

**PANDUAN PRAKTIK KLINIS
IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA**

Osteogenesis Imperfecta



**IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA
2016**

**PANDUAN PRAKTIK KLINIS
IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA**

Osteogenesis Imperfecta

Penyunting

Nanis Sacharina Marzuki

I Made Arimbawa

Indra Widjaja Himawan



**IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA
2016**

Panduan Praktik Klinis Ikatan Dokter Anak Indonesia
Osteogenesis Imperfecta

Disusun oleh: Unit Kerja Koordinasi Endokrinologi
Ikatan Dokter Anak Indonesia

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apa pun juga tanpa seizin penulis dan penerbit

Copy Editor: Iffa Mutmainah

Cetakan Pertama 2017

Diterbitkan oleh:

Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia

Tim Penyusun

I Made Arimbawa
Indra Widjaja Himawan
Aman B. Pulungan
Eka Agustia Rini
Nanis Sacharina Marzuki
Jose RL Batubara

Kata Sambutan

Ketua UKK Endokrinologi

Panduan Praktik Klinis (PPK) Ikatan Dokter Anak Indonesia mengenai Osteogenesis Imperfecta merupakan panduan yang akan digunakan oleh dokter spesialis anak dan petugas kesehatan lainnya dalam menangani pasien anak dan remaja yang menderita Osteogenesis Imperfecta. Panduan ini perlu dibuat supaya ada keseragaman dalam mendiagnosis dan melakukan tatalaksana pasien dengan Osteogenesis Imperfecta. Osteogenesis Imperfecta merupakan kelainan tulang bawaan yang disebabkan kelainan genetik.

Osteogenesis Imperfecta adalah kelainan pada tulang berupa tulang yang mudah patah yang disebabkan adanya kelainan pada pembentukan kolagen tulang, kelainan ini berupa kelainan genetik yang disebabkan oleh adanya mutasi pada gen. Pada anak yang menderita osteogenesis imperfekta, bone mineral density (BMD) sangat rendah sehingga mudah terjadinya fraktur meskipun benturan yang terjadi tidak keras. Pada osteogenesis imperfekta selain adanya fraktur juga ditemukan adanya sklera mata yang berwarna biru, dan kelainan pada gigi. Untuk meningkatkan BMD atau mengurangi risiko fraktur pada anak yang menderita penyakit osteogenesis imperfekta bisa diberikan sodium pamidronat secara rutin, saat ini obat yang sudah masuk fornas adalah solendronik acid atau someta yang bisa diberikan secara rutin. Sehubungan dengan hal ini perlu dibuatkan panduan mengenai Osteogenesis Imperfecta.

Kami berharap PPK ini dapat digunakan oleh semua pihak baik dokter spesialis anak, petugas kesehatan lainnya dan pemegang kebijakan dalam menangani pasien anak dan remaja yang menderita Osteogenesis imperfekta. Dengan selesainya PPK diagnosis dan tatalaksana Osteogenesis imperfekta kami mengucapkan banyak terima kasih kepada tim penyususun PPK ini yaitu dr I Made Arimbawa, Sp.A(K) sebagai ketua tim, dr Indra Widjaja himawan, Sp.A(K) sebagai sekretaris tim dan anggota tim yang terdiri dari Prof. dr. Jose RL. Batubara, PhD, Sp.A(K), Dr. dr. Aman B. Pulungan, Sp.A(K), dr. A. Nanis Sacharina Marzuki, Sp.A(K), dr Eka Agustia Rini, Sp.A(k), dr. Antonius H. Pudjiadi, Sp.A(K), dr Iffa Mutmainah dan dr. Fenny D'Silva. Kepada ketua umum PPIDAI beserta sekretariat PP IDAI atas

dukungannya dalam pembuatan PPK ini. Kami juga mohon maaf apabila masih ada kekurangan dalam PPK ini, dan semoga PPK ini bermanfaat untuk semua, terima kasih

I Wayan Bikin Suryawan

Ketua UKK Endokrinologi IDAI

Kata Sambutan Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia

Salam hormat dari Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia

Puji dan syukur kepada Allah SWT karena atas rahmat dan ridho-Nya, Buku “Panduan Praktik Klinis Ikatan Dokter Anak Indonesia Osteogenesis Imperfecta” yang merupakan hasil karya Unit kerja Koordinasi (UKK) Endokrinologi, dapat diterbitkan.

