

## ASPEK KLINIK, GENETIK DAN MOLEKULER OSTEOGENESIS IMPERFEKTA

Mariska\*, EI Auerkari\*\*

\*Peserta PPDGS Ortodontik Fakultas Kedokteran Gigi-Universitas Indonesia

\*\*Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi-Universitas Indonesia

### Abstract

*Osteogenesis imperfecta (OI) is a heritable disorder of connective tissue that mainly affects the bones. Being always associated with bone fragility, it is also known as "brittle bone" disease. Multiple bone fractures are common, and in severe cases can occur even before birth. The condition is characterized by fractures with minimal or absent trauma, dentinogenesis imperfecta, short stature, blue sclerae, and in adult years, hearing loss. Most cases of OI, which is inherited in an autosomal dominant manner, result from mutations affecting the genes COL1A1 (collagen type I alpha 1) and COL1A2 (collagen type I alpha 2) that encode pro- $\alpha$  1 and pro- $\alpha$  2 chains of type I collagen. The type I collagen molecule accounts for about 90% of the organic matrix of the bone. In addition, collagen forms a family of proteins that strengthen and support many tissues in the body, including cartilage, tendons, skin, and the white part of the eye (sclera). This paper aims to review the genetic contribution to OI.*

Key words: Osteogenesis imperfecta; molecular genetics; Clinical features

### Pendahuluan

Osteogenesis imperfecta (OI) adalah kelainan genetik pada jaringan ikat, yang umumnya mengenai tulang. Individu dengan kondisi OI memiliki tulang yang rapuh dan mudah sekali patah.<sup>1-7</sup> Penyakit ini pertama kali ditemukan pada tahun 1684 oleh Malebranche dan dilaporkan terjadinya OI pada tiga generasi keluarga oleh Ekman tahun 1788, serta pada tahun 1975, Pentinen dkk. merupakan orang yang pertama kali melaporkan adanya metabolisme kolagen yang abnormal pada kultur fibroblas dari subyek OI lethal. Penemuan ini pada penelitian OI era modern disebut sebagai kelainan genetik pada metabolisme kolagen tipe I.<sup>8-10</sup>

Karakteristik yang khas pada penderita Osteogenesis antara lain diketemukannya beberapa fraktur dengan atau tanpa trauma, tubuh penderita pendek, jika dibandingkan dengan anggota keluarganya yang lain adalah normal, kemudian penderita OI kadang memiliki sklera berwarna biru, dentinogenesis imperfekta, maloklusi dan pada usia dewasa, umumnya penderita OI mengalami kemunduran pada pendengaran atau, bahkan kehilangan pendengarannya, serta 75% memiliki maloklusi kelas III.<sup>6</sup>

Berdasarkan penelitian terakhir, Kuurila dkk. Menyatakan prevalensi terjadinya Osteogenesis imperfekta mendekati 1/15.000. Osteogenesis imperfekta merupakan golongan penurunan *autosomal dominant*. Setiap keturunan dari individu

\*\*Alamat Korespondensi: Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi-Universitas Indonesia.



dengan osteogenesis imperfekta memiliki kemungkinan 50% mewarisi mutasi.

Sebagian besar kasus OI disebabkan oleh beberapa mutasi dari gen yang bersangkutan, yaitu gen COL1A1 dan gen COL1A2, yaitu gen yang mengkodekan rantai pro- $\alpha$ 1 dan pro- $\alpha$ 2 dari kolagen tipe I. Di dalam tulang, 90% matriks organiknya adalah kolagen tipe I dan kolagen ini juga merupakan protein yang memperkuat dan mendukung beberapa jaringan dalam tubuh, antara lain kartilago, tendon, kulit dan bagian putih dari mata, yaitu sklera. Adanya mutasi pada gen-gen yang mengkode kolagen tipe I, mengakibatkan defek struktur pada kolagen tipe I yang akan melemahkan jaringan ikat, terutama jaringan tulang dan dihasilkan gambaran klinis dari osteogenesis imperfekta.

Berdasarkan hal-hal di atas, makalah ini akan membahas mengenai Osteogenesis imperfecta berdasarkan pola pewarisan dengan berbagai mutasi gen pengkode kolagen tipe I yang berhubungan dengan OI disertai bentuk klinis OI dan perawatan pada umumnya.

#### Definisi dan Etiologi

*Osteogenesis Imperfekta* (OI), disebut juga "*brittle bone disease*" adalah suatu kelainan genetik yang umumnya mengenai tulang, dimana tulang rapuh sehingga mudah fraktur walau tanpa penyebab atau hanya karena trauma ringan.<sup>1-7,12,13</sup> Istilah Osteogenesis imperfekta memiliki arti "*imperfect bone formation*", ketidaksempurnaan pembentukan tulang. Penderita OI memiliki tulang yang rapuh dan mudah patah. Fraktur yang terjadi seringkali tidak hanya satu, tetapi beberapa, bahkan pada OI yang parah, fraktur terjadi sebelum lahir.<sup>7</sup>

Penelitian mengidentifikasi adanya beberapa tipe dari Osteogenesis imperfekta. Pada tahun 1978, Silence mengklasifikasikan OI menjadi empat tipe berdasarkan keadaan klinis. Klasifikasi ini kemudian berkembang dan dimodifikasi. Tipe-tipe OI ini kemudian dibedakan berdasarkan keadaan klinis, gambaran radiograf, dan sejarah keluarga, namun gejala klinis yang tampak seringkali tumpang tindih antar tipe OI.<sup>7</sup> Osteogenesis imperfekta tipe I-IV diturunkan secara autosomal dominan. Dari kasus-kasus yang ditemukan, OI tipe I-IV disebabkan oleh mutasi COL1A1 atau COL1A2 dengan keparahan penyakit yang bervariasi. Osteogenesis imperfekta tipe I merupakan bentuk kondisi OI yang paling ringan, sedangkan OI tipe II merupakan kondisi OI yang paling parah.<sup>1,4,7,8,14</sup>

Selama dua puluh tahun ini, penelitian mengenai hal ini berkembang dengan pesat, sehingga

sekarang telah diketahui bahwa pada sebagian besar kasus OI disebabkan oleh beberapa mutasi dari gen yang bersangkutan, yaitu gen COL1A1 dan gen COL1A2, gen mengkodekan rantai pro- $\alpha$ 1 dan pro- $\alpha$ 2 dari kolagen tipe I.<sup>1,7,8,13</sup> Namun, hubungan antara mutasi yang terjadi pada OI dengan fenotip dan dengan terbentuknya defek pada matriks tulang, belum begitu jelas. Mutasi dari gen COL1A1 dan COL1A2 bertanggung jawab terhadap 90% kasus OI. Lebih detilnya, minimal 60% dari individu dengan OI ringan terjadi mutasi; 100% dari individu dengan OI lethal (tipe II) dan pada sebagian kecil dari individu dengan OI tipe III, terjadi mutasi. Kedua gen ini bertugas menginstruksikan pembentukan protein yang digunakan untuk pembentukan Kolagen tipe I, yaitu protein yang paling banyak terdapat dalam tulang, kulit dan jaringan ikat lainnya, dan menghasilkan struktur dan kekuatan dari tubuh (jaringan ikat). Mutasi pada kedua gen tersebut akan mengubah struktur molekul kolagen tipe I, dimana defek struktur pada kolagen tipe I akan melemahkan jaringan ikat, terutama jaringan tulang dan dihasilkan gambaran klinis dari osteogenesis imperfekta.<sup>1,4,7,8</sup>

#### Epidemiologi

OI selain diturunkan secara autosomal dominan, juga dapat terjadi karena mutasi sporadik, yang kemudian diturunkan secara autosomal dominan. Terjadinya OI tidak dipengaruhi oleh ras ataupun jenis kelamin. Sedangkan umur mempengaruhi derajat keparahan pada OI, secara sangat bervariasi.<sup>1,4,7,8,14,15</sup> Berdasarkan penelitian Kuurila (tahun 2002), prevalensi terjadinya Osteogenesis imperfekta mendekati 1/15.000. Tipe OI yang paling ringan dan yang paling sering ditemui, yaitu OI tipe I dan tipe IV, terhitung jumlahnya lebih dari setengah jumlah keseluruhan penderita OI. Berdasarkan penelitian di Edinburgh, insiden terjadinya tipe ini pada setiap kelahiran adalah 1 dari 20.000 kelahiran (Wynne-Davies & Gornley 1981), sedangkan OI tipe II dan III jumlahnya lebih sedikit.<sup>1</sup> Prevalensi OI tipe I dan tipe IV mendekati 3-4/100.000.<sup>1,7</sup> Menurut Silence dkk, insiden OI tipe I di Australia 3,5 per 100.000, sedangkan insiden OI tipe II sekitar 1-2/100.000.<sup>1,7</sup> Menurut Silence dkk, prevalensi pada anak-anak yang hidup adalah 1/20.000, sedangkan prevalensi OI tipe III 1-2/100.000.

