

MANIFESTASI KLINIS, ASPEK GENETIKA MOLEKULER DAN MANAGEMENT DENTINOGENESIS IMPERFEKTA

O Bratanata*, AW Soehartono**, EI Auerkari**

*PPDGS Kedokteran Gigi Anak Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

**Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

Abstract

Dentinogenesis imperfecta (DGI) is an autosomal dominant disorder in which both the primary and the permanent teeth are affected. It occurs with an incidence of 1:8.000 live births. In DGI, the teeth are amber and opalescent, and the pulp chamber is obliterated by abnormal dentin. The enamel, although otherwise unaffected, tends to fracture, which leads to rapid attrition of dentin and marked shortening of the teeth. There are three types of DGI with similar dental abnormalities. Type I occurs in people with osteogenesis imperfecta, a genetic condition in which bones are brittle and easily broken. DGI types II and III occur in people without other inherited disorders than mutations mapped to the 6.6-cM *D4S2691-D4S2692* interval at 4q21, which is the locus for the dentin sialophosphoprotein (DSPP) gene. It is now believed that the DGI types II and III may be the same disorder. This paper reviews clinical manifestation, aspects of molecular genetics, and management of DGI.

Key words: dentinogenesis imperfecta; molecular genetics; clinical manifestation

Pendahuluan

Dentinogenesis Imperfekta (DGI) merupakan suatu kelainan perkembangan dentin yang dapat mengenai baik gigi sulung maupun gigi tetap dengan karakteristik produksi dentin dan mineralisasi yang abnormal. Prevalensi kelainan ini adalah 1:6000-8000 kelahiran, dan diturunkan secara autosomal dominan dari orang tua kepada anaknya.¹⁻⁴

Perkembangan abnormal dari dentin ini disebabkan antara lain oleh karena adanya mutasi dari gen dentinsialophosphoprotein (DSPP). Gen DSPP merupakan gen protein non kolagen pembentuk dentin yang mengandung serin. Serin ini dapat terfosforilasi dan membantu terjadinya proses mineralisasi dentin.⁵ Bila gen ini bermutasi maka terdapat abnormalitas jumlah fosfoprotein dentin sehingga tampilan klinisnya gigi berwarna biru-

keabuan atau kuning-kecoklatan dan mineralisasi dentin terganggu, sehingga kandungan mineral, kristal hidroksi apatit dentin pun menurun (*unmineralisasi*). Akibatnya dentin mudah fraktur dan atrisi.^{1,2} Diagnosis DGI dapat diperoleh melalui gambaran klinis, riwayat orang tua, pemeriksaan histologis dan radiografis.

Gambaran klinis DGI yaitu gigi berwarna biru-keabuan atau kuning-kecoklatan, translusen, opalescent, lemah, mudah atrisi, fraktur dan lepas.¹⁻⁵ Riwayat orang tua dari DGI adalah bila salah satu orang tua atau kedua orang tua mempunyai garis keturunan memiliki DGI. Gambaran radiografis yang sering ditemui adalah saluran akar terobliterasi, dentin kurang termineralisasi, mahkota atrisi, *Cemento Enamel Junction (CEJ)* sempit dan akar pendek.¹⁻⁵

*Alamat korespondensi: Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Anak Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

Tiga tipe DGI: DGI tipe I yang berhubungan dengan osteogenesis imperfekta, DGI tipe II dan III adalah DGI yang diturunkan dari orang tua tapi tidak disertai dengan kelainan genetik sistemik lainnya. Tipe I terjadi karena mutasi dari gen *COL1A1* atau *COL1A2*.⁷ Tipe II dan III terjadi karena mutasi dari gen *DSPP*.^{4,5} Walaupun mutasinya bermacam-macam namun ketiganya memberikan gambaran klinis dan radiografis yang hampir serupa.

Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk menelaah perkembangan pengetahuan mengenai kelainan genetik ini yang tampaknya terus bertambah dari tahun ke tahun. Oleh karena itu perlu peningkatan pengetahuan bagi seorang dokter gigi untuk mengetahui manifestasi klinis, untuk aspek genetika molekular serta penatalaksana terhadap DGI yang terkini.

