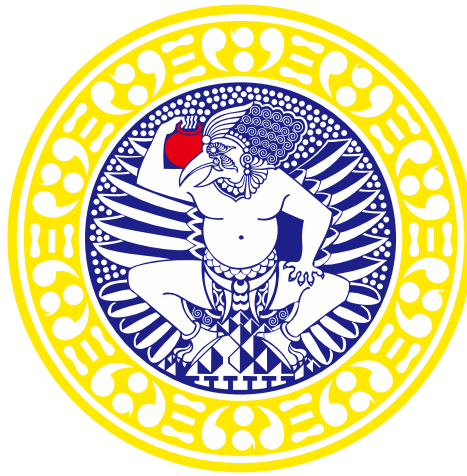


TESIS

**PENGARUH FREKUENSI TERAPI BIFOSFONAT
TERHADAP KEPADATAN TULANG PADA ANAK
DENGAN *OSTEOGENESIS IMPERFECTA***



Oleh :
Rahma Ira Mustikasari, dr.
NIM 011728116307

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PENGARUH FREKUENSI TERAPI BIFOSFONAT
TERHADAP KEPADATAN TULANG PADA ANAK
DENGAN *OSTEOGENESIS IMPERFECTA***

Oleh :

Rahma Ira Mustikasari, dr.

NIM 011728116307

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PENGARUH FREKUENSI TERAPI BIFOSFONAT
TERHADAP KEPADATAN TULANG PADA ANAK
DENGAN *OSTEOGENESIS IMPERFECTA***

Untuk memperoleh Gelar Magister Kedokteran Klinik
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh :
Rahma Ira Mustikasari, dr.
NIM 011728116307

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

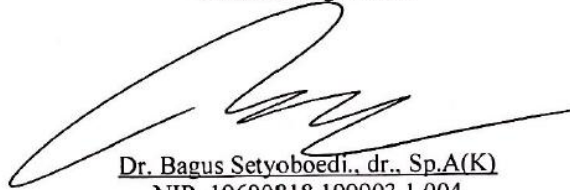
HALAMAN PERSETUJUAN

**PENGARUH FREKUENSI TERAPI BIFOSFONAT TERHADAP
KEPADATAN TULANG PADA ANAK DENGAN *OSTEOGENESIS
IMPERFECTA***

TESIS INI TELAH DIUJI
PADA TANGGAL 13 JANUARI 2022

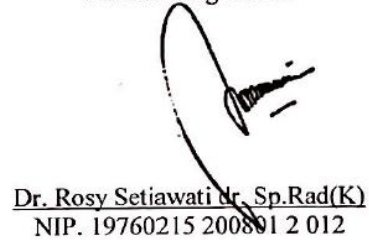
Oleh :

Pembimbing Utama



Dr. Bagus Setyoboedi., dr., Sp.A(K)
NIP. 19690818 199903 1 004

Pembimbing Kedua



Dr. Rosy Setiawati dr., Sp.Rad(K)
NIP. 19760215 200801 2 012

Mengetahui,
Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA (K)
NIP. 19650227 199003 1 010

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada Program Studi Ilmu
Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Pada tanggal 13 Januari 2022

Panitia Penguji :

Ketua : Dr. Martono Tri Utomo, dr.,Sp.A (K)

Anggota : Dr. Bagus Setyoboedi., dr.,Sp.A(K)

Dr. Rosy Setiawati dr.,Sp.Rad(K)

Dr. I Ketut Alit Utamayasa, dr.,Sp.A(K)

Dr. Heri Suroto, dr.,Sp.OT(K)

