

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI

**EVALUASI *QUALITY OF LIFE* PADA PASIEN ANAK DENGAN
OSTEOGENESIS IMPERFECTA YANG MENERIMA TERAPI ASAM
ZOLEDRONAT**



Penulis

Hamzah Rafly Rahman

NIM: 011811133084

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI

**EVALUASI *QUALITY OF LIFE* PADA PASIEN ANAK DENGAN
OSTEOGENESIS IMPERFECTA YANG MENERIMA TERAPI ASAM
ZOLEDRONAT**



Penulis

Hamzah Rafly Rahman

NIM: 011811133084

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

SKRIPSI

**EVALUASI *QUALITY OF LIFE* PADA PASIEN ANAK DENGAN
OSTEOGENESIS IMPERFECTA YANG MENERIMA TERAPI ASAM
ZOLEDRONAT**

Skripsi ini

Untuk memenuhi persyaratan modul penelitian

Program Studi S1 Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Penulis

Hamzah Rafly Rahman

NIM: 011811133084

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

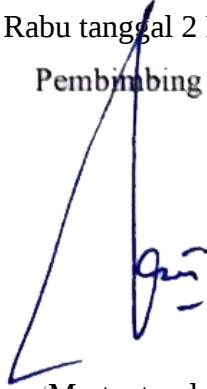
2022

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah disetujui untuk diujikan

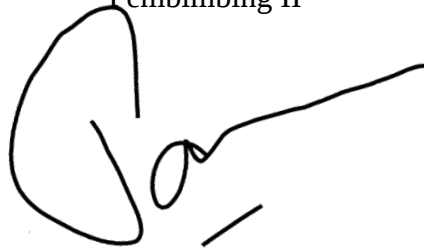
Pada hari Rabu tanggal 2 Februari 2022

Pembimbing I



Tri Wahyu Martanto, dr., Sp.OT(K)
NIP. 196503142016016101

Pembimbing II



Patricia Maria Kurniawati, dr., Sp.KFR(K)
NIP. 196211211989032003

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran



Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes.
NIP. 197506122005012003

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Hamzah Rafly Rahman

NIM : 011811133084

Program Studi : Kedokteran

Fakultas : Kedokteran

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

EVALUASI *QUALITY OF LIFE* PADA PASIEN ANAK DENGAN
OSTEOGENESIS IMPERFECTA YANG MENERIMA TERAPI ASAM
ZOLEDRONAT

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Surabaya, 23 Janurai 2022



Hamzah Rafly Rahman

NIM. 011811133083

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih kepada :

1. Tri Wahyu Martanto, dr., Sp.OT(K) selaku dosen pembimbing utama yang selalu memberikan bimbingan, masukan, arahan, evaluasi, serta meluangkan waktu selama penyusunan skripsi.
2. Patricia Maria Kurniawati, dr., Sp.KFR(K) selaku dosen pembimbing kedua yang turut memberikan bimbingan, masukan, arahan, evaluasi, serta meluangkan waktu selama penyusunan skripsi.
3. Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes. selaku dosen penguji yang telah membantu melalui kritik dan saran serta berbagi ilmu yang berguna dalam penyusunan skripsi ini.
4. Semua pasien dan orang tua pasien osteogenesis imperfecta di RSUD Dr.Soetomo Surabaya.
5. Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode 2015-2020 yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
6. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
7. Dr. Mafthuhah Rochmanti, dr., M.Kes selaku Ketua Program Studi Kedokteran Universitas Airlangga periode 2015-2020 yang telah memberi saya kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
8. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes selaku Ketua Program Studi Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberi saya kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

9. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes selaku PJB Modul Penelitian yang telah membantu dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
10. Alpha Fardah Athiya, dr.,SP.A (K) selaku dosen wali yang telah memberikan bimbingan selama proses perkuliahan.
11. Seluruh staf dan tenaga kependidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
12. Orang tua, adik, dan keluarga saya yang senantiasa memberikan dukungan penuh, baik secara moril maupun materii
13. Julian Benedict Swandjo, Alivery Raihanada Armando, Reido Daffa Ahnafis, M. Ridhwan Soediono, Farros Yuftariq Afla, dan teman sejawat lainnya yang senantiasa mendukung saya dalam penyusunan skripsi ini.
14. Pihak-pihak lain yang telah berkontribusi dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu per

