

Akreditasi PP IAI-2 SKP

# Osteoporosis dan Terapi Bisfosfonat

**Sherly Desnita Savio**

RS Bhayangkara Brimob, Depok, Indonesia

## ABSTRAK

Osteoporosis sering ditemukan dalam praktik sehari-hari di Indonesia. Osteoporosis memiliki karakteristik berupa penurunan densitas mineral tulang/*bone mineral density* (BMD). Faktor risiko osteoporosis antara lain keturunan, diet rendah kalsium, merokok, konsumsi berlebihan alkohol dan kafein, penggunaan steroid jangka panjang, dan latihan fisik inadekuat. Untuk kelompok berisiko tinggi, disarankan pemeriksaan DXA untuk skrining dan diagnosis osteoporosis. Komplikasi osteoporosis antara lain fraktur vertebra, non-vertebra, dan pinggul. Salah satu terapi osteoporosis adalah bisfosfonat, khususnya yang mengandung nitrogen (*alendronate, risedronate, ibandronate, zolendronate*).

**Kata kunci:** Bisfosfonat, *bone mineral density*, fraktur, osteoporosis

## ABSTRACT

Osteoporosis is a common problem found in daily practice in Indonesia. Osteoporosis is characterized by the decline in bone mineral density (BMD). Risk factors of osteoporosis are family history of osteoporosis, low calcium diet, smoking, overconsumption of alcohol and caffeine, long term steroid usage, and inadequate physical activity. DXA examination for screening and diagnosis is suggested for high risk group. The complications of osteoporosis are vertebral, non-vertebral, and hip fractures. One of osteoporosis therapy is bisphosphonate, especially nitrogen containing bisphosphonates (*alendronate, risedronate, ibandronate, zolendronate*). **Sherly Desnita Savio. Osteoporosis and Bisphosphonate Therapy.**

**Keywords:** Bisphosphonate, bone mineral density, fracture, osteoporosis

## PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan kelainan skeletal sistemik yang sering dijumpai. Osteoporosis memiliki karakteristik kombinasi antara berkurangnya pembentukan matriks osteoblastik dan meningkatnya resorpsi tulang osteoklastik, dengan resultan akhir berupa penurunan densitas mineral tulang/*bone mineral density* (BMD).<sup>1</sup>

Wanita Indonesia empat kali lebih berisiko terkena osteoporosis dibandingkan laki-laki. Pada penelitian di tahun 2006, prevalensi osteoporosis pada wanita Indonesia berusia 50-80 tahun sebesar 23%, dan pada rentang usia 70-80 tahun meningkat menjadi 53% (**Gambar 1**).<sup>2,3</sup> Selain usia dan jenis kelamin, faktor risiko lain yang juga berpengaruh adalah riwayat keluarga osteoporosis, pasca-menopause (alami atau terinduksi artifisial), diet rendah kalsium, merokok, konsumsi berlebihan alkohol dan kafein, penggunaan

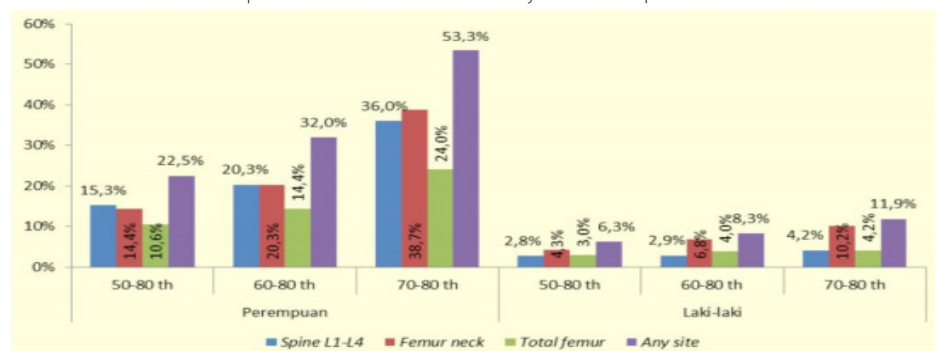
steroid jangka panjang, dan latihan fisik inadekuat. Selain itu, imobilisasi dan inflamasi jangka panjang juga meningkatkan risiko osteoporosis regional.<sup>1,3,4</sup>