#### Gambaran Klinis

Diagnosis klinis OI berdasarkan sejarah keluarga, sejarah fraktur, dan biasanya pada



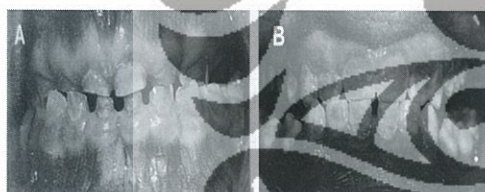
pemeriksaan fisik ditemukan kelainan pada sclera dan salah satu karakteristik pada wajah yaitu bentuk wajah yang triangular atau segitiga.<sup>1,13</sup> Gambaran klinis OI secara umum, antara lain:<sup>1</sup> fraktur, dengan atau tanpa trauma,<sup>1,7,13</sup> bertubuh pendek atau lebih pendek dari anggota keluarga yang tidak menderita OI, seringkali disertai dengan deformitas tulang,<sup>1,7,13</sup> sklera (bagian putih dari mata) berwarna biru.<sup>1,4,7,13,14</sup>



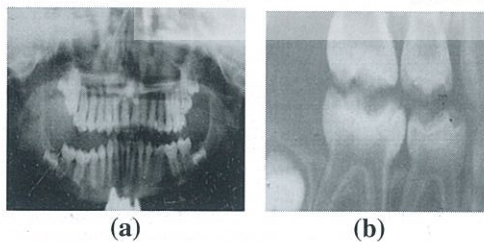
Gambar 1: sklera biru pada penderita OI.<sup>16</sup>

### Dentinogenesis imperfekta (DI).<sup>1,13</sup>

Beberapa penderita OI, ada yang sama sekali tidak menunjukkan adanya abnormalitas pada gigi geligi, baik secara klinis maupun radiograf, dan ada yang memberikan gambaran yang sangat jelas. Pada umumnya, keparahan Dentinogenesis imperfekta yang cukup tinggi terjadi pada gigi geligi sulung, dimana gigi secara klinis tampak abu-abu/*opalescent*, coklat, atau kuning dan pada radiograf tampak konstiksi servikal, mahkota tampak "bulbous" (= bulat-bulat), akar pendek, kamar pulpa dan saluran akat obliterasi dengan berjalannya waktu.<sup>1,6,13,16</sup>



Gambar 2: Dentinogenesis imperfekta pada penderita OI.<sup>6</sup>



Gambar 3: Foto panoramik dan dental dari penderita OI menunjukkan konstiksi servikal, mahkota "bulbous", akar pendek, kamar pulpa dan saluran akar obliterasi.<sup>6,16</sup>

Setelah masa pubertas, mengalami kehilangan pendengaran secara progresif.<sup>1,7,14</sup> Adanya sejarah OI didalam keluarga (diturunkan secara autosomal dominan), 70-80% penderita Osteogenesis imperfekta, ditemukan maloklusi kelas III dengan insiden yang cukup tinggi terhadap terjadinya anterior dan posterior crossbite, serta openbite.<sup>6,13,17</sup>



Gambar 4: Maloklusi kelas III pada penderita OI, disertai openbite.<sup>13</sup>

Berdasarkan keadaan klinis, gambaran radiograf, dan sejarah keluarga Osteogenesis imperfekta diklasifikasikan menjadi 4 tipe:<sup>1</sup>

#### OI tipe I

Karakteristik dari OI tipe I adalah sclera yang berwarna biru dan ukuran serta tinggi tubuh yang normal.<sup>1, 2, 15</sup> OI tipe I ini merupakan osteogenesis imperfekta yang paling ringan.<sup>2,15</sup> Fraktur pertama biasanya terjadi saat lahir atau saat bayi, dan lebih sering terjadi pada saat individu tersebut mulai belajar berjalan. Fraktur biasanya terjadi beberapa kali dalam setahun, namun frekuensi ini akan menurun setelah pubertas dan kembali meningkat pada usia lanjut (50 tahun ke atas), terutama pada wanita paska *menopause*. Individu yang menderita OI tipe I, dapat terkena fraktur pada bagian tulang manapun, mulai dari beberapa fraktur sampai 100 fraktur, tetapi fraktur yang terjadi biasanya dapat sembuh secara normal tanpa disertai deformitas.<sup>1</sup>

Menurut Silence dkk. OI tipe I disertai dentinogenesis imperfekta (DI tipe IB), dengan keadaan klinis berupa rusaknya permukaan gigi akibat pengunyahan. Selain itu, erupsi gigi pada OI tipe I lebih dini. Tanda klinis lainnya: mudah memar, hidung berdarah, dan kehilangan pendengaran secara progresif terjadi pada 50% dari OI tipe I dewasa.<sup>2, 5, 15</sup>

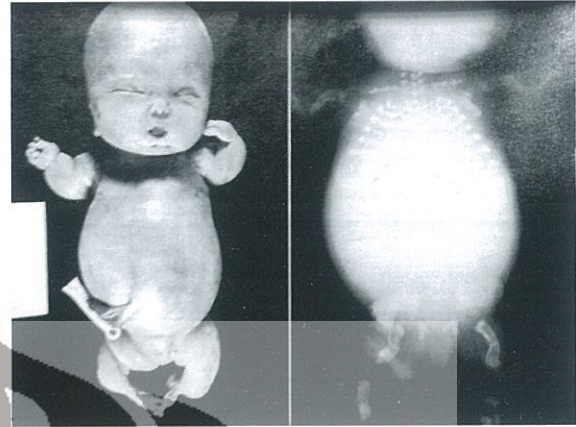
#### OI tipe II

Karakteristik abnormal pada OI tipe II sudah dapat terlihat mulai dari individu yang bersangkutan lahir, serta berat badan dan tingginya lebih kecil dari individu lain yang seumurnya. Sklera berwarna biru gelap dan jaringan ikat sangat rapuh. Tulang tengkorak lebih besar untuk ukuran badannya dan terasa lunak saat dipalpsi. Terbentuknya *callus* pada tulang rusuk yang memungkinkan untuk



dipalpasi. Ekstremitas pendek dan membengkok keluar. Pinggul bengkok dan dengan posisi yang disebut dengan "frog-leg position".<sup>1</sup> Menurut Byers dkk. Sebagian fetus dengan OI tipe II meninggal dalam rahim atau diaborsi. Lebih dari 60% bayi dengan OI tipe II meninggal saat lahir; 80% meninggal pada minggu pertama; dan yang bertahan sampai satu tahun sangat jarang.<sup>6</sup> Kematian yang terjadi akibat dari paru-paru yang tidak berfungsi dengan baik karena kecilnya thorax dan fraktur tulang rusuk.

Berdasarkan evaluasi histologis tulang bayi dengan OI tipe II, menunjukkan adanya reduksi kolagen pada tulang sekunder trabekula dan kortikal (Horton et al 1980). Tulang kortikal yang *hiperseluler* dengan osteosit dalam jumlah besar. Trabekula terdiri dari osteoblas yang belum matang dan dalam jumlah yang besar.<sup>7</sup>



Gambar 5: Bayi OI tipe II (*perinatal letal form*) tampak kaki terputar dan fraktur ada beberapa tempat.<sup>18</sup>

Tabel 1. Gambar Klinis Osteogenesis Imperfekta berdasarkan tipenya

Type	Inheritance	Severity	Fractures	Bone Deformity	Stature	DI	Sclera	Hearing Loss
I	AD	Mild	Few to 100	Uncommon	Normal/ slightly short for family	Rare	Blue	Present in about 50%
II	AD	Prenatal fetal	Multiple fracture of ribs, minimal calvarial mineralization, platyspondyly, marked compression of long bones	Severe	Severely short stature	+	Dark Blue	-
III	AD	Severe	Thin ribs platyspondyly, thin gracile bones with many fracture, "popcorn" epiphyses common	Moderate to severe	Very short	+	Blue	Frequent
IV	AD	Moderate to mild	Multiple	Mild to moderate	Variably short stature	+/-	Normal to grey	Some

Sumber: Robert D Steiner, Melanie G Pepin, Peter H Byers, 2005, "Osteogenesis Imperfekta".<sup>1</sup>

### OI tipe III

Diagnosis OI tipe III bisa tampak dari lahir, yaitu terjadinya fraktur pada awal kelahiran. Pada minggu pertama atau bulan-bulan awal kelahiran, jumlah fraktur dan keparahan terjadinya fraktur tulang rusuk bisa menuju ke arah kematian. Bayi yang pada akhirnya dapat bertahan, umumnya masih memerlukan asisten untuk berjalan dan biasanya

menggunakan kursi roda untuk bergerak karena tulang yang rapuh dan deformitas tulang. Penatalaksanaan OI tipe III adalah sulit. Tumbuh kembang pada OI tipe III, yang tingginya kurang dari 100 meter (tiga kaki), pada usia dewasa berjalan dengan sangat lambat. Kemampuan intelektual individu dengan OI tipe III adalah normal.<sup>1</sup>



**OI tipe IV**

Karakteristiknya berupa tinggi tubuh yang pendek, DI, kehilangan pendengaran pada usia dewasa, fraktur terjadi saat lahir, mudah berkeringat dan sclera mulai dari normal sampai berwarna abu-abu.<sup>1,2,15</sup> OI tipe IV, yang ringan, merupakan OI yang paling bervariasi. Ukuran tubuh bervariasi dan variasinya tampak pada sejarah keluarga. Pada

umumnya, ada DI dan saat lahir terdapat sklera yang berwarna biru terang atau abu-abu tetapi secara cepat akan menjadi terang dan mendekati normal.<sup>1</sup>

Klasifikasi OI akan mempermudah operator dalam mengumpulkan informasi, menentukan prognosis dan penatalaksanaan. Namun, kenyataan yang ada, seringkali terjadi tumpang tindih gambaran klinis dari tipe-tipe OI tersebut.