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam karya tulis ilmiah ini, sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran dari para pembaca. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca

Surabaya, 23 Januari 2022

Penulis



Hamzah Rafly Rahman

DAFTAR SINGKATAN

RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
OI	Osteogenesis Imperfecta
QoL	<i>Quality of Life</i>
ER	<i>Endoplasmic Reticulum</i>
aBMD	<i>areal Bone Mineral Density</i>
BMD	<i>Bone Mineral Density</i>
AR	<i>Autosomal Recessive</i>
AD	<i>Autosomal Domminant</i>
BP	Bisphosphonate
ONJ	<i>Osteonecrosis of Jaw</i>
APR	<i>Acute Phase Reaction</i>
VF	<i>Vertebral Fracture</i>
NVF	<i>Non-Vertebral Fracture</i>
PR	<i>Proxy Report</i>
CR	<i>Child Report</i>

RINGKASAN

Individu dengan osteogenesis imperfecta mengalami kerapuhan tulang karena massa tulang yang lebih rendah sehingga mengakibatkan kerentanan terhadap fraktur, mengakibatkan deformitas pada tulang, dan didapat pula defisiensi pertumbuhan yang substansial. Karena kondisi klinis yang dialami anak dengan osteogenesis imperfecta, pasien anak seringkali memiliki *quality of life* (QoL) yang lebih buruk dibandingkan anak pada umumnya, maka terapi bisphosphonate diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup mereka. Bisphosphonate dinilai dapat mengurangi nyeri, memperbaiki deformitas, dan meningkatkan BMD sehingga dapat mengurangi frekuensi patah tulang (Seikaly *et al.*, 2005; Kok *et al.*, 2007).

Penelitian ini adalah penelitian retrospektif deskriptif perbandingan pre-post dengan metode analisis bivariat menggunakan data kuisioner PedsQL 4.0 dari pasien osteogenesis imperfecta di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Populasi yang diteliti adalah pasien osteogenesis imperfecta di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Teknik pengambilan sampel penelitian ini adalah total sampling. Dengan variabel yang diamati adalah gambaran kualitas hidup populasi sebelum menerima terapi bisphosphonate dan setelah menerima terapi bisphosphonate. Data diperoleh dengan melakukan wawancara melalui panggilan video bersama responden (anak dan orang tua). Setelah itu data diproses sesuai penggunaan data PedsQL 4.0 yang kemudian dimasukkan dalam program statistik komputer dan dianalisis menggunakan metode repeated measure ANOVA.

Hasil yang didapat pada tiap aspek adalah kenaikan tidak signifikan skor aspek performa fisik laporan anak (8.833 ; $p = .148$), kenaikan signifikan skor aspek performa fisik laporan proxy (14.844 ; $p = .006$), penurunan tidak signifikan skor aspek performa

emosional laporan anak (-2.500 ; $p = .730$), kenaikan tidak signifikan skor aspek performa emosional laporan proxy (2.500 ; $p = .669$), kenaikan signifikan skor aspek performa sosial laporan anak (12.083 ; $p = .023$), kenaikan signifikan skor aspek performa sosial laporan proxy (10.625 ; $p = .010$), kenaikan tidak signifikan skor aspek performa sekolah laporan anak (5.000 ; $p = .359$), kenaikan tidak signifikan skor aspek performa sekolah laporan proxy (6.250 ; $p = .167$), kenaikan tidak signifikan skor total laporan anak (7.065 ; $p = .115$), kenaikan signifikan skor total laporan proxy (10.364 ; $p = .006$).

Dari analisis yang dilakukan pada hasil yang didapat, maka dapat disimpulkan pasien anak osteogenesis imperfecta di RSUD Dr. Soetomo Surabaya mengalami peningkatan kualitas hidup pada sebagian besar aspek dalam tiap persepsi setelah menerima terapi bisphosphonate. Performa fisik dan sosial adalah aspek yang mengalami peningkatan paling tinggi. Performa emosional adalah aspek yang mengalami peningkatan paling rendah pada persepsi anak dan penurunan pada persepsi orang tua terkait nilai kualitas hidup setelah pemberian terapi bisphosphonate.

ABSTRAK

Latar Belakang: Asam zoledronat sebagai bifosfonat dapat meningkatkan kepadatan mineral tulang (BMD), yang pada osteogenesis imperfekta akan menurunkan manifestasi klinis. Pasien anak dengan osteogenesis imperfekta yang diberikan terapi asam zoledronat harus meningkatkan kualitas hidupnya.