Osteogenesis imperfecta (OI) merupakan kelainan yang diturunkan secara genetik. Anak dengan OI akan mengalami gangguan aktivitas dan tumbuh kembang yang tidak optimal. Gejala OI dapat bervariasi pada setiap individu, dari sangat ringan hingga berat yang dapat mengancam nyawa. Penting bagi dokter spesialis anak untuk dapat menangani dan mengontrol gejala-gejala yang dialami oleh penderita OI. Semakin dini langkah pengobatan dilakukan, maka akan semakin besar pula peluang untuk hidup sehat dan produktif.

Ikatan Dokter Anak Indonesia senantiasa melakukan peningkatan pelayanan kesehatan anak yang optimal. Hal ini menjadi suatu keharusan demi tercapainya salah satu Tujuan Pembangunan Berkelanjutan (*Sustainable Development Goals*; SDGs) terkait kesehatan. Penyusunan buku panduan ini diharapkan dapat membantu meningkatkan pelayanan kesehatan anak di Indonesia.

Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia (PP IDAI) mengucapkan selamat dan terima kasih kepada seluruh kontributor yang telah memberikan sumbangan pemikiran atas terbitnya buku PPK osteogenesis imperfecta ini. Semoga buku panduan ini dapat memenuhi kebutuhan ilmiah dibidang kedokteran khususnya ilmu kesehatan anak di Indonesia.

Aman B. Pulungan

Ketua Umum Ikatan Dokter Anak Indonesia

Daftar Isi

Tim Penyusun.....	iii
Kata Sambutan Ketua UKK Endokrinologi.....	iv
Kata Sambutan Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia	v
Daftar Isi	vii
Daftar Tabel.....	ix
Daftar Gambar.....	ix
Daftar Singkatan.....	x
A. Pendahuluan	1
B. Kriteria Diagnosis	1
B.1. Anamnesis.....	2
B.2. Pemeriksaan Fisis.....	2
B.3. Alur diagnosis:.....	2
B.4. Pemeriksaan penunjang.....	4
C. Tata laksana.....	4
C.1. Medikamentosa.....	4
C.2. Bedah ortopedi	6
C.3. Rehabilitasi medik.....	6
C.4. Konseling genetik.....	6
C.5. Konsultasi ahli terkait.....	7
D. Pemantauan	7

Daftar Tabel

Tabel 1. Klasifikasi Osteogenesis Imperfecta	2
Tabel 2. Protokol Pemberian Bifosfonat.....	5
Tabel 3. Persiapan Pemberian Infus Asam Zoledronat	6

Daftar Gambar

Gambar 1. Alur Diagnosis Osteogenesis Imperfecta.....	3
---	---

Daftar Singkatan

AP	Anteroposterior
AZ	Asam zoledronat
BMD	<i>Bone mineral density</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DPL	Darah perifer lengkap
DXA	<i>Dual-energy x-ray absorptiometry</i>
INCDS	<i>International Nomenclature group for Constitutional Disorders ICHG of the Skeleton</i>
kg	kilogram
mg	milligram
OI	Osteogenesis Imperfecta
THT	Telinga Hidung Tenggorok
USG	Ultrasonografi

A. Pendahuluan

Osteogenesis Imperfecta (OI) merupakan kelainan pembentukan jaringan kolagen yang berfungsi sebagai jaringan ikat dan disebabkan oleh mutasi gen yang menyebabkan gangguan pada pembentukan kolagen tipe 1.