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Tesis

KATA PENGANTAR

Osteogenesis Imperfecta (OI) merupakan suatu kelainan bawaan pada jaringan ikat akibat mutasi COL1A1 dan COL1A2 yang merupakan komponen protein utama matriks ekstraseluler tulang dan kulit. Hal ini ditandai dengan osteoporosis berat dan fragilitas tulang yang disebabkan karena gangguan kepadatan tulang sehingga menyebabkan anak yang menderita OI mempunyai tampilan klinis utama yaitu fraktur tulang yang dapat disebabkan oleh trauma minor. Fraktur tulang juga dapat terjadi saat dalam kandungan pada kasus yang berat. Sampai saat ini belum ada terapi definitif untuk OI namun bifosfonat sering digunakan sebagai pengobatan farmakologis pada OI. Belum diketahui efek frekuensi terapi bifosfonat terhadap kepadatan tulang pada anak dengan OI. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh frekuensi terapi bifosfonat terhadap kepadatan tulang pada anak dengan OI.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Hasil penelitian yang dicapai diharapkan dapat memberikan pengetahuan dan informasi mengenai manfaat pemberian terapi farmakologi bifosfonat dan mengetahui pengaruh frekuensi terapi bifosfonat terhadap kepadatan tulang pada anak OI. Peneliti sudah berupaya membuat tesis dengan baik, namun masih banyak keterbatasan sehingga saran dan kritik yang bersifat konstruktif akan kami terima guna perbaikan.

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan berkat dan hikmat sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir dengan judul **“PENGARUH FREKUENSI TERAPI BIFOSFONAT TERHADAP KEPADATAN TULANG PADA ANAK DENGAN *OSTEOGENESIS IMPERFECTA*”** sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Terimakasih tak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya saya haturkan kepada kedua guru saya, pembimbing Dr. Bagus Setyoboedi, dr., SpA(K) dan Dr. Rosy Setiawati dr.,Sp.Rad(K) yang telah mengorbankan waktu dan tenaganya untuk membimbing saya dengan penuh kesabaran dan kesungguhan membekali dan mengarahkan saya sejak pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian karya akhir ilmiah ini.

Pada kesempatan ini, saya juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan saya menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., SpBS(K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan **Harsono, dr., MPH.**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo

Surabaya yang sebelumnya, yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.

3. **Muhammad Faizi, dr., SpA(K)**, selaku ketua Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti masa pendidikan.
4. **Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan kesempatan saya untuk belajar dan membimbing saya dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
5. **Dr. Tarmono, dr., SpU(K)**, selaku ketua Komite Koordinasi Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan.
6. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)**, selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk merawat pasien di IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo serta membimbing dalam memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.

7. **Taufiq Hidayat, dr., SpA(K)** selaku sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak atas segala bimbingan selama saya mengikuti pendidikan.
8. **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., SpA(K)** selaku Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang senantiasa membimbing dan mendorong saya sejak awal naskah usulan penelitian hingga karya akhir ini dapat diselesaikan.
9. **Dr. Mahrus A. Rahman, dr., SpA (K)**, selaku dosen wali yang telah banyak membantu, mengarahkan, serta memotivasi saya selama menjalani pendidikan.
10. **Dr. Martono Tri Utomo, dr.,Sp.A (K), Dr. I Ketut Alit Utamayasa, dr.,Sp.A(K), Dr. Heri Suroto, dr.,Sp.OT(K)** selaku tim penguji, atas masukan, saran, dan kritik yang sangat berharga dalam penyusunan tesis ini. **Muhammad Faizi, dr., SpA(K) dan Nur Rochmah, dr., SpA(K)** yang telah membimbing dan mengarahkan sejak awal pembuatan naskah tinjauan kepustakaan, usulan penelitian, hingga penyelesaian tesis ini; **Dr. Windhu Purnomo, dr., MS.** selaku pembimbing statistik, atas kesediaannya, kesabaran, dan segala bimbingannya dalam penyusunan tesis ini.
11. **Seluruh staf pengajar** di Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah membimbing dan membantu saya dalam menyelesaikan masa pendidikan.

