

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Osteogenesis imperfecta (OI) atau yang sering disebut juga sebagai penyakit tulang rapuh adalah kelompok penyakit displasia tulang yang diturunkan secara fenotip dan genetik. Meskipun manifestasi klinis utama lebih mencolok ditemukan pada tulang, sebenarnya osteogenesis imperfecta adalah gangguan pada jaringan ikat. Deformitas dan kerapuhan tulang adalah ciri khas utama untuk mengetahui osteogenesis imperfecta. Diagnosis biasanya ditegakkan bergantung pada riwayat keluarga dan presentasi klinis yang ditandai dengan fraktur selama periode prenatal, saat lahir, atau pada masa kanak-kanak. Osteogenesis imperfecta disebabkan oleh mutasi autosom dominan pada gen pengkode kolagen tipe I (COL1A1 dan COL1A2) dengan mempengaruhi kuantitas atau struktur kolagen dalam matriks tulang. Dalam dekade terakhir, kebanyakan cacat ditemukan pada berbagai gen pengkode protein yang terlibat dalam sintesis matriks kolagen tipe I, pemrosesan, sekresi, dan modifikasi pasca-translasi, serta pada protein yang mengatur diferensiasi dan aktivitas sel pembentuk tulang telah terbukti menyebabkan osteogenesis imperfecta. (Marini *et al.*, 2017).

Sebagai upaya untuk menangani pasien osteogenesis imperfecta agar dapat melakukan aktifitas dengan normal, perlu dilakukan terapi dengan multi-disiplin. Tujuan terapeutik pada osteogenesis imperfecta bervariasi sesuai dengan fenotipe dan status mobilitasnya, karena sejatinya tidak ada terapi

ataupun pengobatan farmakologis yang dapat menyebutkan osteogenesis imperfecta sehingga terapi yang diberikan lebih difokuskan dalam bentuk suportif, variasi yang diberikan tergantung pada tingkat keparahan, tingkat gangguan, dan usia individu. Anak-anak dengan osteogenesis imperfecta tipe I tanpa komplikasi mungkin memiliki tingkat aktivitas fisik yang sama dengan teman-temannya yang sehat (Pouliot-Laforte *et al.*, 2015). Oleh karena itu, perawatan secara ortopedi dan rehabilitasi biasanya terbatas pada manajemen patah tulang. Dalam konteks ini, tindak lanjut medis utamanya berfungsi untuk mengurangi komplikasi. Sebaliknya, osteogenesis imperfecta sedang hingga berat sering dikaitkan dengan kelainan bentuk tulang panjang, skoliosis, dan berkurangnya mobilitas, sehingga diperlukan intervensi ortopedi dan rehabilitasi. Intervensi semacam itu penting untuk perawatan yang memadai pada pasien (Glorieux, 2007; Lindahl *et al.*, 2014).

Manajemen ortopedi adalah salah satu yang terpenting, seperti diperlukannya pada intervensi bedah atau penyangga anggota tubuh bagian bawah, atau keduanya. Terapi fisik dan okupasi adalah terapi andalan yang dapat diberikan. Agen farmakologis, termasuk hormon pertumbuhan, kalsitonin, hormon paratiroid, natrium fluorida, vitamin, dan bifosfonat, telah diberikan dalam upaya untuk mengurangi patah tulang dan kelainan bentuk pada osteogenesis imperfecta. Bifosfonat oral dan intravena yang umumnya lebih mudah didapat di Indonesia seperti asam zoledronat (iv) saat ini merupakan terapi yang paling menjanjikan dan biasanya digunakan untuk osteogenesis imperfecta, karena uji klinis yang tidak terkontrol dari agen ini telah menunjukkan perbaikan dalam kepadatan mineral tulang (BMD) pada

pasien dengan osteogenesis imperfecta (Palomo *et al.*, 2015). Osteogenesis imperfecta adalah penyakit dengan kelainan pada matriks kolagen penyusun tulang sedangkan bisphosphonate adalah terapi yang bekerja dengan mengurangi kerja osteoklas dalam melakukan *resorptive* atau penyerapan kembali, kedua hal yang tidak berhubungan ini memiliki sebuah titik temu pada proses *turn-over* tulang, yaitu proses kontinyu pembentukan dan penyerapan kembali yang terjadi dalam struktur tulang dalam tubuh. Dalam osteogenesis imperfecta proses *bone turn-over* ini tidak seimbang, terdapat kelainan pada matriks kolagen tipe 1 penyusun tulang sehingga penyerapan cenderung lebih dominan dari pembentukan, disini bisphosphonate bekerja untuk menyeimbangkan proses tersebut dengan merubah rangkaian fosfat yang membuat penyerapan dari osteoklas berkurang (Makareeva and Leikin, 2013). Sehingga bisphosphonat yang dalam sejarahnya pertama ditemukan sebagai terapi osteoporosis dan menjadi langkah besar pada masa itu, dan umumnya dianggap sebagai obat untuk osteoporosis degeneratif dan obat regeneratif untuk fraktur, semenjak hampir lebih dari tiga dekade terakhir telah digunakan sebagai terapi untuk menangani pasien dengan osteogenesis imperfecta karena sifat yang dimilikinya (Devogelaer *et al.*, 1987). Terdapat bukti jelas bahwa bisphosphonates sebagai *anti-resorptive* dapat meningkatkan *microarchitecture* pada tulang, massa tulang, memperbaiki deformitas *bowing* tulang panjang, dan mengembalikan ukuran dan bentuk vertebra pada osteogenesis imperfecta (Rauch *et al.*, 2006; Bishop *et al.*, 2013). Maka dari itu, bisphosphonate menjadi salah satu terapi pilihan utama yang diberikan pada pasien dengan osteogenesis imperfecta.