## ETIOLOGI DAN DIAGNOSIS

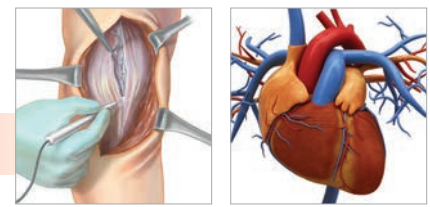
Berdasarkan etiologinya, osteoporosis dibagi menjadi osteoporosis primer dan sekunder. Osteoporosis primer dibagi menjadi *juvenile*

dan idiopatik. Osteoporosis idiopatik lebih lanjut dibagi menjadi tipe I dan II. Tipe I terjadi pada wanita-wanita dengan defisiensi estrogen, khususnya pasca-menopause. Yang umum terjadi adalah fraktur lengan bawah distal. Sedangkan tipe II merupakan osteoporosis senilis/terkait usia, bisa terjadi pada pria ataupun wanita, sering berupa fraktur pergelangan tangan, vertebra, dan

**Gambar 1.** Prevalensi osteoporosis di Indonesia berdasarkan jenis kelamin pada tahun 2006<sup>3</sup>

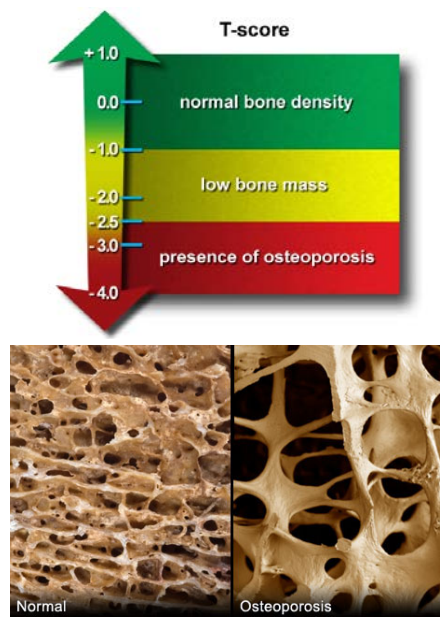


**Alamat Korespondensi** email: [tartar.sauce@rocketmail.com](mailto:tartar.sauce@rocketmail.com)



pinggul. Penyebab osteoporosis sekunder adalah genetik/kongenital, keadaan hipogonad, kelainan endokrin, defisiensi, penyakit inflamasi, kelainan hematologi-onkologi, serta penggunaan obat-obat tertentu (Tabel 1).<sup>5</sup>

Skrining dan diagnosis osteoporosis menggunakan pengukuran *bone mineral density* (BMD), sering dengan *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA). Selain DXA, alat lain adalah densitometer, *peripheral dual energy X-ray absorptiometry*, *computed tomography-based absorptiometry* (*quantitative computed tomography*), dan *quantitative ultrasound densitometry*. Hasil pengukuran BMD dilaporkan dalam bentuk *T-score*, yaitu perbedaan angka standar deviasi (SD) dari rata-rata BMD populasi referensi orang dewasa sehat. Tulang normal tidak lebih dari 1 SD di bawah angka rata-rata. Satu sampai dengan 2,5 SD di bawah angka rata-rata didefinisikan sebagai osteopenia. Osteoporosis didefinisikan sebagai BMD lebih dari 2,5 SD di bawah angka rata-rata, sedangkan jika ada fraktur kerapuhan dikatakan osteoporosis berat (Gambar 2). Skrining osteoporosis menggunakan DXA direkomendasikan untuk wanita 65 tahun ke atas dan pria 70 tahun ke atas tanpa memandang faktor risiko, serta wanita pasca-menopause dan pria berusia 50-69 tahun dengan risiko tinggi.<sup>5,6</sup>



**Gambar 2.** Skala *T-score* untuk menentukan tingkat kepadatan tulang (*bone mineral density*/BMD) dan ilustrasi perbandingan kepadatan tulang normal dan osteoporotik<sup>15,16</sup>