12. **Seluruh rekan sejawat PPDS Ilmu Kesehatan Anak** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, terlebih rekan PPDS seangkatan saya: **Suhasta Nova, dr., Azaria amelia adam, dr., Ratih Kumala Sari, dr., Savitri Kuntari, dr., Rifah Zafarani, dr., Diah Budiarti, dr., Adehya Nararia Anindita, dr., Luh ayu asri wijani, dr., Fatimah Arief, dr., Adkhiatul Muslihatin, dr.,** yang telah menemani dalam suka duka menempuh pendidikan magister dan spesialis anak.
13. **Seluruh paramedis dan karyawan/ti** di Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Inap, Instalasi Rawat Darurat dan NICU GBPT yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan.
14. **Seluruh staf karyawan/ti dan sekretaris divisi serta bagian Pendidikan** di lingkungan Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas segala bantuan dan kerjasama selama masa pendidikan.
15. **Seluruh pasien beserta orang tua dan keluarganya,** yang terlibat dalam penelitian ini dan telah memberikan sumbangsih besar bagi penelitian ini dan ilmu kedokteran.
16. Yang sangat saya cintai dan hormati, kedua orang tua saya, **Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K) dan Nanik Zubaidah, drg., M.Kes., Sp.KG(K),** serta seluruh keluarga besar yang tidak dapat saya sebut satu persatu. Saya sangat bersyukur memiliki keluarga yang senantiasa memberikan dukungan, cinta kasih, dan doa agar saya dapat menyelesaikan Pendidikan ini.

17. Serta semua pihak yang telah membantu sampai lulus masa pendidikan yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi pembaca maupun rekan-rekan saya yang akan melakukan pengabdian termasuk saya sendiri dan dapat mengaplikasikan hasil penelitian ini. Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak-anak Indonesia. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmatnya kepada kita semua.

Penulis

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rahma Ira Mustikasari, dr.
NIM : 011728116307
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak
Judul Tesis : Pengaruh Frekuensi Terapi Bifosfonat Terhadap
Kepadatan Tulang Pada Anak Dengan *Osteogenesis Imperfecta*

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) dan bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiarism*) dari karya orang lain.

Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 13 Januari 2022



Rahma Ira Mustikasari, dr.
NIM 011728116307

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rahma Ira Mustikasari, dr.
NIM : 011728116307
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak
Departemen : Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Pengaruh Frekuensi Terapi Bifosfonat Terhadap Kepadatan Tulang Pada Anak Dengan *Osteogenesis Imperfecta*

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis / pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Surabaya

Pada 13 Januari 2022

Yang menyatakan,



Rahma Ira Mustikasari, dr.

RINGKASAN

Osteogenesis Imperfecta (OI) merupakan suatu kelainan bawaan pada jaringan ikat akibat mutasi COL1A1 dan COL1A2 yang merupakan komponen protein utama matriks ekstraseluler tulang dan kulit. Hal ini ditandai dengan osteoporosis berat dan fragilitas tulang yang disebabkan karena gangguan kepadatan tulang sehingga menyebabkan anak yang menderita OI mempunyai tampilan klinis utama yaitu fraktur tulang yang dapat disebabkan oleh trauma minor. Fraktur tulang juga dapat terjadi saat dalam kandungan pada kasus yang berat. Sampai saat ini belum ada terapi definitif untuk OI namun bifosfonat (BP) sering digunakan sebagai pengobatan farmakologis pada OI. Belum diketahui efek frekuensi terapi bifosfonat terhadap kepadatan tulang pada anak dengan OI. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh frekuensi terapi bifosfonat terhadap kepadatan tulang pada anak dengan OI.