Osteogenesis Imperfecta diturunkan secara genetik, dengan karakteristik fragilitas tulang dan rendahnya massa tulang, mempunyai kecenderungan mengalami fraktur multipel akibat trauma ringan sampai sedang. Kelainan ini disebut juga *brittle bone disease*. Mutasi genetik yang terjadi tidak hanya bermanifestasi sebagai kerapuhan tulang, tetapi juga berupa penipisan kulit, deviasi struktur tulang, hipermobilitas sendi, gangguan pendengaran, kerapuhan gigi, dan sklera biru.

Insidens OI terdeteksi sekitar 1:20.000 sampai 50.000 kelahiran hidup serta tidak berhubungan dengan jenis kelamin maupun ras tertentu. Osteogenesis Imperfecta diklasifikasikan menjadi beberapa tipe berdasarkan manifestasi klinis dan histologis yang ditemukan serta mekanisme pewarisan mutasi genetik, secara autosomal dominan atau autosomal resesif.

Diagnosis OI ditegakkan berdasarkan anamnesis termasuk riwayat keluarga, manifestasi klinis, dan pemeriksaan penunjang yang meliputi pemeriksaan radiologi, laboratorium, serta bila memungkinkan kultur fibroblast dan analisis mutasi. Terapi simptomatik bertujuan untuk mengurangi angka kejadian fraktur tulang, mencegah deformitas tulang panjang dan skoliosis, serta memperbaiki fungsi. Pengobatan dengan bifosfonat (pamidronat intravena atau asam zoledronat) memiliki beberapa keuntungan yaitu bifosfonat membantu menurunkan resorpsi oleh osteoklas. Prognosis bervariasi tergantung jumlah dan keparahan gejala.

B. Kriteria Diagnosis

Pendekatan diagnosis melibatkan semua aspek termasuk riwayat penyakit yang sama pada keluarga, riwayat kehamilan, dan pemeriksaan fisis. Pada umumnya diagnosis dapat ditegakkan secara klinis. Hanya pada beberapa situasi diperlukan pemeriksaan khusus seperti pemeriksaan kolagen dan DNA, yaitu bila setelah pemeriksaan klinis berupa anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan radiologi diagnosis OI belum dapat ditegakkan atau masih meragukan.

B.1. Anamnesis

- Riwayat prenatal : ditemukan patah tulang panjang pada janin saat USG
- Riwayat perinatal : adanya fraktur
- Riwayat keluarga : adanya kematian perinatal, adanya keluarga dengan patah tulang berulang, gigi rapuh (*dentinogenesis imperfecta*), sklera biru, gangguan pendengaran dini.
- Riwayat penyakit : mulai timbulnya, progresifitas, riwayat pertumbuhan dan adanya patah tulang berulang