Tabel 2. Klasifikasi Osteogenesis Imperfekta berdasarkan berdasarkan keadaan klinis

OI	Phenotype		Features	Inheritance
I	Mild	IA	Osseous fragility Short stature Normal teeth Blue sclerae Presenile hearing loss	Autosomal Dominant
		IB	Above, and Dentinogenesis imperfecta	
II	Perinatal Lethal		Severe malformation Intrauterine fractures Neonatal Death	Autosomal Dominant
		IIA	Broad crumpled bones Beaded ribs Short	
		IIB	Broad Bones No/or limited rib beading	
		IIC	Slender limb bones Thin nonbeaded ribs	
III	Severe, Progressive		Severe osseous fragility Marked Limb shortening Gonadal/somatic mosaic Growth retardation Neonatal fractures Severe skeletal deformity White or blue sclerae Dentinogenesis imperfecta	Autosomal Dominant
OI	Phenotype		Features	Inheritance
IV	Moderately severe	IVA	Scoliosis Blue sclerae when young, white as adult Moderate skeletal deformity Scoliosis Normal teeth	
		IVB	Same as above, with dentinogenesis imperfecta	

Sumber: Bilezikian, John P. et al. Principles of Bone Biology. San Diego: Academic Press. 1996:890.<sup>8</sup>

**Gambaran Radiografis**

Pada radiograf umumnya ditemukan adanya fraktur, tahap penyembuhan fraktur, tulang wormian, "codfish vertebrae" dan osteopenia. Gambaran radiografis OI berubah dengan bertambahnya umur. Pada pemeriksaan radiografis, mayoritas ditemukan, antara lain:<sup>1</sup> Gambaran fraktur yang bervariasi, baik variasi pada umur maupun tahap penyembuhan yang terjadi. Fraktur seringkali terjadi pada tulang panjang, tetapi bisa juga terjadi pada tulang rusuk dan tengkorak. Fraktur pada lempeng metaphyseal merupakan karakteristik yang dapat dijumpai pada sebagian anak penderita OI.<sup>1,14</sup> "Codfish" vertebrae, fraktur pada spinal akibat tekanan, ditemui pada usia

dewasa.<sup>1</sup> "Wormian bones", didefinisikan oleh Cremin dkk sebagai "tulang-tulang sutura dimana diameternya 6 mm dari 4mm atau lebih besar lagi, dengan kecenderungan membentuk pola mosaic. Tulang Wormian bukan merupakan patognomonik dari OI.<sup>1</sup> Protrusio acetabul (soket pada sendi pinggul yang terlalu dalam dan acetabulum yang membengkak ke kavitas pelvis menyebabkan protrusi intrapelvic pada acetabulum).<sup>1</sup> Osteopenia, terdeteksi melalui pemeriksaan absorpsiometri dengan energi sinar-X (DEXA). Sebagai catatan, kepadatan tulang bisa normal, terutama pada OI tipe I (Lund et al 1999). Pada OI, perubahan kepadatan mineral tulang spina, yang pertama disebabkan oleh meningkatnya volume tulang vertebrae, dan yang

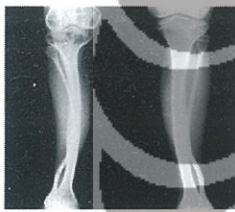
kedua disebabkan oleh meningkatnya kepadatan mineral (Moore et al 1998, Reinus dkk 1998). Pada penanda biokimia dari formasi dan resorpsi tulang, tampak adanya variasi baik elevasi ataupun

penurunan pada OI ( Brenner et al1993, Cepollaro et al 1999).<sup>1,14</sup> Gambaran “bowing” (= melengkung) pada kaki.<sup>4</sup>

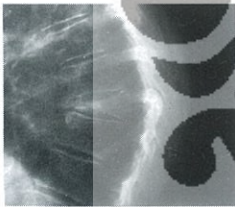
Tabel 3. Gambaran radiografis pada Osteogenesis Imperfekta<sup>1</sup>

Type	Severity	Skull	Back	Extremitas	Other
I	Mild	Wormian bones	Codfish vertebrae (adults)	Thin cortices	Osteopenia
II	Perinatal lethal	Undermineralization; plaques of calcification	Platyspondyly	Severely deformed; broad crumpled, bent femurs	Small beaded ribs; findings are pathodnomic
III	Severe	Wormian bones	Codfish vertebrae; kyphoseoliosis	Flared metaphyses (“popcorn” like appearance [childhood]); bowing, thin cortices	Thin ribs, severe osteoporosis
IV	Intermediate	± Wormian bones	Codfish vertebrae	Thin cortices	Protrusio acetabuli

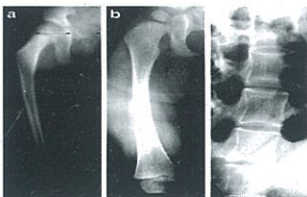
Sumber: Osteogenesis Imperfekta.<sup>1</sup>



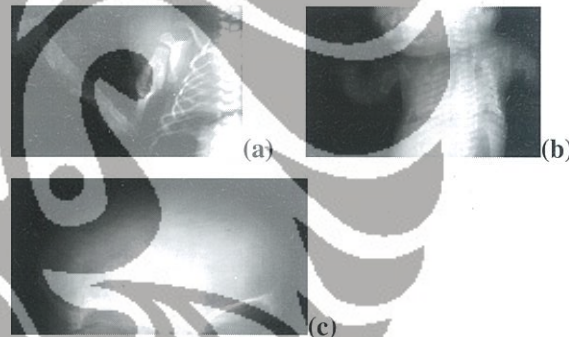
Gambar 6: Gambaran “bowing” pada OI tipe IV.<sup>3</sup>



Gambar 7: Fraktur kompresi pada vertebrae thoracalis IX dan tampak kurangnya densitas tulang.<sup>14</sup>



Gambar 8: (a) dan (b) osteopenia pada tulang panjang; (c) spina dengan ketinggian normal.<sup>25</sup>



Gambar 9: (a) dan (b) multiple fracture; (c) Wormian bones pada tengkorak<sup>15</sup>

### Diagnosis

Pada penegakkan diagnosis penderita osteogenesis imperfekta, selain diperlukan pemeriksaan klinis maupun radiografis, dapat dilakukan pemeriksaan penunjang lainnya, antara lain:<sup>1</sup>

**Analisa kolagen tipe I:** pada tes Biokimia (analisa struktur dan kualitas kolagen tipe I yang disintesis secara in vitro melalui kultur fibroblast dermal), ditemukan abnormalitas, yaitu 98% pada individu dengan OI tipe II, 90% pada individu dengan OI tipe I, 84% pada OI tipe IV dan OI tipe III. Sensitivitas tes biokimia ini adalah 87% pada OI *non-lethal* dan sekitar 98 % pada OI *lethal*. Sensitivitas ini



bervariasi pada fenotip klinisnya dan merupakan refleksi dari efek yang terjadi akibat mutasi COL1A1 atau COL1A2 terhadap struktur dan kuantitas kolagen tipe I.<sup>1,14</sup>

**Tes Genetik Molekuler:** Sequence analysis dari cDNA COL1A1 dan COL1A2 (diambil dari fibroblast dermal) untuk mendeteksi mutasi pada urutan kode dan sequence analysis dari

genomic DNA (bisa diambil dari jaringan manapun) untuk mendeteksi mutasi yang mengubah baik urutan atau stabilitas mRNA. Mutasi pada kebanyakan keluarga adalah unik; hanya beberapa mutasi rekuren (umumnya dinukleotida CpG) yang terlihat pada lebih dari satu keluarga. Variasi mutasi pada OI yang rata-rata terdeteksi (table 3).<sup>1</sup>

Tabel 4. Tes Genetik Molekuler pada Osteogenesis Imperfekta

Test Method	Mutation Detected	Mutation Detection Rate	Tes Availability
cDNA sequence analysis	Missense mutation, small insertions/deletions, exon-skipping mutations of COL1A1 and COL1A2	OI type I : ~ 100% OI type II : 98% OI type III: 60-70%	Clinical Testing
Genomic DNA Sequence analysis	Nonsense mutation, missense mutation, splice-site mutation of COL1A1 and COL1A2	OI type IV: 70-80%	

Sumber : Osteogenesis Imperfekta.<sup>1</sup>

**Tes Prenatal (Ultrasound):** mendeteksi penderita OI yang parah atau meninggal atau lethal pada 20 minggu kehamilan. Pemeriksaan Amniocentesis pada 10-12 minggu kehamilan untuk kehamilan penderita OI yang cukup parah atau kehamilan yang beresiko tinggi pada penderita OI.<sup>1</sup>

**Diagnosis Banding**

Gambaran klinis yang merupakan karakteristik Osteogenesis imperfekta, seperti bentuk wajah triangular, sklera bewarna biru, hipermobilitas dari sendi, abnormalitas pada gigi geligi dan pada usia dewasa terjadi kehilangan pendengaran, akan membantu operator dalam membedakan dengan kelainan serupa dan membantu penegakkan diagnosis. Beberapa kelainan yang dapat menjadi diagnosis banding bagi osteogenesis imperfekta, antara lain:<sup>1</sup> *Bruck syndrome, Osteoporosis pseudoglioma syndrome, Cole-Carpenter syndrome, Hadju-Cheney syndrome, Geroderma osteodysplastica, Idiopathic juvenile osteoporosis (IJO), Dentinogenesis imperfecta.*

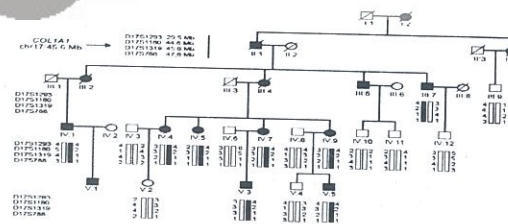
mutasi. Resiko keluarga lainnya tergantung dari status orangtua. Jika orangtua terdeteksi maka anggota keluarga memiliki resiko terkena juga. Banyak penderita OI tipe I atau IV memiliki orangtua dengan kondisi yang sama. Namun, sebagian besar bayi dengan OI tipe II tidak mempunyai sejarah OI dalam keluarga mereka. Pada bayi-bayi tersebut, OI diperkirakan, disebabkan oleh mutasi baru (sporadik) pada gen COL1A1 atau COL1A2. Kelainan tidak mengenai generasi berikutnya, karena individu yang terkena tidak memiliki usia hidup yang cukup untuk sampai memiliki anak.