Studi potong lintang analitik observasional dilakukan pada 1 Maret 2020 hingga 31 Maret 2021. Subyek penelitian adalah anak usia 6 bulan - 18 tahun dengan *osteogenesis imperfecta* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data primer diperoleh dari hasil pemeriksaan kepadatan tulang dengan GE Healthcare Prodigy Pro *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA) *bone densitometry* di GDC RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Korelasi dari frekuensi terapi bifosfonat terhadap kepadatan tulang dilakukan dengan uji analisis kovariansi dan uji linieritas dengan menggunakan metode estimasi kurva, sedangkan untuk mengetahui besar/kekuatan hubungan antara kepadatan tulang dengan frekuensi terapi bifosfonat digunakan *Prevalence Ratio* (PR). Derajat kemaknaan (α) yaitu sebesar 5%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari total 23 sampel dengan rerata usia 6,59 ($\pm 4,74$) tahun didapatkan dua belas anak berjenis kelamin laki-laki. Pendidikan pengasuh didapatkan terbanyak lulusan Sekolah Menengah Atas (SMA) yaitu tiga belas orang. Terdapat tiga tipe OI yang berpartisipasi dalam penelitian ini yaitu OI tipe 1, 3, dan 4 dengan proporsi masing-masing yaitu 2/23, 18/23, dan 3/23 anak dimana 6 anak mampu berjalan tanpa bantuan sedangkan 2 anak tidak dapat mobilisasi yaitu hanya berbaring saja dan 15 anak dengan bantuan kursi roda ataupun alat bantu jalan lainnya. Ada sembilan belas anak OI dengan status gizi normal. Rerata total terapi asam zolendronat (AZ) yang didapatkan pada sampel anak OI adalah 7,13 ($\pm 4,61$) kali. Anak OI yang telah berobat AZ selama ≤ 40 bulan sebanyak 13 anak dengan *mean* durasi pengobatan AZ adalah 40,7 ($\pm 21,75$) bulan. Usia anak OI untuk memulai pengobatan AZ ≤ 50 bulan sebanyak 14 anak dengan *mean* usia memulai pengobatan AZ adalah 49,61 ($\pm 56,29$) bulan. Interval antar infus AZ pada penelitian ini didapatkan *mean* 6,56 ($\pm 2,85$) bulan. Rerata frekuensi fraktur sebelum dan selama pengobatan ZA menurun dari 10,26 ($\pm 20,24$) kali menjadi 4,26 ($\pm 7,19$) kali. *Mean* hasil BMD anak OI pada BMD LS, BMD TBLH, BMD Z-Score LS dan BMD Z-Score TBLH didapatkan secara berurutan adalah 0,49 ($\pm 0,21$), 0,43 ($\pm 0,14$), -2,29 ($\pm 1,62$) dan -2,85 ($\pm 1,73$). Lima dari lima belas anak OI yang memiliki BMD Z-Score berada dalam kisaran usia yang diharapkan yaitu diatas -2.0.

Penelitian ini menyimpulkan bahwa anak dengan OI yang mendapatkan terapi farmakologi bifosfonat memiliki kepadatan tulang rendah dengan rerata frekuensi terapi farmakologi bifosfonat pada anak dengan OI adalah 7.13 ($\pm$ 4,61) kali. Ada pengaruh positif ($r = 0,426$ dan $0,578$) frekuensi terapi bifosfonat terhadap kepadatan tulang pada anak dengan OI dimana semakin tinggi frekuensi AZ yang didapatkan maka semakin tinggi nilai BMD LS maupun BMD LS Z-Score ($p = 0,043$ and $0,024$).

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan dan informasi mengenai manfaat pemberian terapi farmakologi bifosfonat dan mengetahui pengaruh frekuensi terapi bifosfonat terhadap kepadatan tulang pada anak OI. Namun, studi serupa lebih lanjut diperlukan dengan desain *cross-sectional* skala besar dalam hal ukuran sampel dan lokasi studi, berbagai faktor risiko yang lebih luas, dan pemeriksaan DXA BMD terutama BMD LS dan BMD LS Z-score secara periodik guna mengetahui presisi dari efek bifosfonat terhadap peningkatan BMD pada anak OI .

SUMMARY

Osteogenesis Imperfecta (OI) is an inherited disorder of connective tissue due to mutations in COL1A1 and COL1A2, which are the major protein components of the extracellular matrix of bone and skin. It is characterized by severe osteoporosis and bone fragility caused by impaired bone density, causing children with OI to have a major clinical presentation which are bone fractures that can be caused by minor trauma. Bone fractures can also occur in utero in severe cases. So far there is no definitive therapy for OI but bisphosphonates (BP) are group of drugs often used as a pharmacological treatment in OI. The effect of frequency of bisphosphonate therapy on bone mineral density (BMD) in children with OI is unknown. This study aims to prove the effect of frequency of bisphosphonate therapy on bone density in children with OI.