Osteoporosis meningkatkan mortalitas dan morbiditas, terutama karena komplikasinya, yaitu fraktur tulang belakang dan tulang pinggul.<sup>7</sup> Ada berbagai terapi osteoporosis, seperti estrogen (khusus wanita), hormon anabolik, bisfosfonat, kalsitonin, vitamin D, kalsium, sodium fluorida, dll. Salah satu agen yang paling sering digunakan adalah

bisfosfonat.<sup>1</sup>

### FARMAKOLOGI DASAR BISFOSFONAT

Bisfosfonat adalah derivat pirofosfat inorganik yang secara kimiawi stabil. Karena afinitasnya terhadap unsur utama tulang (hidroksiapatit), bisfosfonat dapat bergabung ke dalam area-area di permukaan tulang yang aktivitas resorpsi tulangnya tinggi, mencapai konsentrasi tinggi di situs lokal tersebut, dan kemudian mempengaruhi aktivitas osteoklasnya. Bisfosfonat tidak ditahan pada tulang, dan dengan cepat dieliminasi melalui ginjal. Bisfosfonat sangat hidrofilik dan sangat sedikit diabsorpsi oleh saluran gastrointestinal (<1% untuk dosis oral).<sup>8</sup>

Bisfosfonat generasi terdahulu (*etidronate*, *clodronate*, dan *tiludronate*) berbeda dari bisfosfonat generasi baru (*alendronate*, *risedronate*, *ibandronate*, *pamidronate*, dan *zoledronate*) dalam hal rantai samping mengandung nitrogen. Bisfosfonat yang mengandung nitrogen 100-10.000 kali lebih kuat menghambat resorpsi tulang dibandingkan yang tidak mengandung nitrogen.<sup>8</sup> Urutan afinitas terhadap hidroksiapatit dari yang tertinggi ke yang terendah adalah: *zoledronate* > *alendronate* > *ibandronate* > *risedronate*.<sup>7</sup> Perbedaan afinitas ini menyebabkan perbedaan juga dalam hal ambilan obat dan retensinya di dalam tulang, difusi dalam tulang, dan pelepasan serta ambilan ulang oleh tulang. Faktor-faktor ini mempengaruhi *onset* efek antiresorptif setelah inisiasi terapi bisfosfonat, dan kecepatan efek *offset* jika berhenti terapi.<sup>7</sup>

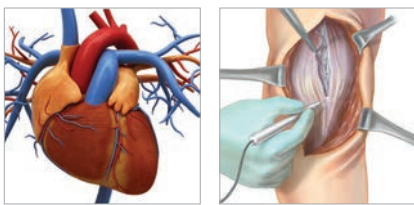
### DOSIS DAN EFIKASI BISFOSFONAT

*Alendronate* 10 mg/hari PO atau 70 mg/minggu PO terbukti mengurangi insidens fraktur sebesar 30-50% pada wanita-wanita terdiagnosis osteoporosis. Selain itu, *alendronate* juga mengurangi risiko fraktur tulang pinggul sekitar 45%. Pada laki-laki osteoporotik, *alendronate* terbukti meningkatkan BMD vertebra lumbal dan pinggul, serta mengurangi insidens fraktur vertebra.<sup>7,9</sup>

*Risedronate* mengurangi insidens fraktur perifer dan vertebral serupa *alendronate*. *Risedronate* memiliki sediaan oral dengan dosis 5 mg/hari, 35 mg/minggu, 150 mg/bulan, atau 75 mg/hari selama 2 hari berturut-turut sebulan sekali. Pada wanita berusia 70-79