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Karena kondisi klinis yang dialami anak dengan osteogenesis imperfecta, pasien anak seringkali memiliki *quality of life* (QoL) yang lebih buruk dibandingkan anak pada umumnya. Nyeri, patah tulang, skoliosis, keterbatasan aktivitas dan pembatasan karena penurunan fungsi dikaitkan dengan tingkat kualitas hidup yang lebih rendah (Widmann *et al.*, 2002; Dahan-Oliel *et al.*, 2016). Karena hal itu, efek bisphosphonate diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup mereka. Bisphosphonate dinilai dapat mengurangi nyeri, memperbaiki deformitas, dan meningkatkan BMD sehingga dapat mengurangi frekuensi patah tulang, yang diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup, dengan meningkatkan kepercayaan diri pasien dan meningkatkan kondisi serta fungsi fisik pasien. Namun, efek pengobatan bisphosphonate terhadap QoL dianggap tidak terlalu jelas karena uji coba terkontrol hingga saat ini menggunakan definisi dan ukuran yang berbeda oleh beberapa jurnal (Seikaly *et al.*, 2005; Kok *et al.*, 2007; Löwing *et al.*, 2007). Uji klinis efektifitas penggunaan bisphosphonate pada pasien osteogenesis imperfecta telah sering dilakukan dengan skala dan pengukuran yang telah baku, sedangkan pengukuran pada kualitas hidup cukup sulit dilakukan, selain skala dan definisi pengukuran yang beragam, pengukuran pasti dan penggunaan alat ukur turut menjadi kendala karena banyak faktor yang perlu dipertimbangkan kembali, termasuk perbedaan psikososial, geososiologi, pendidikan dan faktor lainnya yang tidak terukur dengan skala pengukuran yang telah ada, sehingga penelitian yang ada terkait kualitas hidup dirasa masih kurang dan belum cukup luas karena perbedaan tersebut.

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Atas dasar tersebut, penelitian tentang *quality of life* (QoL) pasien anak dengan osteogenesis imperfecta dengan pemberian terapi bisphosphonate khususnya asam zoledronat intravena, terutama dalam lingkup RSUD Dr. Soetomo Surabaya, ini dilakukan menggunakan PedsQL 4.0 yang merupakan skala *generic* kualitas hidup kembangan WHO, dengan harapan dapat mengetahui secara umum melalui pengukuran internasional terkait kualitas hidup yang ada. Sehingga nanti penelitian ini dapat menjadi dasar dalam pelaksanaan klinis maupun penelitian lebih terperinci yang akan dilakukan selanjutnya.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana hasil perbandingan *quaility of life* pasien anak dengan osteogenesis imperfecta sebelum dan setelah pemberian asam zoledronat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3. Tujuan

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hasil perbandingan *quaility of life* pasien anak dengan osteogenesis imperfecta sebelum dan setelah pemberian asam zoledronat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui *quality of life* pasien anak dengan osteogenesis imperfecta sebelum menerima terapi asam zoledronat melalui kuisisioner PedsQL 4.0.

2. Mengetahui *quality of life* pasien anak dengan osteogenesis imperfecta setelah menerima terapi asam zoledronat melalui kuisioner PedsQL 4.0.
3. Mengetahui hasil perbandingan *quality of life* pasien anak dengan osteogenesis imperfecta sebelum menerima terapi dan setelah menerima terapi asam zoledronat.

1.4. Manfaat

1.4.1. Manfaat Teoritis

Memberi informasi pengaruh pemberian bisphosphonate terhadap *quality of life* pasien anak dengan osteogenesis imperfecta di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sehingga nantinya penelitian ini dapat digunakan sebagai awal penelitian selanjutnya dan sebagai data pembanding bagi penelitian mengenai pengaruh bisphosphonate terhadap *quality of life* pada anak dengan osteogenesis imperfecta di institusi kesehatan lainnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberi informasi pengaruh pemberian bisphosphonate terhadap *quality of life* pasien anak dengan osteogenesis imperfecta di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sehingga dapat digunakan oleh klinisi sebagai pembanding maupun pendukung penggunaan bisphosphonate pada anak dengan osteogenesis imperfecta untuk memperbaiki kondisi terutama pada aspek *quality of life*.