Cross-sectional analysis observational study conducted on March 1st, 2020 to March 31st, 2021. The research subjects are children aged 6 months - 18 years with osteogenesis imperfecta and all subjects enrolled must meet eligibility criteria based on the inclusion and exclusion criteria. Primary data obtained from the results of BMD examination with GE Healthcare Prodigy Pro dual energy x-ray absorptiometry (DXA) bone densitometry at GDC RSUD Dr. Soetomo Surabaya. The correlation of the frequency of bisphosphonate therapy to bone mineral density was carried out by analysis of covariance (ANCOVA) test and a linearity test using curve estimation method, while to find out the magnitude/strength of the relationship between BMD and frequency of bisphosphonate therapy by prevalence ratio (PR). The degree of significance (α) is 5%.

The results showed that the total samples was 23 samples with mean age was 6.59 ($\pm$ 4.74) years with twelve children was male. The level education of caregivers was mostly high school graduates with thirteen caregivers. There were three types of OI who participated in this study, which are OI type 1, 3, and 4 with the proportions respectively was 2/23, 18/23, and 3/23 children. Six children were able to walk independently while two children were unable to mobilize and just lying down and fifteen children walk dependently by wheelchairs or other walking aids. There were nineteen OI children with normal nutritional status. The total mean of zoledronic acid (ZA) therapy was 7.13 ($\pm$ 4.61) times. OI children who have been on ZA treatment for $\leq$ 40 months were 13 children with a mean duration of ZA treatment was 40.7 ($\pm$ 21.75). Age of children with OI to start AZ treatment $\leq$ 50 months were 14 children with a mean age of starting AZ treatment was 49.61 ($\pm$ 56.29) months. The mean of interval between AZ infusions in this study was 6.56 ($\pm$ 2.85) months. The mean of fracture frequency before and during ZA treatment decreased from 10.26 ($\pm$ 20.24) times to 4.26 ($\pm$ 7.19) times. The mean of BMD results of OI children on BMD LS, BMD TBLH, BMD LS Z-Score and BMD TBLH Z-Score was 0.49 ($\pm$ 0.21), 0.43 ($\pm$ 0.14), -2.29 ($\pm$ 1.62) and -2.85 ($\pm$ 1.73) respectively. Five out of fifteen OI children who have a BMD Z-Score are in the expected age range above -2.0.

This research concludes that children with OI receiving bisphosphonate pharmacological therapy have low bone mineral density with mean of frequency of bisphosphonate therapy in children with OI was 7.13 (± 4.61) times. There was a positive effect ($r = 0.426$ and 0.578) frequency of bisphosphonate therapy on bone mineral density in children with OI, which are the higher the AZ frequency, the higher the value of BMD LS and LS Z-Score ($p = 0.043$ and 0.024).

This research aims to provide knowledge and information regarding the benefits of bisphosphonate therapy and the effect of frequency of bisphosphonate therapy on bone mineral density in children with OI. However, further similar studies are needed with a large-scale cross-sectional design in terms of sample size and study location, a wider range of risk factors, and periodic DXA BMD examinations especially BMD LS and BMD LS Z-score to determine the precision of the effect of bisphosphonates on increasing BMD in OI children.

**PENGARUH FREKUENSI TERAPI BIFOSFONAT TERHADAP
KEPADATAN TULANG PADA ANAK DENGAN *OSTEOGENESIS
IMPERFECTA***

Rahma Ira Mustikasari, Bagus Setyoboedi, Rosy Setiawati, Nur Rochmah,
Muhammad Faizi, Windhu Purnomo
Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Indonesia

ABSTRAK

LATAR BELAKANG: Osteogenesis imperfecta (OI) ditandai dengan osteoporosis berat dan fragilitas tulang yang disebabkan karena gangguan kepadatan tulang. Belum ada terapi definitif untuk OI namun bifosfonat sering digunakan sebagai pengobatan farmakologis pada OI.

TUJUAN: Menganalisis pengaruh frekuensi terapi bifosfonat terhadap kepadatan tulang pada anak dengan OI.

METODE: Studi potong lintang ini dilakukan pada 1 Maret 2020 hingga 31 Maret 2021 dengan subyek penelitian adalah anak usia 6 bulan - 18 tahun dengan OI. Kepadatan tulang (BMD) diperiksa dengan *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA) di GDC RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pengaruh frekuensi terapi bifosfonat terhadap kepadatan tulang dianalisis dengan menggunakan uji analisis bivariat.