**Tabel 1.** Klasifikasi osteoporosis berdasarkan etiologi<sup>5</sup>

| Tipe Osteoporosis             | Karakteristik                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Osteoporosis Primer</b>    |                                                                                                                                                                               |
| Osteoporosis juvenil          | Pada anak-anak atau usia muda dengan fungsi gonad normal. <i>Onset</i> 8-14 tahun. Berupa nyeri tulang mendadak dan/atau fraktur setelah trauma.                              |
| <b>Osteoporosis idiopatik</b> |                                                                                                                                                                               |
| Tipe I (pasca-menopause)      | Pada wanita dengan defisiensi estrogen. Sering terjadi fraktur di lengan bawah distal dan korpus vertebra                                                                     |
| Tipe II (senilis)             | Pada laki-laki ataupun perempuan, sering terjadi fraktur di pergelangan tangan, vertebra, dan pinggul.                                                                        |
| <b>Osteoporosis Sekunder</b>  |                                                                                                                                                                               |
| Genetik/kongenital            | Hiperkalsiuria ginjal, fibrosis kistik, sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Marfan, <i>osteogenesis imperfecta</i> , hemokromatosis, hemosistinuria, hipofosfatasia, porfiria.     |
| Keadaan hipogonad             | <i>Anorexia nervosa</i> , <i>bulimia nervosa</i> , hiperprolaktinemia, panhipopituitarisme, menopause prematur, sindrom Turner, sindrom Klinefelter, insensitivitas androgen. |
| Kelainan endokrin             | Sindrom Cushing, diabetes melitus, akromegali, insufisiensi adrenal, insufisiensi estrogen, hipertiroidisme, hipotiroidisme, hipogonadisme, kehamilan, prolaktinoma.          |
| Keadaan defisiensi            | Defisiensi kalsium, magnesium, protein vitamin D, penyakit <i>celiac</i> , gastrektomi, malabsorpsi, malnutrisi, nutrisi parenteral, sirosis bilier primer.                   |
| Penyakit inflamasi            | <i>Inflammatory bowel disease</i> , <i>ankylosing spondylitis</i> , artritis reumatoid, lupus eritematosus sistemik.                                                          |
| Kelainan hematologi-onkologi  | Hemokromatosis, hemofilia, leukemia, limfoma, mieloma multipel, anemia sel sabit, talasemia, penyakit metastatik.                                                             |
| Obat-obatan                   | Antikonvulsan, antipsikotik, antiretroviral, kemoterapeutik, glukokortikoid dan kortikotropin, heparin jangka panjang, litium, SSRI.                                          |
| Lainnya                       | Alkoholisme, asidosis metabolik kronik, gagal jantung kongestif, depresi, emfisema, gagal ginjal, imobilisasi, dan lainnya.                                                   |



tahun, *risedronate* terbukti dapat mengurangi insidens fraktur pinggul sebesar 40%. Selain itu, *risedronate* juga terbukti mengurangi *turnover* tulang dan meningkatkan BMD pada laki-laki dan wanita osteoporotik. Efikasi *risedronate* juga terbukti dalam pencegahan dan terapi osteoporosis yang diinduksi glukokortikoid, seperti halnya *alendronate*.<sup>7,9</sup>

*Ibandronate* menghasilkan penurunan *turnover* tulang yang cepat dan persisten, meningkatkan BMD serta mengurangi insidens fraktur vertebral sebesar 50% dan insidens fraktur non-vertebral sebesar 30-40%. Dosis adalah 150 mg/bulan PO atau 3 mg per 3 bulan secara IV.<sup>7,9</sup>

*Zolendronate* hanya tersedia untuk administrasi intravena. Dosisnya 5 mg setiap 12 bulan. *Zolendronate* juga menunjukkan efikasi yang baik dalam penurunan insidens fraktur, sebesar 70% untuk fraktur vertebral, 25% untuk fraktur non-vertebral (termasuk penurunan insidens fraktur pinggul sebesar 40%).<sup>7,9</sup>

### KEAMANAN BISFOSFONAT

Bisfosfonat tergolong aman. Toksisitas belum terbukti, namun beberapa efek samping terkadang dijumpai, antara lain efek samping traktus gastrointestinal, inflamasi okular, muskuloskeletal, reaksi fase akut, *osteonecrosis of the jaw* (ONJ), dan fraktur femur atipikal.<sup>8,10</sup>

Ulkus esofagus, esofagitis, dan perdarahan berhubungan dengan penggunaan bisfosfonat oral harian, namun jarang dijumpai pada penggunaan mingguan dan bulanan; sering akibat ketidakmampuan pasien untuk mempertahankan posisi tegak selama 30-60 menit setelah menelan obat dengan air segelas

penuhi. Gangguan saluran cerna atas lain yang sering berupa mual, dispepsia, dan gastritis. Efek samping saluran cerna atas inilah yang seringkali menjadi penyebab pasien putus obat. Efek samping lain yang masih dalam penelitian adalah kanker esofagus; sebaiknya menghindari penggunaan bisfosfonat oral pada pasien-pasien yang diketahui memiliki patologi esofagus.<sup>8,10</sup>