Gambar 10: Pedigree satu keluarga OI<sup>4</sup>

**Hereditas**

Kasus osteogenesis imperfekta mayoritas diturunkan secara autosomal dominan, yang berarti, dengan hanya satu copy dari gen yang berubah pada setiap selnya sudah dapat menyebabkan OI.<sup>1,4,7</sup> Setiap keturunan dari individu dengan osteogenesis imperfekta memiliki kemungkinan 50% diwariskan



Gambar 11: Analisis pedigree pada keluarga OI yang menunjukkan empat "microsatellite markers" pada kromosom 17.<sup>31</sup>



## Aspek Genetik

Tabel 5. Molecular Genetics of Osteogenesis Imperfekta<sup>1</sup>

Gene Symbol	Chromosomal Locus	Protein Name
COL1A1	17q21.3 – q22	Collagen alpha-1(I) chain
COL1A2	7q22.1	Collagen alpha-2(I) chain

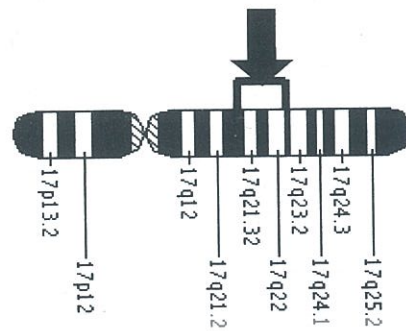
Sumber : Osteogenesis Imperfekta.<sup>1</sup>

**Gen COL1A1 (“Collagen, type I, alpha 1”)**

Gen COL1A1 merupakan gen yang memberikan instruksi untuk pembuatan salah satu komponen dari kolagen. Kolagen membentuk protein yang memperkuat dan mendukung banyak jaringan didalam tubuh, termasuk kartilago, tulang tendon, kulit, dan bagian putih dari mata (sklera). Salah satu komponen kolagen tipe I yang dihasilkan oleh gen COL1A1, disebut dengan rantai pro-alpha 1 (I). Namun, komponen tersebut harus dikombinasikan dengan rantai pro-alpha 1 (I) lainnya dan juga dengan rantai pro-alpha 2 (I), yang dihasilkan oleh gen COL1A2 untuk membuat molekul *pro-collagen tipe I*. Molekul Prokolagen, berbentuk seperti tali (*triple-stranded, rope-like procollagen*), kemudian diproses menjadi fibril.<sup>7</sup>

Mutasi, yang menyebabkan terjadinya OI tipe I, menurunkan produksi dari rantai pro- $\alpha$  1(I) kolagen, yaitu setengah dari jumlah yang seharusnya, sehingga dihasilkan tulang yang rapuh dan gejala OI lainnya. Ada beberapa tipe mutasi pada COL1A1 yang dapat menyebabkan OI tipe II, III, dan IV. Beberapa mutasi ini menghilangkan segmen DNA dari gen COL1A1, sehingga terjadi pemendekan yang abnormal dan seringkali rantai pro- $\alpha$  1 (I) tidak berfungsi. Pada mutasi lainnya, menyebabkan perubahan pada urutan asam amino dari rantai protein, yaitu asam amino glycine diganti dengan asam amino lain. Substitusi asam amino mengubah salah satu ujung rantai protein (disebut C-terminus), yang pada akhirnya menyebabkan produksi kolagen tipe I yang tidak normal, yang melemahkan jaringan ikat, terutama tulang. Hal ini merupakan karakteristik dari penderita OI.<sup>7</sup>

Lokasi gen COL1A1 : terletak pada lengan panjang (q) dari kromosom 17 diantara posisi 21.3 dan 22.2.<sup>7</sup>



Gambar 12: Lokasi gen COL1A1 pada lengan panjang (q) dari kromosom 17 diantara posisi 21.3 dan 22.2

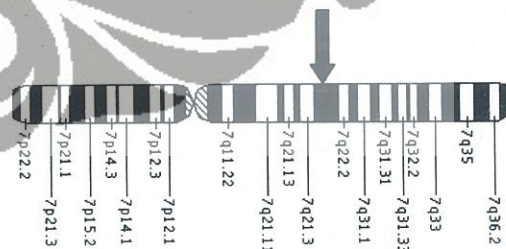
Sumber: Osteogenesis Imperfekta.<sup>7</sup>

**Gen COL1A2 (“Collagen, type II, alpha 2”)**

Gen COL1A2 memproduksi komponen kolagen tipe I, disebut rantai pro-alpha 2(I). Rantai ini berkombinasi dengan kedua rantai pro-alpha 1 (I), yang dihasilkan oleh gen COL1A1, untuk membuat molekul prokolagen. Sebagian besar mutasi menyebabkan produksi rantai pro- $\alpha$  2 (I) prokolagen yang abnormal, sehingga menghambat mereka untuk bergabung membentuk struktur *triple-stranded, rope-like collagen*. Keabnormalan ini menyebabkan kerapuhan tulang dan gejala lainnya pada OI.<sup>7</sup>

Beberapa tipe mutasi yang bisa mengenai gen COL1A2 pada OI tipe II, III, dan IV. Beberapa mutasi menghilangkan bagian dari gen COL1A2 dan memerintahkan sel untuk menghilangkan bagian protein yang penting. Mutasi yang lain, mengganti asam amino glycine (*protein building block*) dengan asam amino lain. Mutasi tertentu mengubah ujung rantai protein (disebut dengan C-terminus), yang pada akhirnya menyebabkan produksi kolagen tipe I tidak matang dan mempengaruhi jaringan.

Lokasi gen COL1A2: terletak pada lengan panjang (q) kromosom 7 pada posisi 22.1.<sup>7</sup>



Gambar 13: Lokasi gen COL1A2 pada lengan panjang (q) kromosom 7 pada posisi 22.1

Sumber: Osteogenesis Imperfekta.<sup>1</sup>



### Kolagen tipe I

Kolagen tipe I, *fibril-forming collagens*, merupakan komponen terbesar tulang yang memberikan stabilitas pada struktur tulang tersebut. Fungsi kolagen dalam tulang dapat dianalogikan sebagai batangan baja yang menjadi bagian dalam menguatkan suatu bangunan. *Tensile strength* kolagen fibril ini secara kasar dapat disamakan dengan kawat baja sehingga protein fibrous ini juga berfungsi memberikan sebagian besar sifat *tensile strength* pada tulang dan beberapa jaringan lainnya, yang akan memperkuat dan mendukung banyak jaringan didalam tubuh, termasuk kartilago, tulang tendon, kulit, dan ligament.<sup>7,14,18</sup>

Karena tulang adalah organ yang *turnover* tipe kolagen nya cukup besar, maka pada level serum dari propeptida dapat merefleksikan aktivitas pembentukan tulang dalam tubuh. Didalam matriks organik tulang, terdapat 90% molekul kolagen tipe I, dengan komposisi rantai  $[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$  dan urutan primernya identik dengan kolagen tipe I yang ditemukan dimanapun pada tubuh. Namun menurut Eyre dkk, terdapat perbedaan kimia pada *posttranslational*.<sup>8,19</sup>

Dilihat dari strukturnya yang *triple helix*, kolagen tipe I disebut *trimetric protein* (memiliki 3 subunit), dimana kolagen tipe I dibentuk dari precursor protein, pro-kolagen tipe I. Ketiga subunit dari kolagen tipe I yaitu: dua dari 3 subunit pro-kolagen tipe I (dinamakan pro $\alpha 1[1]$  chains) dikodekan oleh gen COL1A1 pada kromosom 17 dan subunit yang ketiga, pro $\alpha 2[1]$  chain, dikodekan oleh gen COL1A2 pada kromosom 7. Masing-masing gen terdiri dari 50 ekson lebih. Setelah transkripsi dan *splicing*, terbentuk *mature* mRNA dari masing-masing gen dengan panjang 5-7 kb. *Mature* mRNA ini kemudian menuju sitoplasma, dimana mereka ditranslasi oleh ribosomal sel menjadi rantai polipeptida.<sup>8,18</sup>

Pada titik inilah, rantai polipeptida mengalami modifikasi, yang disebut dengan *posttranslational modifications*. Residu prolin dan lisin mengalami hidrosilasi untuk membentuk hydroxyproline dan hydroxylysine. Ketiga polipeptida, dua rantai pro $\alpha 1(1)$  dan satu rantai pro $\alpha 2(1)$ , mulai berikatan satu sama lain pada ujung atau COOH terminal. Ikatan ini distabilisasi oleh ikatan sulfida yang terbentuk diantara rantai-rantai dekat CHOOH terminal. Kemudian terbentuk *triple helix*, seperti bentuk retseleting (*zipper-like fashion*), dimulai dari termini COOH dan dilanjutkan menuju NH<sub>2</sub> terminus. Beberapa hydroxylysine diglikosilasi: penambahan gula, salah satu modifikasi yang umum terjadi di dalam reticulum endoplasma kasar.