Metode: Studi retrospektif analitik dilakukan pada 16 pasien anak osteogenesis imperfekta yang mendapat asam zoledronat intravena di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Kualitas hidup dinilai dengan wawancara menggunakan PedsQL 4.0 mengenai kondisi sebelum dan sesudah terapi. Pengukuran berulang ANOVA digunakan untuk menilai kontras di setiap aspek PedsQL 4.0. Hasil dinyatakan sebagai rasio odds yang disesuaikan dengan interval kepercayaan 95%. Greenhouse-Geisser P-value < 0,05 dianggap signifikan secara statistik.

Hasil: Peningkatan signifikan ditemukan pada laporan anak tentang kinerja sosial (+12.083, $p=0.023$), dan laporan proksi dari kinerja fisik, kinerja sosial, dan skor total dari laporan proksi (+14.844, $p=0.006$; +10.625, $p=0.010$, +10.364, $p=0.006$). Peningkatan yang tidak signifikan ditemukan pada rapor anak tentang prestasi fisik, prestasi sekolah, dan total nilai rapor anak (+8.833, $p=0.148$; +5.000, $p=0.359$; +7.065, $p=0.115$), dan proksi laporan kinerja emosional dan prestasi sekolah (+2.500, $p=0.669$; +6.250, $p=0.167$). Dan penurunan yang tidak signifikan ditemukan pada laporan anak tentang kinerja emosional (-2.500, $p=0.669$).

Kesimpulan: Pasien anak dengan osteogenesis imperfekta di RSUD Dr. Soetomo Surabaya mengalami peningkatan kualitas hidup pada sebagian besar aspek dalam setiap persepsi setelah mendapat terapi bifosfonat. Aspek fisik dan sosial mengalami peningkatan terbesar. Emosional merupakan aspek yang paling rendah mengalami peningkatan persepsi anak dan penurunan persepsi orang tua terhadap nilai kualitas hidup setelah terapi bifosfonat.

Kata kunci: pengobatan bifosfonat; Asam Zoledronat; Osteogenesis imperfekta; Pediatri; Kualitas hidup.

ABSTRAK

Background: Zoledronic acid as bisphosphonates could increase bone mineral density (BMD), which in osteogenesis imperfecta will reduce clinical manifestations. Pediatric patients with osteogenesis imperfecta given zoledronic acid therapy should improve their quality of life.

Methods: Retrospective analytic study conducted on 16 pediatric osteogenesis imperfecta patient who had received intravenous zoledronic acid at RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Quality of life was assessed by interview using PedsQL 4.0 regarding the condition of before and after therapy. Repeated measure ANOVA was used to assess contrast in each aspect of PedsQL 4.0. Results were expressed as adjusted odds ratio with 95% confidence interval. Greenhouse-Geisser P-value <0.05 considered statistically significant.

Results: Significant increase was found in child report of social performance (+12.083, $p=0.023$), and proxy report of physical performance, social performance, and total score of the proxy report (+14.844, $p=0.006$; +10.625, $p=0.010$; +10.364, $p=0.006$). Insignificant increase was found in child report of physical performance, school performance, and total score of child report (+8.833, $p=0.148$; +5.000, $p=0.359$; +7.065, $p=0.115$), and proxy report of emotional performance and school performance (+2.500, $p=0.669$; +6.250, $p=0.167$). And insignificant decrease was found in child reports of emotional performance (-2.500, $p=0.669$).

Conclusion: Osteogenesis imperfecta pediatric patient at RSUD Dr. Soetomo Surabaya experienced an increased quality of life in most aspects within every perception after receiving bisphosphonate therapy. Physical and social aspects experienced greatest improvement. Emotional is the aspect that experienced the lowest increase in the child's perception and decreased parent perception of the value of quality of life after bisphosphonate therapy.

Keywords: Bisphosphonate treatment; Zoledronic Acid; Osteogenesis imperfecta; Pediatrics; Quality of life.