Walaupun jarang, inflamasi okular (uveitis, konjungtivitis, episkleritis, dan skleritis), nyeri okular, dan fotofobia dapat berhubungan dengan terapi bisfosfonat oral dan intravena; disarankan konsultasi ke oftalmologis.<sup>8,10</sup>

Efek samping muskuloskeletal biasanya berupa keluhan nyeri difus, ringan sampai berat yang dapat terjadi kapanpun setelah memulai terapi.<sup>8</sup> Faktor risikonya belum jelas; bisfosfonat juga tidak terbukti menginduksi *rhabdomyolisis*.<sup>8,10</sup> Jika nyeri sangat berat, dipertimbangkan penghentian obat sementara atau permanen.<sup>8</sup> Efek samping muskuloskeletal ini biasanya hilang dalam beberapa hari setelah terapi dihentikan.<sup>10</sup> Beberapa pasien membutuhkan waktu lama untuk resolusi, atau bahkan tidak sempurna.<sup>8</sup>

Walaupun tergolong jarang, beberapa laporan kasus membahas kejadian fraktur *femoral subtrochanterik* sehubungan dengan terapi bisfosfonat jangka panjang.<sup>8,10</sup> Fraktur ini biasanya terjadi di bagian diafisis proksimal atau midfemoral akibat trauma energi rendah.<sup>8,10</sup> Awal keluhan dapat berupa nyeri di area femur yang tidak dipengaruhi perubahan posisi.<sup>10</sup> Karakteristik lainnya adalah bentuk patahan transversal atau *oblique*, serta penyembuhan yang relatif lambat. Biasanya pada pemeriksaan radiologis dapat

ditemukan penebalan korteks dan reaksi stres kortikal.<sup>8,10</sup> Hubungan antara terapi bisfosfonat dan kejadian fraktur femur subtrochanterik masih belum jelas; diduga disebabkan oleh suptipe langka dari fraktur femur osteoporotik, atau merupakan manifestasi penyakit tulang metabolik langka, dengan koinsidensi paparan bisfosfonat.<sup>8,10</sup> Untuk itu, pasien dengan keluhan nyeri yang dicurigai berasal dari femur sebaiknya diperiksa radiologis dan dipertimbangkan untuk konsultasi lebih lanjut ke spesialis penyakit tulang metabolik. Jika pada pemeriksaan ditemukan fraktur kortikal lateral tahap awal, dipertimbangkan pemberhentian terapi bisfosfonat.<sup>8,10</sup>

Reaksi fase akut terjadi pada sekitar 10% pasien yang menerima bisfosfonat untuk pertama kalinya; dapat berupa demam, sakit kepala, mialgia, artralgia, atau malaise. Biasanya terjadi dalam 24-36 jam dan hilang dalam 3 hari. Reaksi fase akut ini 50% dapat ditangani dengan pemberian asetaminofen (dosis 500-1000 mg) sebelum dan selama 24-48 jam setelah pemberian obat.<sup>8,10</sup>

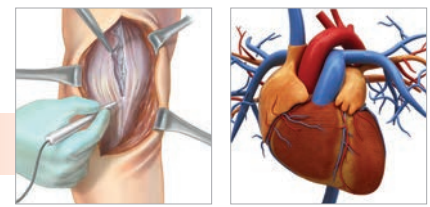
*Osteonecrosis of the jaw* (ONJ) didefinisikan sebagai tulang nekrosis terekspos di regio maksilofasial yang tidak sembuh dalam 8 minggu pada pasien-pasien tanpa riwayat radiasi kraniofasial. Insidensnya berkisar antara 1 : 10.000 sampai 1 : 100.000 pasien.<sup>8</sup> Faktor risiko ONJ adalah higiene oral buruk, prosedur dental invasif, penyakit dental sebelumnya, terapi antikanker, imunosupresi, bisfosfonat intravena, merokok, dan terapi bisfosfonat jangka panjang. Mekanisme bisfosfonat menyebabkan ONJ masih belum pasti, diperkirakan oleh supresi berlebihan *turnover* tulang.<sup>10</sup> Bisfosfonat oral disarankan dihentikan selama 3 bulan sebelum prosedur invasif dental, namun jika pasien telah mendapat bisfosfonat selama lebih dari 3 tahun, tampaknya tidak berpengaruh terhadap risiko ONJ, mengingat bisfosfonat menetap di darah selama bertahun-tahun.<sup>10</sup> Tatalaksana ONJ antara lain antiseptik oral, antibiotik, dan debridemen jika perlu.<sup>8,10</sup>