HASIL: Dua puluh tiga pasien dengan OI masuk dalam penelitian, 11/22 perempuan dan 12/22 laki-laki, rerata usia adalah $6,59(\pm 4,74)$ tahun. Proporsi OI tipe 1, 3, dan 4 adalah 2/23, 18/23, dan 3/23. Rerata jumlah frekuensi terapi asam zolendronat (AZ) pada anak OI adalah $7,13(\pm 4,61)$ kali. Rerata frekuensi fraktur sebelum dan selama pengobatan AZ menurun dari 10,26 ($\pm 20,24$) kali menjadi 4,26 ($\pm 7,19$) kali. *Mean* hasil BMD anak OI pada BMD LS, BMD TBLH, BMD Z-Score LS dan BMD Z-Score TBLH didapatkan secara berurutan adalah 0,49 ($\pm 0,21$), 0,43 ($\pm 0,14$), -2,29 ($\pm 1,62$) dan -2,85 ($\pm 1,73$). Ada pengaruh positif frekuensi terapi bifosfonat terhadap BMD LS dan BMD LS Z-score pada anak OI ($p=0,043$; $r=0,426$ and $p=0,024$; $r=0,578$).

SIMPULAN: Ada pengaruh positif frekuensi terapi bifosfonat terhadap BMD pada anak OI. Semakin tinggi frekuensi AZ, maka semakin tinggi BMD LS dan BMD LS Z-score. Pemantauan DXA BMD secara periodik dibutuhkan.

KATA KUNCI : *Osteogenesis Imperfecta* (OI), Kepadatan tulang, Bifosfonat (BP), *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA), asam zolendronat (AZ)

THE EFFECT OF FREQUENCY OF BIPHOSPHONATE THERAPY ON BONE MINERAL DENSITY IN CHILDREN WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Rahma Ira Mustikasari, Bagus Setyoboedi, Rosy Setiawati, Nur Rochmah,
Muhammad Faizi, Windhu Purnomo
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Airlangga University
Hospital Dr. Soetomo Surabaya, Indonesia

ABSTRACT

BACKGROUND: Osteogenesis imperfecta (OI) is characterized by severe osteoporosis and bone fragility caused by impaired bone mineral density (BMD). There is no definitive therapy for OI yet but bisphosphonates are oftenly used as a pharmacological treatment for OI.

PURPOSE: analyze the effect of bisphosphonate therapy frequency on BMD in children with OI.

METHOD: This cross sectional study was performed on 2020 to 2021 with the subjects are children aged 6 months - 18 years with OI. Bone mineral density examined by dual energy x-ray absorptiometry (DXA) at GDC RSUD Dr. Soetomo Surabaya. The effect of frequency of zolendronic acid (ZA) therapy on BMD analyzed by using bivariate analysis test.

RESULTS: Twenty-three patients with OI were included in the study, 11/22 were female. The mean age was $6.59(\pm 4.74)$ year old. Proportion of OI type 1,3, and 4 was 2/23, 18/23, and 3/23. The average frequency of ZA therapy was $7.13(\pm 4.61)$ times whether average fracture frequency before and during ZA treatment decreased from $10.26(\pm 20.24)$ times to $4.26(\pm 7.19)$ times. The mean of BMD LS, BMD TBLH, BMD LS Z-Score and BMD TBLH Z-Score were $0.49(\pm 0.21)$; $0.43(\pm 0.14)$; $-2.29(\pm 1.62)$ and $-2.85(\pm 1.73)$ respectively. The effect of frequency of bisphosphonate (BP) therapy on BMD LS and BMD LS Z-Score was positive ($p=0.043$; $r=0.426$ and $p=0.024$; $r=0.578$).

CONCLUSION: There was a positive effect of the frequency of BP therapy on BMD in OI children. The higher frequency of ZA, the higher BMD LS and BMD LS Z-Score. Following-up of DXA BMD periodically is needed.