Grup hydroxyl dalam hydroxyproline membantu persambungan ketiga rantai dengan membentuk ikatan hydrogen, dimana akan menstabilkan *triple helix*. Yang paling kritis dalam mendapatkan struktur helix yang tepat, adalah adanya glycine pada setiap posisi ketiga dari masing-masing polipeptida. Hal ini dikarenakan, setiap residu ketiga harus fit masuk ketengah helix, dan hanya glycine yang cukup kecil untuk melakukannya.<sup>18</sup>

Setelah protein berikatan membentuk *triple helix*, maka *triple helix* ini akan bergerak dari reticulum endoplasma kasar ke Aparatus Golgi dan disekresi dari sel sebagai molekul prokolagen. Kemudian, terjadi modifikasi lagi, yaitu: prokolagen dipecah oleh *protease* di dekat NH<sub>2</sub> dan COOH termini dari struktur *triple helix*, sehingga asam amino pada masing-masing ujungnya terbuang, dimana asam amino ini sebelumnya dibutuhkan pada awal pembentukan protein (membantu pembentukan struktur *triple helix* dan membantu protein masuk ke reticulum endoplasma). Perpecahan ini menghasilkan protin yang matang, yaitu Kolagen tipe I. Selanjutnya, kolagen berkumpul menjadi fibril, dimana fibril ini bereaksi dengan molekul diluar sel membentuk *covalent cross-link* yang akan memberi *tensile strength* pada fibril.<sup>18</sup>



Gambar 14 : Proses pembentukan fibril dari kolagen tipe I.<sup>18</sup>

### Mutasi Gen COL1A1 dan COL1A2 pada Osteogenesis Imperfekta

Pembentukan protein kolagen, mulai dari urutan DNA sampai protein kolagen yang matang, melewati banyak tahap yang kompleks. Tahap pembentukan yang kompleks ini mengakibatkan kemungkinan terjadinya kesalahan (baik pada saat replikasi, transkripsi, translasi, ataupun saat



*posttranslational modification*) yang berujung dengan terjadinya suatu penyakit.<sup>18</sup> Cole menyatakan, terdapat lebih dari 150 mutasi yang berbeda-beda pada gen COL1A1 dan gen COL1A2 yang mengkode rantai kolagen tipe I.<sup>20,21</sup> 90% mutasi merupakan mutasi heterozygous single base pair, yang biasanya diturunkan sebagai mutasi sporadik baru atau diturunkan secara autosomal dominan. Berdasarkan ekspresi mutasi, mutasi dibagi 2, yaitu:<sup>8</sup>

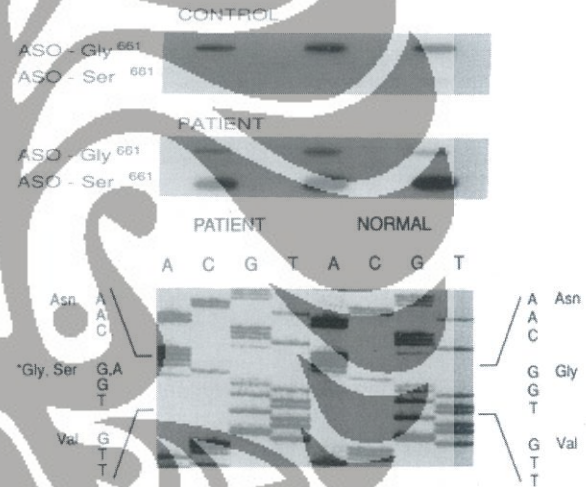
**Mutasi Dominan Negatif**

Mutasi dominan negatif menghasilkan urutan regio abnormal pada gen kolagen tipe I dan menghasilkan protein mutan yang mempengaruhi konfigurasi triple-helix yang normal dan mengganggu fungsi dari rantai normal. Yang termasuk mutasi dominan negatif yaitu:<sup>8</sup>

**Mutasi Substitusi Glisin**

Adalah mutasi yang sering terjadi, dimana terjadi substitusi glisin pada domain helical dengan asam amino lain. Glisin merupakan komponen yang penting dalam kolagen tipe I, dimana hanya glisin, asam amino terkecil, yang dapat masuk dengan fit ke tengah struktur helical. Substitusi biasanya terjadi pada base pertama atau kedua dari codon GGN untuk glisin dan tidak terjadi pemanjangan pada rantai, tetapi, mempengaruhi stabilitas helical. Dari delapan asam amino yang berpotensi mensubstitusi glisin (alanin, arganin, asam aspartat, sistein, asam glutamat, serin, valin, dan triptofan), cystein adalah asam amino yang paling sering terlibat. Bagaimana substitusi mempengaruhi heliks kolagen belum dipahami.<sup>10</sup> Contoh, Vogel dkk menunjukkan substitusi cystein menyebabkan helix terbelit pada sisi substitusi, sedangkan Traub dan Sterman menunjukkan substitusi yang sama pada sisi yang berbeda, hanya memberikan sedikit efek pada helix. Pada kedua kasus, fenotip klinis berupa OI lethal.<sup>22,23</sup> Menurut Wenstrup, keparahan penyakit tergantung lokasi domain yang terkena dan bagaimana stabilitas helix (rendah atau tinggi).<sup>24,28</sup> Sebagian besar substitusi glycine terjadi pada  $\alpha 1(I)$  chain, tetapi pada penelitian terakhir juga ditemukan mutasi yang sama pada  $\alpha 2(I)$  chains dan disertai fenotip yang sama juga.<sup>8</sup> Contoh pada penelitian Spotilla et al., ditemukan pada pasien wanita OI, 25 tahun, disertai *postmenopausal osteoporosis*, adanya *single base mutation* yang mengubah kodon glycine(-GGT) pada posisi 661 pada gen dari  $\alpha 2(I)$  chains (COL1A2)menjadi -AGT, kodon serin (Gbr15). Spotilla et al. menyatakan bahwa substitusi ini juga bisa terjadi pada  $\alpha 1(I)$  chain. Dan setiap terjadi mutasi yang mengubah salah satu dari 338

kodon yang mengkode glisin pada urutan asam amino -Gly-Xaa-Yaa- dari kolagen, akan mengakibatkan asam amino dengan sisi rantai yang lebih tebal masuk ketengah triple helix. Hal ini dapat menyebabkan beberapa hal: menghalangi persambungan ketiga rantai  $\alpha$  protein untuk membentuk triple helix dan menyebabkan *posttranslational overmodification* yang juga menghambat persembungan triple helix dan memperlambat proses pro-kolagen menjadi kolagen. Spotilla dkk. juga menyatakan bahwa fenotip yang dihasilkan dari substitusi glisin bervariasi mulai dari OI ringan sampai OI lethal (table ), tergantung dari asam amino pengganti dan lokasi substitusi, dimana substitusi glisin dapat mengakibatkan *posttranslational overmodification*, menurunkan stabilitas triple helix terhadap termal, dan mengubah fibril yang dibentuk oleh kolagen dengan sendirinya.<sup>14</sup>



Gambar 15: Substitusi kodon glycine (-GGT) dengan kodon serine (-AGT)

Tabel 6: List of serine-for-glycine substitutions in type 1 procollagen

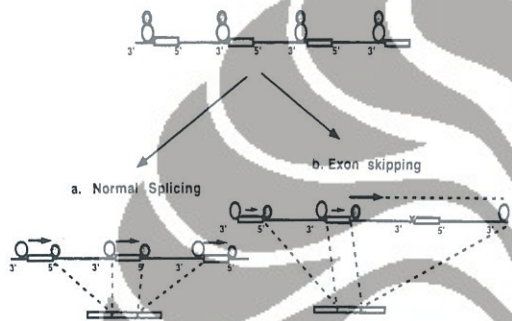
Chain	Glycine replaced	Phenotype	Decrease in thermal stability*	Over-modification†
Pro $\alpha$ 1(I)	Gly-598	Lethal OI	>20°C	+
	Gly-631	Lethal OI	Normal	+
	Gly-832	Severe OI	1°C	+
	Gly-844	Severe OI	Normal	+
	Gly-913	Lethal OI	ND	+
	Gly-964	Lethal OI	ND	ND
	Gly-1003	Lethal OI	ND	+
	Gly-1009	Severe OI	ND	ND
Pro $\alpha$ 2(I)	Gly-661	Osteoporosis	Normal	+
	Gly-865	Lethal OI	ND	ND

Sumber.<sup>14</sup>



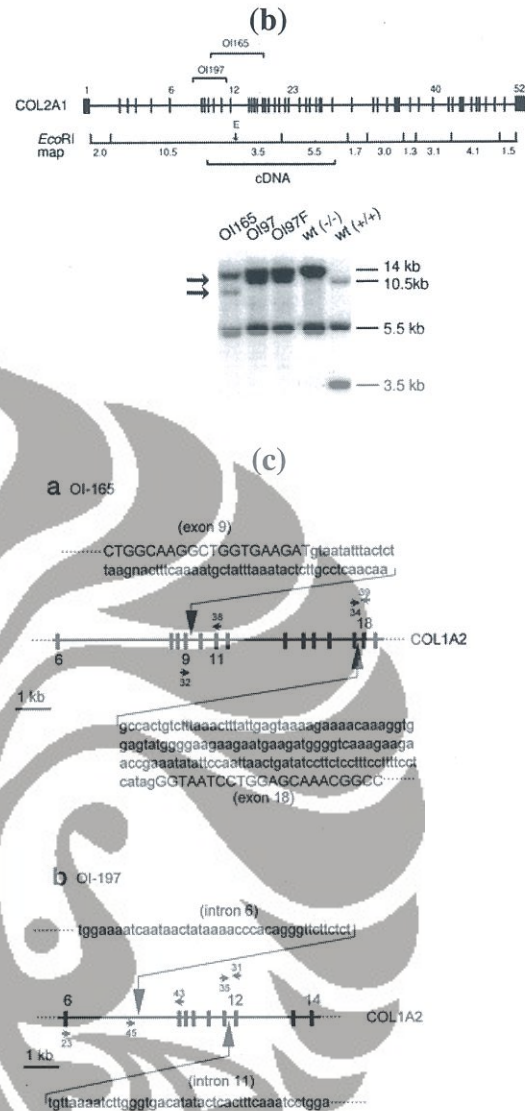
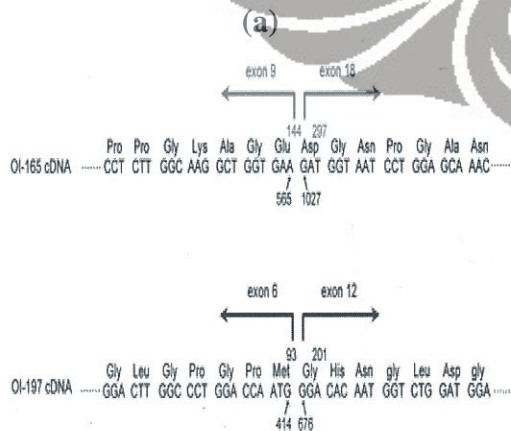
**Mutasi Splicing Helical**