### DURASI OPTIMAL

Untuk menghindari efek samping, disarankan evaluasi ulang risiko fraktur setelah 3-5 tahun terapi, sebelum melanjutkan terapi.<sup>7</sup> Alasan "*drug holiday*" adalah karena bisfosfonat memiliki afinitas tinggi terhadap tulang, sehingga dapat terakumulasi, menghasilkan

**Tabel 2.** Perbandingan empat bisfosfonat mengandung nitrogen yang sering digunakan<sup>7</sup>

|                                            | <i>Alendronate</i>       | <i>Risedronate</i>                                                                                | <i>Ibandronate</i>                                           | <i>Zolendronate</i>                               |
|--------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Tahun disetujui                            | 1995                     | 2000                                                                                              | 2003                                                         | 2007                                              |
| Peringkat afinitas terhadap hidroksiapatit | 2                        | 4                                                                                                 | 3                                                            | 1                                                 |
| Peringkat potensi antiresorptif            | 4                        | 2                                                                                                 | 3                                                            | 1                                                 |
| Administrasi                               | Oral                     | Oral                                                                                              | Oral, IV                                                     | IV                                                |
| Dosis                                      | 10 mg/hari, 70 mg/minggu | 5 mg/hari, 35 mg/minggu, 150 mg/bulan, atau 75 mg/hari untuk 2 hari berturut-turut sebulan sekali | Oral 150 mg/bulan, IV 3 mg setiap 3 bulan selama 15-30 detik | 5 mg setiap 12 bulan selama paling tidak 15 menit |
| Reduksi risiko fraktur vertebra            | Ya                       | Ya                                                                                                | Ya                                                           | Ya                                                |
| Reduksi risiko fraktur non-vertebra        | Ya                       | Ya                                                                                                | Belum terbukti                                               | Ya                                                |
| Reduksi risiko fraktur pinggul             | Ya                       | Ya                                                                                                | Belum terbukti                                               | Ya                                                |



reservoir yang dilepaskan perlahan untuk beberapa bulan atau tahun bahkan setelah terapi dihentikan.<sup>11</sup>

Pasien-pasien dengan BMD rendah di *collum femur* (*T score* di bawah -2,5) memiliki risiko tinggi fraktur vertebra, sehingga disarankan melanjutkan terapi.<sup>13</sup> Terapi bisfosfonat pada pasien fraktur vertebra juga dapat bermanfaat. Bagi pasien dengan BMD normal dan usia lebih muda, perlu dipertimbangkan pemberhentian terapi sementara selama 2-3 tahun. Selama masa ini, pasien sebaiknya dipantau setiap tahun untuk kemungkinan inisiasi ulang terapi bisfosfonat.<sup>11-14</sup>

### PERAN KALSIUM DAN VITAMIN D

Asupan kalsium dan vitamin D yang memadai selama terapi bisfosfonat ikut memegang peranan penting dalam keberhasilan pengobatan, terutama pada pasien lansia yang cenderung kurang terpapar sinar matahari, kurang asupan makanan, dan mengalami penurunan fungsi ginjal. Asupan kalsium

dan vitamin D yang adekuat mendukung pembentukan tulang dan pemeliharaan kepadatan tulang, yang jangka panjang dapat menurunkan insidens jatuh pada lansia-lansia risiko tinggi.<sup>6,8</sup>

