RN and The Endometrial Cancer Collaborative Group. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issue. Obstet Gynecol 1993; 81: 265-71.
 28. Metka M, Holzer G, Heymanek G, Huber J. Hypergonadotropic hypogonadic amenorrhea (World Health Organization 111) and osteoporosis. Fertil Steril 1992; 57: 37-41.
 29. Schesselman ii. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. Obstet Gynecol 1995; 85: 793-801.