KEYWORDS : Osteogenesis Imperfecta (OI), Bone mineral density (BMD), Bisphosphonates (BP), dual energy x-ray absorptiometry (DXA), zolendronic acid (ZA)

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Sampul Prasyarat Gelar	iii
Lembar Persetujuan	iv
Lembar Pengesahan	v
Kata Pengantar	vi
Ucapan Terima Kasih	vii
Lembar Pernyataan Orisinalitas	xii
Lembar Pernyataan Persetujuan Publikasi	xiii
Ringkasan	xiv
Summary	xvi
Abstrak	xviii
Abstract	xix
Daftar Isi	xx
Daftar Tabel	xxiii
Daftar Gambar	xxiv
Daftar Lampiran	xxv
Daftar Singkatan	xxvi

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	1
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4

BAB 2 OSTEOPENIA IMPERFECTA

2.1 Osteopenia Imperfecta	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Etiologi	7
2.1.4 Diagnosis	10
2.1.5 Klasifikasi	14
2.1.5.1 OI Tipe I	16
2.1.5.2 OI Tipe II	18
2.1.5.3 OI Tipe III	20
2.1.5.4 OI Tipe IV	23
2.1.5.5 OI Tipe V	23
2.1.5.6 OI Tipe VI	24
2.1.5.7 OI Tipe VII, VIII, IX	26
2.1.6 Diagnosis Banding	28
2.1.7 Manajemen	29

2.1.7.1 Rehabilitasi	30
2.1.7.2 Pengobatan Bedah	31
2.1.7.3 Pengobatan farmakologis	33
2.1.7.4 Bifosfonat	34
2.1.7.4.1 Sejarah	34
2.1.7.4.2 Mekanisme kerja bifosfonat	35
2.1.7.4.3 Rekomendasi Penggunaan Bifosfonat pada Anak	37
2.1.7.4.4 Dampak negatif	42
2.1.7.4.5 Bifosfonat untuk Pencegahan Fraktur pada Osteogenesis Imperfecta	44
2.1.7.5 Bedah Ortopedi	49
2.2 Tulang	51
2.2.1 Definisi	51
2.2.2 Fisiologi Tulang	52
2.2.3 Patologi Tulang	59
2.2.4 Kepadatan Tulang	67
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka konseptual	81
3.2 Keterangan Kerangka Konseptual	82
3.3 Hipotesis Penelitian	84
BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	85
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	85
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	85
4.3.1 Populasi Penelitian	85
4.3.2 Sampel Penelitian	85
4.3.3 Teknik Pengambilan Sampel	86
4.4 Kriteria Inklusi	86
4.5 Kriteria Eksklusi	86
4.6 Kriteria Drop Out	86
4.7 Besar Sampel	86
4.8 Pengumpulan Data	87
4.9 Variabel Penelitian	87
4.9.1 Variabel Tergantung	87
4.9.2 Variabel Bebas	87
4.10 Definisi Operasional	88
4.11 Pengolahan dan Penyajian Data	89
4.11.1 Penyajian Data	89
4.11.2 Analisis dan Pengolahan Data	89
4.12 Etik Penelitian	90
4.13 Jadwal Kegiatan Penelitian	90
4.14 Alur Penelitian	91
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN	
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	92

5.2 Pengaruh Frekuensi Terapi Bifosfonat Terhadap Kepadatan Tulang Pada Anak dengan OI	95
BAB 6 PEMBAHASAN	
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian	98
6.2 Pengaruh Frekuensi Terapi Bifosfonat Terhadap Kepadatan Tulang Pada Anak dengan OI	105
BAB 7 PENUTUP	
7.1 Simpulan	113
7.2 Saran	113
Daftar Pustaka	115
Lampiran	122

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi klinikopatologi dari Osteogenesis Imperfecta	16
Tabel 2.2 Struktur kimiawi, cara pemberian, kisaran dosis, dan potensi relatif terhadap etidronat dari bifosfonat utama yang digunakan pada pasien anak (urutan potensi relatif)	38
Tabel 2.3 Protokol pemberian infus asam zoledronat	40
Tabel 2.4 Kriteria diagnostik DXA organisasi kesehatan dunia	74
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	92
Tabel 5.2 Kejadian Fraktur pada Anak OI	94
Tabel 5.3 Pengaruh Frekuensi Terapi Bifosfonat Terhadap BMD LS, BMD TBLH, BMD LS Z-Score, dan BMD TBLH Z-Score Anak OI	97