Tulang mengandung 99% kalsium tubuh, yang akan dimobilisasi jika kadar kalsium serum terlampau rendah.<sup>5</sup> Defisiensi vitamin D dapat mengurangi penyerapan kalsium diet, menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder dengan penurunan kalsium skeletal untuk mempertahankan kadar normokalsemia, meningkatkan risiko jatuh, mengurangi respons BMD dan juga efikasi bisfosfonat.<sup>8</sup>

Walaupun belum ada patokan baku, kadar serum 25-hidroksivitamin D yang dianggap optimal adalah  $\geq 30$  ng/mL. Untuk jumlah asupan yang dianggap optimal, *National Osteoporosis Foundation* merekomendasikan kalsium 1000 mg/hari untuk usia di bawah 50 tahun dan 1200 mg/hari untuk usia di 50 tahun ke atas. Sedangkan jumlah asupan

vitamin D yang dianggap optimal adalah sebanyak 800-1200 IU/hari. Pada pasien-pasien dengan asupan kalsium inadecuak, dapat diberi suplementasi kalsium elemental 500 mg per hari.<sup>8,11</sup>

### SIMPULAN

Osteoporosis merupakan suatu kondisi penurunan kepadatan tulang; dapat diklasifikasikan menjadi osteoporosis primer dan sekunder. Diagnosis melalui pemeriksaan klinis dan penunjang seperti pengukuran *bone mineral density* (BMD), terutama pada kelompok risiko tinggi.

Salah satu terapi farmakologis adalah bisfosfonat, terutama yang mengandung nitrogen. Pemilihan jenis bisfosfonat dan durasi terapi harus disesuaikan dengan karakteristik pasien untuk meningkatkan kepatuhan berobat dan keberhasilan terapi. Kontrol berkala diperlukan untuk memantau efek samping pengobatan.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Salter RB. Textbook of disorders and injuries of the musculoskeletal system. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.190-4.
2. International Osteoporosis Foundation. Indonesia [Internet]. 2013 [cited 2017 Oct 25]. Available from: [https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Audit%20Asia/Asian\\_regional\\_audit\\_Indonesia.pdf](https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Audit%20Asia/Asian_regional_audit_Indonesia.pdf).
3. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Data & kondisi penyakit osteoporosis di Indonesia. Jakarta; 2015.
4. Solomon S, Warwick D, Nagayam S. Apley's system of orthopaedics and fracture. 5<sup>th</sup> ed. London: Hodder Arnold; 2010. p. 131-5.
5. Bethel M, Carbone LD, Lohr KM, Machua W. Osteoporosis. Medscape [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 31]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/330598-overview>.
6. Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. Osteoporosis prevention, screening, and treatment: A review. J Womens Health. 2014;23(7):563-72. doi: 10.1089/jwh.2013.4611
7. Lewiecki EM. Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: insights for clinicians. Ther Adv Chronic Dis. 2010;1(3):115-28. doi: 10.1177/2040622310374783
8. Kennel KA, Drake MT. Adverse effects of bisphosphonates: Implications for osteoporosis management. Mayo Clin Proc. 2009;84(7):632-8. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60752-0
9. International Osteoporosis Foundation. Bisphosphonates [Internet]. [cited 2017 Oct 25]. Available from: <https://www.iofbonehealth.org/bisphosphonates>.
10. Miller PD. Long-term extension trials to prove the efficacy and safety of bisphosphonates. Clin Invest. 2014;4(1):35-43.
11. Budlovsky J, Dian L. Questions in osteoporosis management. BCMJ. 2017;59(2):106-11.
12. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis-where do we go from here? N Engl J Med. 2012;366:2048-51. doi:10.1056/NEJMp1202619
13. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis-for whom and how long? N Engl J Med. 2012;366:2051-3. doi:10.1056/NEJMp1202623.
14. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2016;31(1):16-35. doi: 10.1002/jbmr.2708.
15. Todd N. Slideshow: A visual guide to osteoporosis [Internet]. [cited 2017 Oct 31]. Available from: <https://www.webmd.com/osteoporosis/ss/slideshow-osteoporosis-overview>.
16. Singapore Sports & Orthopaedic Surgeon. Bone mineral density (BMD) [Internet]. [cited 2017 Oct 31]. Available from: <https://www.orthopaedicsurgeon.com.sg/radiology-services/bone-mineral-densitometry-bmd/>.