Berdasarkan model definisi exon yang didiskripsikan oleh Berget (Gbr 15 dan 17), langkah pertama adalah ikatan dari U2RNA pada sisi penerima (*acceptor site*) yang potensial diikuti dengan ikatan dari U1 snRNA ke sisi donor yang terkuat (*downstream donor site*). Proses ini memasukkan exon dan menginisiasi pembelahan (*splicing*) yang mengeluarkan intron. Apabila terjadi mutasi pada saat pembelahan, *acceptor site* tidak aktif, sehingga *acceptor site* tidak dikenali dan *downstream donor site* tidak digunakan. Hal ini mengakibatkan exon tidak terbaca atau terlewatkan (*exon skipping*) dan rantai pro $\alpha$  memendek.<sup>8</sup>



Gambar 15: Model definisi exon pada splicing normal dan pada splicing dengan mutasi (*exon skipping*)<sup>8</sup>

Pada penelitian Mundlos et al, dimana ia menemukan adanya multiexon deletion didalam triple helical domain pada  $\alpha 2(I)$  chains dari kedua penderita OI, yang menyebabkan rantai  $\alpha 2(I)$  chains memendek. Dari sekresi dan deposisi kolagen mutan yang dihasilkannya, menunjukkan adanya asam askorbik pada formasi dan pematangan matriks, dimana hal tersebut diukur dari kultur fibroblast kulit dan osteoblas tulang secara *in vitro*.<sup>25,39</sup>



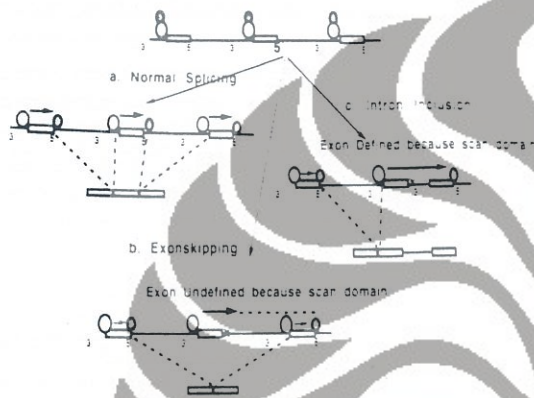
Gambar 16: Gambaran in-frame multiexon deletion dari exon 10-17 dan exon 7-11 pada gen COL1A2 dalam hubungannya dengan nukleotida dan urutan asam amino rantai pro $\alpha 2(I)$ <sup>24</sup>

**Mutasi Null**

Pada mutasi ini, umumnya ditemukan penurunan pada jumlah kolagen tipe I yang normal. Willing dkk menyatakan, walau produksi kolagen dari alel mutan menurun, namun integritas struktur kolagen dari alel yang normal dilindungi dan oleh sebab itu, gambaran klinis pasien ini tidak terlalu parah.<sup>8,22</sup> Alel null (abnormal) dapat menyebabkan 50% reduksi dari jumlah total kolagen mRNA, mengakibatkan fenotip klinis ringan.<sup>27</sup> Mutasi Null hanya teridentifikasi pada gen COL1A1 dan tidak pada gen COL1A2.



Pada penelitian Stover et al. terhadap beberapa pasien dengan OI tipe I, ditemukan banyaknya akumulasi mRNA mutan dalam nucleus dan tidak ada di sitoplasma. Pada mutasi yang terjadi bukan exon skipping, melainkan adanya retensi dari intron (Gbr17). Hasil pembelahan abnormal yang *out of frame* terakumulasi didalam nukleus ; hanya alel normal yang keluar menuju sitoplasma dimana akan ditranslasi dan dieksekusi ke matriks ekstraseluler. Hal ini mengakibatkan penurunan produksi kolagen tipe I.<sup>8,30</sup>



Gambar 17: Model definisi exon pada splicing normal, splicing dengan mutasi (exon skipping dan intron inclusion).<sup>8</sup>

Tabel 7: Manifestasi klinis dari mutasi gen pada osteogenesis imperfecta.<sup>3</sup>

Grade	Mutation		OI	Skeletal	Dermis	Hearing	Enamel	Number of	Defects	Reference
	DNA level	Protein level/clinically detected								
OI 16	c.2840A	G78R	II	distal		I		90		Reardon, Brackley, et al. 2005
OI 13	c.2840A	G78R	IA	distal		I		90		Reardon, Brackley, et al. 2005
OI 23	c.2840A	G78R	IA	distal		I		90		Reardon, Brackley, et al. 2005
OI 26	c.2780C	G44A	II	distal		I		90		Reardon, Brackley, et al. 2005
OI 10	c.2832T	R31X	IB	distal		I		5		Reardon, Brackley, et al. 2005
OI 2	c.2832T	F30X	II	distal		I		90		Reardon, Brackley, et al. 2005
OI 4	c.2832T	T340X	IB	distal		I		90		Reardon, Brackley, et al. 2005
OI 11	c.2832T	F30X	IB	distal		I		90		Reardon, Brackley, et al. 2005
OI 9	c.4132del	frameshift in D285 and S522 deletion	IB	distal		I		90		Reardon, Brackley, et al. 2005
OI 8	c.388del	V40X	IB	distal		I		90		Reardon, Brackley, et al. 2005
OI 1	IVS2-24G	exon skipping	IA	distal		I		90		Reardon, Brackley, et al. 2005
OI 15	IVS11-10A	exon skipping	I	distal		I		90		Reardon, Brackley, et al. 2005
OI 17	IVS2-10T	exon skipping	IB	distal		I		90		Reardon, Brackley, et al. 2005

Note: I/II/III/IV: absent, I/present, \*skeletal mutation.

**Patogenesis**

Lebih dari 90% individu dengan osteogenesis imperfekta (OI) memiliki mutasi pada satu atau dua gen, COL1A1 dan COL1A2, yang mengkodekan rantai pro-kollagen tipe I, protein

utama pada tulang dan sebagian besar jaringan ikat. Akibat dari mutasi tersebut adalah menurunnya jumlah pro-kolagen tipe I atau produksi beberapa molekul pro-kolagen tipe I yang abnormal. Pada OI tipe I umumnya terjadi penurunan produksi dari pro-kolagen tipe I. Mayoritas, OI tipe I akibat dari mutasi gen COL1A1 yang berakibat dengan terminasi kodon secara prematur. Mutasi yang terjadi sebagian besar adalah delesi atau insersi dari nukleotida pada urutan kode ekson. Pada mutasi ini, satu kodon yang berubah menyebabkan terminasi premature kodon dan mutasi *splice-site* menyebabkan transkrip “*out-of-frame*”, kedua mutasi tersebut menyebabkan terminasi premature kodon. Adanya terminasi premature kodon yang memisahkan satu atau lebih intron pada gen menyebabkan ketidakstabilan pada mRNA yang berasal dari mutasi alel. Akibatnya, jumlah mRNA COL1A1 menurun yaitu menjadi setengah dari jumlah seharusnya. Pro-kolagen tipe I merupakan trimer yang harusnya terdiri dari 2 rantai pro- $\alpha 1(I)$ . Penurunan mRNA COL1A1, menyebabkan penurunan produksi pro-kolagen tipe I, walaupun struktur protein yang terbentuk adalah normal. Hilangnya sejumlah kolagen tipe I dalam tulang menyebabkan berkurangnya tulang yang dapat dibentuk dan pada akhirnya menyebabkan kerapuhan tulang.

Mutasi yang terjadi pada OI tipe II, III, IV mayoritas berupa substitusi glisin kedalam domain triple helikal dari rantai pro $\alpha 1(I)$ . Pada produk kedua gen, domain triple helical terdiri dari 1014 asam amino. Residu glisin digunakan untuk ikatan molekul dan adanya substitusi asam amino (delapan kemungkinan dari substitusi satu nukleotida pada kodon glisin) ditemukan pada penderita OI. Mutasi terjadi pada posisi glisin (1-1012) didalam domain triple helical. Ada 160 terminal asam amino pada posisi tersebut di rantai pro $\alpha 1(I)$  dan 90 di rantai pro $\alpha 2(I)$ .