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme Molekul OI	9
Gambar 2.2 Gambaran klinis yang berhubungan dengan OI	15
Gambar 2.3 Bayi prematur dengan OI tipe II	19
Gambar 2.4 Perbandingan tulang antara yang dengan terapi dan tanpa terapi	21
Gambar 2.5 Kesan basilar pada MRI otak	22
Gambar 2.6 Deskripsi skematis dari efek utama bifosfonat pada sel tulang	36
Gambar 2.7 Diagram penggunaan bifosfonat pada orang muda dengan osteogenesis imperfecta berat	39
Gambar 2.8 Strategi osteoklastogenesis dan osteoblastogenesis	54
Gambar 2.9 Model remodeling tulang saat ini	57
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	81
Gambar 4.1 Alur Penelitian	91
Gambar 5.1 Hubungan antar Frekuensi Fraktur Selama Pengobatan AZ dengan Hasil BMD LS Z-Score	95
Gambar 5.2 Hubungan antar Frekuensi AZ yang Didapatkan dengan Hasil BMD	96
Gambar 5.3 Hubungan antar Frekuensi Fraktur selama Pengobatan AZ dengan Durasi Pengobatan AZ	97

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Lembar Pengumpul Data.....	122
Lampiran 2 Pemeriksaan Bone Densitometry dengan <i>Dual Energy</i> <i>X-Ray Absorptiometry</i>	127
Lampiran 3 <i>Information to Consent</i>	132
Lampiran 4 Form Persetujuan Mengikuti Penelitian	139
Lampiran 5 Form Persetujuan Tindakan Medis	140
Lampiran 6 Form Pernyataan Pengunduran Diri	141
Lampiran 7 Hasil Statistik	142
Lampiran 8 Etik Penelitian	149

DAFTAR SINGKATAN

aBMD	: areal bone mineral density
AZ	: Asam zolendronat
BMC	: bone mineral content
BMD	: Bone mineral density
BP	: Bifosfonat
BUA	: atenuasi ultrasonik broadband
COL1A1	: Kolagen tipe I rantai $\alpha 1$ (I)
COL1A2	: Kolagen tipe I rantai $\alpha 2$ (I)
CRTAP	: <i>Cartilage associated protein</i>
DI	: <i>Dentinogenesis imperfecta</i>
DNA	: Asam deoksiribonukleat
DSB	: <i>Double strand break</i>
DXA	: <i>Dual Energy X-Ray Absorptiometri</i>
ECM	: <i>Extracellular matrix</i>
ER	: Retikulum endoplasma
FKBP10	: FK506-Binding Protein 10
HR	: <i>Hazard Ratio</i>
HSP47	: <i>Heat Shock Protein-47</i>
LEPRE1	: <i>Leucine proline-enriched proteoglycan 1</i>
LS	: <i>Lumbar spine</i>
MR	: <i>Mortality Rate</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NAI	: <i>Non Accidental Injury</i>
NMD mRNA	: <i>Nonsense-mediated mRNA decay</i>
NPR	: <i>National Patient Register</i>
OH	: Hydroxide
OI	: <i>Osteogenesis imperfecta</i>
OSX	: Osterix
P3H1	: Prolyl 3-hydroxylase 1
PAM	: Pamidronat
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PEDF	: Pigment epithelium-derived factor
PPIB	: Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B
PTH	: <i>Parathyroid hormone</i>
QCT	: <i>Quantitative computed tomography</i>
QUS	: <i>Quantitative ultrasound</i>
RANK	: Receptor Activator of Nuclear Factor $K\beta$
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor $K\beta$ -Ligand
RDA	: <i>Recommended Dietary Allowances</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
SD	: Sekolah Dasar
SD	: Standart Deviasi
SERPINF1	: <i>Serpin Family F Member 1</i>

SMA	: Sekolah Menengah Atas
SMP	: Sekolah Menengah Pertama
SNP	: Polimorfisme nukleotida tunggal
SSB	: <i>Single Strand Break</i>
TBLH	: <i>Total body less head</i>
UPR	: <i>Unfolded protein response</i>
UV	: Ultraviolet
vBMD	: <i>volumetric bone mineral density</i>