B.2. Pemeriksaan Fisis

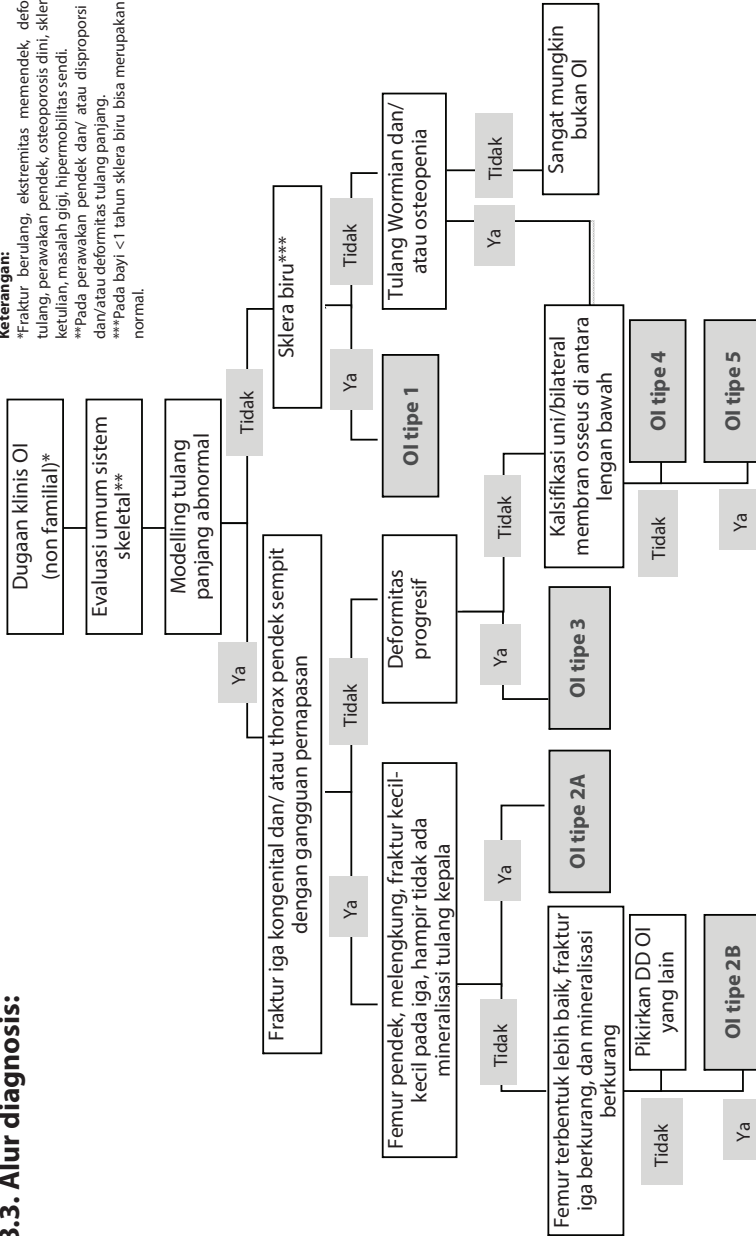
Pemeriksaan fisik berdasarkan jenis dan tipe OI. Fraktur dan osteopenia merupakan gambaran khas klinis OI. Klasifikasi OI adalah sebagai berikut (tabel 1):

Tabel 1. Klasifikasi Osteogenesis Imperfecta

Klasifikasi OI	Keterangan
Berdasarkan berat ringannya	OI ringan sedang (tipe A) OI dengan deformitas progresif dan letal dimasa perinatal (tipe B).
Menurut <i>the International Nomenclature group for Constitutional Disorders ICHG of the Skeleton (INCDIS)</i> pada tahun 2010	Tipe 1: OI tanpa deformitas dengan sklera biru Tipe 4: Bentuk umum OI tanpa sklera biru Tipe 5 OI dengan kalsifikasi pada membran intraosseous Tipe 3 OI dengan deformitas progresif Tipe 2: OI letal dimasa perinatal
Tipe 1,4,5 berdasarkan berat ringannya digolongkan sebagai OI tipe A. Tipe 2,3 digolongkan sebagai OI tipe B.	

B.3. Alur diagnosis:

Keterangan:
 *Fraktur berulang, ekstremitas memendek, deformitas tulang, perawakan pendek, osteoporosis dini, sklera biru, ketulan, masalah gigi, hipermobilitas sendi.
 **Pada perawakan pendek dan/ atau disproposisi tubuh dan/atau deformitas tulang panjang.
 ***Pada bayi <1 tahun sklera biru bisa merupakan tanda normal.



Gambar 1. Alur Diagnosis Klinis Osteogenesis Imperfecta

Sumber: Van Dijk FS, Cobben JM, Karimnejad A, Maugeri A, Nikkels PGJ, van Rijn RR, Pals G. Osteogenesis Imperfecta: a review with Clinical Samples. Mol Syndromol 2011;2:1-20.