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN

HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PERSETUJUAN	iii
DAFTAR SINGKATAN	vii
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan.....	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat.....	6
1.4.1. Manfaat Teoritis	6
1.4.2. Manfaat Praktis	6
BAB II KAJIAN PUSTAKA.....	7
2.1. Definisi Osteogenesis Imperfecta.....	7
2.2. Epidemiologi Osteogenesis Imperfecta.....	9
2.3. Pathofisiologi dan Genetik Osteogenesis Imperfecta.....	11
2.3.1. Sintesis Kolagen	11
2.4. Manifestasi Klinis dan Klasifikasi Osteogenesis Imperfecta.....	14
2.4.1. Manifestasi Klinis	14
2.4.2. Klasifikasi Osteogenesis Imperfecta	19
2.5. Penegakan Diagnosis Osteogenesis Imperfecta	22
2.6. Terapi pada Osteogenesis Imperfecta	24
2.6.1. Vitamid D dan Kalsium	25
2.6.2. Rehabilitasi Dengan Aktifitas Fisik	26
2.6.3. Bisphosphonate	27
2.6.4. Denosumab	41
2.6.5. Terapi Anabolik	42
2.7. <i>Quality of Life</i> Pada Osteogenesis Imperfecta	42

2.8. PedsQL 4.0 Sebagai Pengukur HrQoL pada Osteogenesis Imperfecta	45
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	48
3.1. Kerangka Konseptual Penelitian	48
3.2. Hipotesis.....	50
BAB IV MATERI DAN METODE PENELITIAN	51
4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian yang Digunakan	51
4.2. Populasi dan Sampel	51
4.2.1. Populasi	51
4.2.2. Besar Sampel	51
4.2.3. Kriteria Sampel	51
4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Variabel	52
4.3.1. Variabel Penelitian	52
4.3.2. Definisi Operasional Variabel	52
4.4. Bahan Penelitian.....	54
4.5. Instrumen Penelitian.....	54
4.6. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	54
4.6.1. Lokasi Penelitian	54
4.6.2. Waktu Penelitian	54
4.7. Prosedur Pengambilan Data	54
4.8. Kerangka Operasional Penelitian	56
4.9. Cara Mengolah Data.....	56
4.10. Etik Penelitian	58
4.10.1. Persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo	58
4.10.2. Anonim	59
4.10.3. Kerahasiaan	59
BAB V HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN	60
5.1. Pengambilan Sampel	60
5.2. Karakteristik Umum Responden	61
5.3. Hasil PEDsQL 4.0	62
5.3.1. Performa Fisik	65
5.3.2. Performa Emosional	65
5.3.3. Performa Sosial	65
5.3.4. Performa Sekolah	66
5.3.5. Penilaian Total	66
5.4. Analisis Data	67

5.4.1.	Analisis Repeated Measure ANOVA Performa Fisik	69
5.4.2.	Analisis Repeated Measure ANOVA Performa Emosional	70
5.4.3.	Analisis Repeated Measure ANOVA Performa Sosial	70
5.4.4.	Analisis Repeated Measure ANOVA Performa Sekolah	71
5.4.5.	Analisis Repeated Measure ANOVA Skor Total	71
BAB VI PEMBAHASAN.....		73
BAB VII PENUTUP		77
7.1.	Kesimpulan.....	77
7.2.	Saran.....	77
DAFTAR PUSTAKA		78
LAMPIRAN.....		85

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi osteogenesis imperfecta	21
Tabel 4.1. Definisi Operasional Variabel	52
Tabel 5.1. Karakteristik Umum Responden	60
Tabel 5.2. Hasil Kuisioner PedsQL 4.0	62
Tabel 5.3. Hasil Analisis Pengujian Data	66

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Pembentukan Kolagen Tipe	12
Gambar 2.2. Pendekatan Pemberian Bisphosphonate	29
Gambar 2.3. Perkembangan Skoliosis Pada OI Yang Diterapi	37
Gambar 3.1. Kerangka Konseptual Penelitian	47
Gambar 4.1. Kerangka Operasional Penelitian	54
Gambar 5.1. Estimasi Marginal Rerata	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Jadwal Kegiatan	82
Lampiran 2 : Rencana Anggaran	83
Lampiran 3 : Penjelasan Untuk Mendapat Persetujuan	84
Lampiran 4 : Pernyataan Persetujuan Setelah Penjelasan	90
Lampiran 5 : Kuisisioner PedsQL 4.0	92
Lampiran 6 : Hasil Analisis SPSS Repeated Measure ANOVA	108