**Penatalaksanaan**

Penatalaksanaan lebih difokuskan pada terapi suportif dengan tujuan meminimalkan terjadinya fraktur dan memaksimalkan fraktur, meminimalkan ketidakmampuan, membantu penderita OI untuk mandiri dan menjaga kesehatan secara keseluruhan (Marini & Gerber 1997). Idealnya, penatalaksanaan osteogenesis imperfekta ini ditangani oleh tim dokter spesialis, termasuk seorang orthopedic dan rehabilitasi medis. Terapi suportif bersifat individualis, karena tergantung dari keparahan penyakit, derajat kerusakan yang terjadi, dan usia dari penderita OI tersebut. Dukungan moral pun juga diberikan kepada orang tua penderita,



sehingga para orangtua tersebut merasa nyaman atau tidak frustrasi dalam merawat bayi atau anaknya yang menderita OI, terutama orang tua dengan bayi penderita OI tipe II.<sup>1</sup>

#### Perawatan Secara Fisik

Instruksi "*safe handling techniques*" pada orangtua dan perawat penderita OI. Menguatkan tangan dan kaki. Mempromosikan aktivitas-aktivitas fisik yang bias dilakukan. Terapi fisik untuk meningkatkan stabilitas tulang, meningkatkan mobilitas, mencegah mengecilnya ekstremitas yang jarang digunakan, mencegah deformitas kepala dan spina, *fitness* aerobik, dan pengencangan otot. Pelatihan psikologis pasien ( untuk pasien yang frustrasi atau ingin melukai dirinya sendiri) ( Marini & Gerber 1997). Peralatan untuk mobilitas pasien seperti scooter dan kursi untuk anak-anak dan automobile yang dimodifikasi untuk pasien dewasa. Pemberian analgesik untuk menghilangkan rasa sakit.<sup>1</sup>

#### Perawatan Ortopedi

Perawatan pada fraktur diberikan seperti pada umumnya yang dilakukan pada perawatan fraktur pada anak-anak dan orang dewasa. Namun, pada pasien OI, perlu diperhatikan hal-hal sebagai berikut: Gips lebih kecil dan ringan, Terapi fisik sebaiknya dilakukan segera setelah gips dibuka untuk membantu mibilltas dan meningkatka kekuatan otot dan masa tulang. Deformitas spinal yang progresif seringkali sulit untuk dirawat karena keparahan kualitas tulang yang diderita oleh anak-anak OI. Pada skoliosis yang progresif dan parah, penatalaksanaan konservatif yang diberikan, seringkali tidak memberikan respon. Tetapi, jika dilakukan intervensi melalui operasi, ada respon, namun terbatas.<sup>1</sup>

#### Perawatan Gigi Geligi

Tujuan dari perawatan adalah menjaga kesehatan gigi, baik gigi sulung maupun gigi permanen; oklusi gigi geligi dapat memberikan fungsi gigit yang baik; menjaga kesehatan gingival secara optimal; dan menjaga kesehatan gigi dan mulut secara keseluruhan, baik secara fungsional, maupun estesis.<sup>1</sup>

Anak-anak OI yang disertai Dentinogenesis imperfekta, biasanya dirawat oleh Pedodontis. Sedangkan untuk restorasi, serta pemberian gigi tiruan, sebaiknya dilakukan oleh dokter gigi spesialis yang mengetahui keadaan pasien dengan osteogenesis imperfekta. Dan untuk perawatan orto, seringkali dilakukan pada penderita OI dengan

maloklusi kelas III. Adapun hal-hal yang perlu diperhatikan, antara lain:<sup>1,11</sup> Mudah terjadi fraktur pada tulang dan gigi geligi, pada *Orthognathie Surgery*, yang patut diperhatikan: Kecenderungan adanya kelainan vascular, kecenderungan *Hyperthermia*, kesulitan saat intubasi, dimana beberapa penderita OI memiliki leher pendek, lidah besar dan deformitas pada *thorac*.<sup>1,11</sup>

#### Perawatan pada Kehilangan Pendengaran

Awal dari hilangan pendengaran pada penderita OI, disebabkan oleh frakturnya tulang pada telinga tengah atau mengecilnya atau rusaknya *incus*. Perbaikan tulang dan pemberian incus tiruan melalui operasi dapat meningkatkan pendengaran. Pada kehilangan pendengaran yang sudah lanjut, dimana sudah mengenai komponen saraf, penatalaksanaan melalui operasi tidak memberikan respon, Implan *cochlear* dapat menjadi alternative perawatan, tetapi data mengenai hal ini masih terbatas.<sup>1</sup>

#### Pencegahan terhadap Komplikasi Sekunder

Anestesi Umum. Apabila, penderita OI akan dilakukan anestesi umum, perlu diperhatikan adalah posisi tubuh dimeja operasi. Hal-hal lain yang perlu diperhatikan, antara lain:<sup>1</sup> Anak-anak penderita OI sebaiknya kontrol ke dokter gigi 2 kali dalam setahun. Kebiasaan ini sudah harus dimulai sejak dini, bahkan saat masih bayi. Evaluasi pendengaran sebaiknya dimulai setelah penderita berusia dewasa muda, da dilakukan 3-5 tahun sekali sampai kehilangan pendengaran terdeteksi.<sup>1</sup>

#### Terapi yang masih dalam penelitian:

##### Terapi Biophosphate<sup>1</sup>

Sama seperti pyrophosphate, Biophosphate ini bertujuan menurunkan resorpsi tulang, dan sedang diteliti mengenai kemampuannya dalam peningkatan masa tulang dan kekuatan tulang, serta peningkatan fungsi pada anak-anak OI. Biophosphate telah banyak digunakan untuk merawat anak-anak yang menderita OI parah; Biophosphate ini juga dapat digunakan untuk pasien OI dewasa.

##### Injeksi *Human Growth Hormone*<sup>1</sup>

Terapi ini telah dicoba secara klinis pada anak-anak dengan OI. Hasil dari percobaan tersebut, berupa peningkatan kecepatan pertumbuhan pembentukan tulang pada anak-anak (Antoniuzzi et al 1996).

##### Bone Marrow Transplantation (BMT)<sup>1</sup>

Tujuan dari BMT adalah memberikan sel stem mesenkin normal yang mempunyai kemampuan



untuk berubah menjadi osteoblas, namun terapi ini masih diteliti lebih lanjut.<sup>8,32</sup>

**Penatalaksanaan pada Kehamilan dan Kelahiran**

Sebagian besar kehamilan pada wanita penderita OI adalah normal dan tidak menimbulkan komplikasi. Namun, kehamilan pada penderita OI tipe III bisa menyebabkan komplikasi karena kecilnya *pelvis*, sehingga kelahiran dilakukan dengan *cesar*. Dan pada wanita hamil dengan OI yang disertai deformitas skeletal dan tubuh yang kecil, sebaiknya mengikuti high risk prenatal care center.<sup>1</sup>

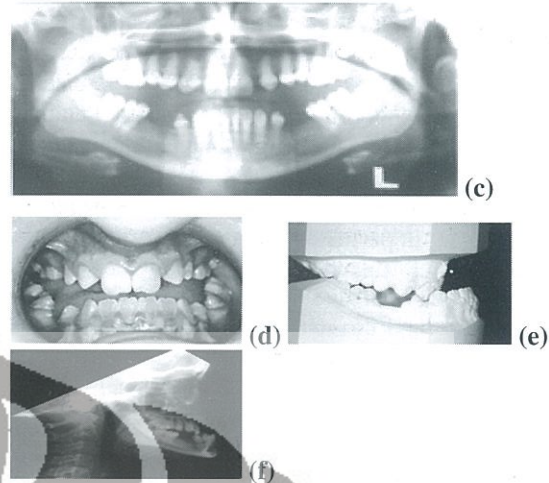
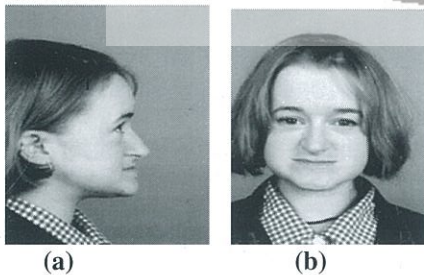
Ada 2 resiko yang dihadapi penderita OI yang hamil, yaitu resiko terhadap ibu dengan OI yang mengandung dan resiko anak yang akan lahir terhadap OI. Yang perlu menjadi perhatian adalah setelah kehamilan, yaitu terjadinya fraktur, hilangnya mineral pada tulang dan kehilangan pendengaran secara progresif, namun hal ini belum diteliti secara detil.<sup>1</sup>

**Laporan Kasus**

Pasien wanita, usia 17 tahun, 7 bulan, dengan prognathi dan maloklusi yang menyebabkan kesulitan pada foto intraoral (Gambar 1a-f). Pasien menderita osteogenesis imperfekta bersamaan dengan dentinogenesis imperfekta; pasien merupakan penganut "Jehovah witness", yang menolak dilakukannya tranfusi darah.

Diagnosis: Maloklusi skeletal kelas III, dengan ANB  $-10^\circ$ , maksila *retruded* (SNA  $76^\circ$ ) dan mandibula *protruded* (SNB  $86^\circ$ ); hubungan molar kelas III (bilateral) dengan posisi *cusp to cusp*; agenesis gigi tetap (12,22,35,dan 45), gigi molar tiga belum erupsi, *overjet* (-11) mm; overbite besar dengan crossbite rahang bawah.

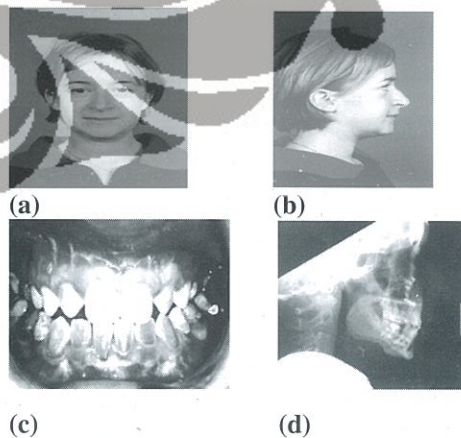
Radiograf: gambaran dentinogenesis imperfekta berupa akar pendek, konstiksi servikal dan pulpa obliterasi.<sup>13</sup>



Gambar 18: Foto ekstraoral, intraoral, panoramik dan sephalometri sebelum perawatan.<sup>13</sup>

Rencana Perawatan : gabungan perawatan orto dengan *fixed appliance* dan orthognathi surgery, sehingga diperlukan tim spesialis yang terdiri dari spesialis orto, bedah dan anestesi. Pasien perlu dijelaskan mengenai keparahan OI nya dan resiko yang mungkin dihadapinya saat perawatan berjalan. Yang perlu menjadi perhatian saat perawatan: Kemungkinan terjadinya perdarahan saat operasi, sedangkan pasien menolak tranfusi darah, maka operasi dilakukan secara bertahap. Kemungkinan terjadinya fraktur pada gigi geligi, maka operator lebih memilih menggunakan berupa band dan bracket yang disemen pada semua gigi geligi daripada hanya dengan bracket yang di-*bonding* langsung pada gigi.