B.4. Pemeriksaan penunjang

- Radiologi:
- Ditemukan tanda fraktur atau penurunan densitas mineral tulang (osteopenia atau osteoporosis) dari pemeriksaan:
 - USG pranatal
 - Bone survey
 - BMD (bila tersedia standar normal untuk anak sesuai usia)
- Laboratorium
 - Biokimia tulang (kalsium, vitamin D, fosfat, alkali fosfatase, magnesium)
- Bila klinis meragukan dan pemeriksaan memungkinkan, kultur fibroblast dan analisis mutasi

C. Tatalaksana

Penderita OI memerlukan penanganan multidisiplin. Pemberian terapi medikamentosa diberikan setelah konsultasi dengan ahli endokrinologi anak. Pada beberapa kasus, penanganan perlu dimulai sejak lahir. Penyakit ini didasari oleh kelainan genetik maka tidak ada pengobatan definitif untuk OI, dan terutama difokuskan untuk mengurangi gejala, yang meliputi:

C.1. Medikamentosa

Terapi medikamentosa dapat diberikan segera setelah diagnosis ditegakkan.

- Bisfosfonat:
 - Pamidronat. Usia minimal pemberian pamidronat intravena adalah 2 minggu. Dosis yang umum digunakan adalah 9-12 mg/kg/ tahun yang diberikan secara siklik setiap 1-4 bulan, dengan protokol sebagai berikut (tabel 2).
 - Asam zoledronat
Usia minimal pemberian asam zoledronat intravena adalah 3 bulan (untuk usia dibawah 3 bulan pemberian terapi berdasarkan pertimbangan tim ahli, minimal 2 orang). Persiapan pemberian infus asam zoledronat ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 2. Protokol Pemberian Sodium Pamidronat

Pemeriksaan awal		
Serum	Kalsium, fosfat, alkali fosfatase, kreatinin, DPL	
Urin	Kalsium, kreatinin	
Radiologis	Kepala (AP/Lateral), vertebra (AP tegak, thoraks lateral, segmen lumbar), ekstremitas atas dan bawah (AP/ lateral), usia tulang	
BMD	DXA	
Dosis (maksimal 60 mg/ hari)		
Usia	Dosis	Frekuensi
< 2 tahun	0,5 mg/kg/hari untuk 3 hari	2 bulan
2-3 tahun	0,75 mg/kg/ hari untuk 3 hari	3 bulan
>3 tahun	1,0 mg/kg/hari untuk 3 hari	4 bulan
Pengenceran		
Obat (mg)	Volume NaCl 0,9% (ml)	Kecepatan infus (ml/ jam)
0-5,0	50	15
5,1-10	100	30
10,1-15,0	150	45
15,1-25,0	250	75
25,1-50,0	500	150
50,1-60,0	600	180
Konsentrasi maksimal 0,1 mg/ml		
Pemantauan		
BMD setiap 2 siklus terapi atau minimal 2 kali dalam setahun		
Setiap siklus terapi:		
Evaluasi klinis	Antropometri: tinggi badan, berat badan, lingkar kepala Asupan kalsium dan vitamin D Aktivitas Nyeri Jumlah fraktur, operasi Obat-obatan lainnya yang diminum Efek samping obat: demam tinggi (reaksi fase akut); pada bayi bisa disertai bronkospasme (jarang)*	
Evaluasi laboro- rium	Kreatinin serum sebelum terapi Kalsium ion sebelum infus pertama dan sebelum pulang Darah perifer lengkap	
Fisioterapi dan terapi okupasi dievaluasi setiap siklus terapi		

Infus intravena dosis tunggal 0,05 mg/kgbb/hari selama 30-45 menit (dosis maksimum 2 mg/infus). Untuk neonatus atau bayi kurang dari 1 tahun, dosis lebih rendah 0,025 mg/kgbb/hari.