Hasil Perawatan: overbite dan overjet normal, bilateral crossbite teratasi (Gambar 2).



Gambar 2: Foto ekstraoral, intraoral dan sephalometri setelah perawatan.<sup>13</sup>



## Kesimpulan

*Osteogenesis Imperfekta* (OI), disebut juga “*brittle bone disease*” adalah suatu kelainan genetik yang mengenai tulang, dimana tulang sangat rapuh sehingga mudah sekali patah dengan atau tanpa trauma. Gambaran yang khas pada penderita Osteogenesis imperfekta adalah penderita dengan sejarah fraktur tulang yang berulang kali, tubuh pendek, jika dibandingkan dengan anggota keluarganya lain yang normal, memiliki sclera berwarna biru, dentinogenesis imperfecta, maloklusi kelas III dan kemunduran pada fungsi pendengaran saat menginjak usia dewasa.

Osteogenesis imperfekta, berdasarkan gejala dan keadaan klinisnya dibedakan menjadi empat tipe, namun seringkali gambaran yang tampak bervariasi dan *overlapping* antar tipe. Etiologi OI adalah faktor genetik yang diturunkan secara autosomal dominan, yaitu mutasi dari gen COL1A1 dan gen COL1A2, gen yang mengkodekan rantai pro- $\alpha$ 1 dan pro- $\alpha$ 2 dari kolagen tipe I. Telah ditemukan bahwa pada OI terdapat lebih dari 150 mutasi yang berbeda-beda pada gen COL1A1 dan gen COL1A2. Berdasarkan ekspresi mutasi, dibagi 2, yaitu: 1) Mutasi dominan negatif, yang terdiri dari mutasi substitusi glisin dan helikal splicing mutation; 2) mutasi null.

Mutasi pada kedua gen tersebut, terutama mutasi dominan negatif, dimana terjadi perubahan struktur molekul kolagen tipe I. Defek struktur kolagen tipe I akan melemahkan jaringan ikat, terutama jaringan tulang. Dan derajat keparahan OI berdasarkan jenis mutasi yang terjadi, dimana biasanya mutasi pada struktur yang memperlihatkan fenotip OI yang lebih parah.

Diagnosis Osteogenesis imperfekta pada umumnya ditegakkan melalui pemeriksaan klinis yang ditunjang dengan sejarah fraktur pasien dan pemeriksaan radiografis. Harapan hidup pada mereka yang menderita OI ringan adalah normal, namun pada OI yang cukup parah pada anak-anak penderita OI tipe II, umumnya meninggal pada periode neonatal. Begitu juga dengan rata-rata harapan hidup yang pendek pada OI dengan tingkat keparahan intermediate (OI tipe III). Rendahnya harapan hidup tersebut disebabkan jantung dan paru-paru yang tidak berfungsi dengan baik. Namun, dapat ditemukan juga, penderita OI tipe III yang dapat hidup secara normal sepanjang hidupnya. Karena belum ditemukan terapi yang tepat untuk menyembuhkan OI, maka penatalaksanaan pada penderita OI lebih bersifat suportif, seperti perbaikan pada tulang yang fraktur, penggunaan alat bantu

pendengaran bagi mereka yang kehilangan pendengaran, dan lainnya. Perawatan gigi geligi meliputi pemberian gigi tiruan, restorasi, dan perawatan orto untuk maloklusi kelas III yang seringkali disertai openbite, anterior dan posterior crossbite.

## Daftar Acuan

1. Robert D Steiner, Melanie G Pepin, Peter H Byers, 2005, “Osteogenesis Imperfecta” [Brittle Bone Disease, OI, COL1A1/2-Related OI], [Online]. Disadur dari: <http://www.genetests.org/query?dz=oi> [Pengambilan data: 02 Maret 2007; 3:22 PM]
2. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Disease National Resource Center, “Fast Facts on Osteogenesis Imperfecta”, [Online]. Disadur dari: <http://www.oif.org/site/PageServer?pagename=FastFacts> [Pengambilan data: 02 Maret 2007; 3:37 PM]
3. Benusiene, Eglė et al. 2003. COL1A1 mutation analysis in Lithuanian patients with osteogenesis imperfecta. *J. Appl. Genet.* (44): 95-102.
4. Paterson et al. 1983. Osteogenesis imperfecta with dominant inheritance and normal sclera. *The Journal of Bone and Joint Surgery.* (65-B): 35-39.
5. James K. Hartsfield, et al. “Osteogenesis Imperfecta” [Osteogenesis Imperfecta Foundation] dental Fast Facts, [Online]. Disadur dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmom.cgi?id=166220> [Pengambilan data: 03 Maret 2007; 6:57 AM]
6. O’Connell AC et al. 1999. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med, Oral Pathol Oral Radio Endod.* (87): 189-96.
7. “Osteogenesis Imperfekta”, [Online]. Disadur dari: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=osteogenesisimperfecta> [Pengambilan data: 02 Maret, 2007; 3:15 PM]
8. Bilezikian, John P. et al. *Principles of Bone Biology.* San Diego: Academic Press. 1996: 143-53, 889-902.
9. Penttinen, R.P. et al. 1975. Abnormal collagen metabolism in cultured cells in osteogenesis imperfecta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (72): 586-89.



10. Byers, P et al. 1990. Brittle bones-fragile molecules: Disorders of collagen gene structure and expression. *Trends Genet.* (6): 293-300.
11. Kuurila, K. et al. 2002. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* (111): 939-46.
12. Barnes, Aileen et al. 2006. Deficiency of Cartilage-Associated Protein in Recessive Lethal Osteogenesis imperfecta. *The New England Journal of Medicine* (355):2757-64.
13. Kindelan et al. 2003. Orthodontic and orthognathic management of a patient with osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta: a case report. *J Orthod.* (30): 291-6.
14. Spotila, Loretta D. et al. 1991. Mutation in a gene for type I procollagen (COL1A2) in a woman with postmenopausal osteoporosis: Evidence for phenotypic and genotypic overlap with mild osteogenesis imperfecta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (88): 5423-27.
15. Genetic Home Reference 2006 [Online], "<http://www.emedicine.com/ped/topic1674.htm>" [Pengambilan data: 02/03/07; 3:52 PM]
16. Neville, Brad W. et al. *Oral & Maxillofacial Pathology* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: W.B.Saunders.2002: 534-35.
17. Schwartz S et al. 1984. Oral finding in osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol Endod.* (57): 161-7.
18. Jorde et al. *Medical Genetics* 2<sup>nd</sup> ed. St Louis: Mosby, Inc.1999:20-22.
19. Eyre, D.R. et al. 1988. Collagen cross-linking in human bone and articular cartilage. *Biochem. J.* (252): 494-500.
20. Cole et al. 1995. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* (32): 284-9.
21. Cole, W. 1994. Osteogenesis imperfecta as a consequence of naturally occurring and induced mutation of type I collagen Bone Mineral. In "*Bone and Mineral Research*" (J.K.J.Heersche, ed.). (8): 67-204
22. Vogel, B. et al. 1988. A substitution of cystein for glycine 748 of the  $\alpha 1$  chain produces a kink at this site in the procollagen I molecule and an altered N-proteinase cleavage site over 225 nm away. *J. Biol. Chem.* (263): 19249-19255.
23. Traub, W., and Steinman. 1986. Structural Study of a mutant type I collagen from a patient with lethal osteogenesis imperfecta containing an intramoleculer disulfide bone in the triple-helical domain. *FEBS Lett.* (198): 213-16.
24. Wenstrup, R. et al. 1991. The effects of different cysteine for glycine substitutions within  $\alpha 2(I)$  chains. Evidence of distinc structural domains within the type I collagen triple helix. *J. Biol. Chem.* (266): 2590-94.
25. Mundlos, Stefan et al. 1996. Multiexon Deletions in the Type I Collagen COL1A2 Gene in Osteogenesis Imperfecta Type 1B. *J. Biol. Chem.* (271):21068-74.
26. Silence DO, Sen A, Danks DM. 1979. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* (16):101-16.
27. Willing, M. et al. 1994. Osteogenesis imperfecta type I: Molecular heterogeneity for COL1A1 null alleles of type I collagen. *Am J. Hum. Genet.* (55): 638-47.
28. Byers et al. 1988. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta (OI type II): a biochemically heterogeneous disorder usually due to new mutation in the genes for type I collagen. *Am J Hum Genet.* (42): 237-48.
29. Wenstrup, Richard J. et al. 1986. Osteogenesis imperfecta type IV: Biochemical Confirmation of Genetic Linkage to the  $\alpha 2(I)$  Gene of Type I Collagen. *J. Clin. Invest.* 78(6):1949-1955.
30. S1996. Nuclear Retention of COL1A1 Messenger RNA Identifies Null Alleles Causing Mild Osteogenesis imperfecta. (97):1035-40
31. Liu, MolVis, 2007 [Online]. Disadur dari: <http://www.molvis.org/molvis/v13/a39/liu-fig1.html> [Pengambilan Data :21/03/07; 00:42AM]
32. Horwitz et al. 2001. Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood.* (97): 1227-31.