Tabel 3. Protokol pemberian infus asam zoledronat

	Dosis AZ dalam infus berdasarkan BB	Volume NaCl 0,9% yang diperlukan	Lama pemberian infus	Interval siklus
Neonatus	0,0125 mg/kg/dosis	50 ml NaCl 0,9%	45 menit	-
Bayi	0,025 mg /kg/dosis	50 ml NaCl 0,9%	45 menit	3 bulan
>12 bulan	0,05 mg/kg/dosis	100 ml NaCl 0,9%	30 menit	6 bulan

AZ: Asam Zoledronat

Pada pemberian AZ silus pertama pasien harus menjalani rawat inap selama 2 hari untuk pemantauan ketat komplikasi akut yang mungkin terjadi. Pemberian AZ berikutnya cukup 1 hari perawatan. Semua pasien disarankan untuk menjaga asupan kalsium oral yang cukup dengan dosis harian 1200 mg bersama dengan dosis harian vitamin D (400-800 IU).

C.2. Bedah ortopedi

Tatalaksana ditujukan untuk perawatan fraktur dan koreksi deformitas.

C.3. Rehabilitasi medik

Rehabilitasi fisis dimulai sedini mungkin sehingga pasien dapat mencapai tingkat fungsional yang optimal berupa penguatan otot sendi dan mengoptimalkan mobilitas.

C.4. Konseling genetik

Penderita dan keluarga dijelaskan mengenai kemungkinan diturunkannya penyakit ini.

C.5. Konsultasi ahli terkait

Konsultasi bidang ahli lain seperti dokter gigi dan spesialis THT (Telinga Hidung Tenggorok) dilakukan sesuai indikasi. Skrining gangguan pendengaran pada pasien OI dilakukan pada usia ≥ 10 tahun.

D. Pemantauan

Pemantauan klinis dan laboratorium sesuai protokol pengobatan, meliputi:

- Antropometri
- Tingkat nyeri dan riwayat/ jumlah fraktur
- Aktivitas, tingkat mobilitas
- Komplikasi pengobatan
- Laboratorium: darah tepi lengkap, kreatinin serum dan kalsium ion
- *Bone survey* dan BMD sesuai protokol pengobatan atau minimal setiap tahun

Daftar Bacaan

1. Al-Agha AE dan Hayatalhazmi RS. Osteoporosis treatment with zoledronic acid in pediatric population at a university hospital in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2015;36:1312–1318.
2. Alharbi, S.A. 2016. A systematic overview of osteogenesis imperfecta. *Mol biol.* 2016;5:1-9.
3. Byers PH, Deborah Krakow D, Nunes ME, Melanie Pepin M. Genetics In Medicine. 2006;8:383-388.
4. Dijk VFS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164A:1470–1481.
5. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, dkk. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gain but not short-term functional improvement. *J bone and mineral.* 2005;20:977-986.
6. Lindahl K, Kindmark A, Rubin CJ, Malmgren B, Grigelioniene G, Söderhäll S. Decreased fracture rate, pharmacogenetics and BMD response in 79 Swedish children with osteogenesis imperfecta types I,III and IV treated with pamidronate. 2016;87:11-18.

7. Marzuki NS, Batubara JRL. Osteogenesis Imperfecta. Dalam: Batubara JRL, Tridjaja B, Pulungan A, penyunting. Buku Ajar Endokrinologi Anak. Edisi ke-2. In Press.
8. Rijks EBG, Bongers BC, Vlemmix MJG, Boot AM, van Dijk ATH, Sakkers RJB, dkk. Efficacy and safety of bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta : systematic review, hormone research in pediatrics. *Horm Res Paediatr.* 2015;84:26-42.
9. Sánchez-Sánchez LM, Cabrera-Pedroza AU, Palacios-Saucedo G, de la Fuente-Cortez B. Zoledronic acid (zoledronate) in children with osteogenesis imperfecta (OI). *Gac Med Mex.*2015;151:152-156.
10. Starr RS, Roberts TT, Fischer PR. Osteogenesis Imperfecta: Primary Care. *Ped in Review.* 2010;31:e54-e64.
11. van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M, dkk. Best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *European Journal of Human Genetics.* 2012;20:11–19.
12. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics.* 2003;111:1030-6.