Aspek Klinik, Histomorfologik dan Radiologik Dentinogenesis Imperfekta

Gambaran klinis dari DGI adalah warna gigi berkilau opalescen dari biru keabuan hingga coklat kekuningan. Kelainan warna akan bertambah seiring dengan bertambahnya usia.² (Gambar 1). Dentin mudah pecah karena tidak termineralisasi sempurna. Selain itu atrisi dapat berjalan cepat dan bertambah parah terutama pada anak-anak.¹⁻⁵ Keparahan diskolorasi dan fraktur enamel sangat bervariasi walaupun dalam satu keluarga.⁵ Jika pasien dengan DGI tidak segera dirawat gigi dapat cepat terkikis habis seperti pada Gambar 2 dan 3.⁵

Tampilan klinis lainnya adalah : mahkota berbentuk bulbus, kamar pulpa obliterasi/penyempitan, dan akar pendek.^{1,2,4,5} (Gambar 3). Tampilan fenotip dari DGI ini dapat dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan selama fase pertumbuhan dan perkembangan.^{7,10-12}

Gambaran radiografis pada DGI yaitu DGI Tipe I dan II sama, mahkota berbentuk bulbous, penyempitan di CEJ dan akar pendek, runcing, tipis, atrisi.^{1,2,3,6} Lihat Gambar 5,6. Kamar pulpa dan saluran akar mengalami penyempitan.¹ (Gambar 7).



Gambar 3. Tampak oklusal rahang bawah Dentinogenesis Imperfekta.



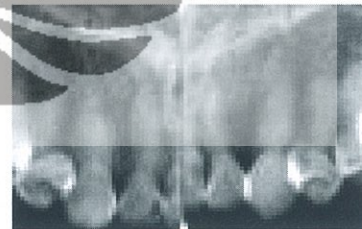
Gambar 4. Dentinogenesis Imperfekta, potongan longitudinal.²



Gambar 1. Dentinogenesis Imperfekta tampak bukal.²



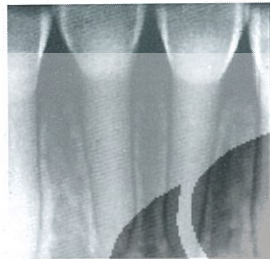
Gambar 2. Tampak oklusal rahang atas Dentinogenesis Imperfekta.



Gambar 5. DSPP mutation in Dentinogenesis Imperfekta Shields type II.⁶

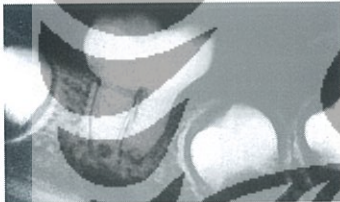


Gambar 6. Mutasi DSPP pada Dentinogenesis Imperfekta Shields type II.⁶



Gambar 7. Dentinogenesis Imperfekta.²

Gambaran radiografis pada DGI tipe III terlihat kamar pulpa membesar² (Gambar 9). Serupa dengan DGI tipe I dan II, enamel terlihat normal namun mudah fraktur² (Gambar 9). Beberapa penulis mengatakan DGI rentan terhadap karies sedangkan penulis lainnya mengatakan DGI tidak rentan terhadap karies.^{2,6}

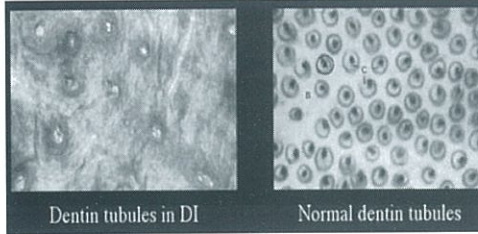


Gambar 8. Dentinogenesis Imperfekta.²



Gambar 9. Fraktur pada Dentinogenesis Imperfekta.⁶

Gambaran mikroskopis dari DGI adalah tubuli dentin disorientasi, iregular, dan jarang-jarang. Tubuli dentin juga terlihat mengalami kalsifikasi dan inklusi selular.² (Gambar 10)



Gambar 10. Gambaran mikroskopik Dentinogenesis Imperfekta.²

Aspek Genetik Dentinogenesis Imperfekta

Keadaan DGI dibagi menjadi 3 tipe yaitu: DGI tipe I ditemui pada individu dengan osteogenesis imperfekta, DGI tipe II dan III adalah DGI yang diturunkan dari orang tua tapi tidak disertai dengan kelainan genetik lainnya.^{2,4} Osteogenesis Imperfekta (OI) disebut juga sebagai *brittle bone disease*.² Disebut demikian karena pembentukan tulang tidak sempurna, terutama pada mineralisasinya sehingga insidens patah tulang meningkat.¹² Jadi ciri khas dari OI adalah tulang rapuh, mudah fraktur walaupun trauma minor.

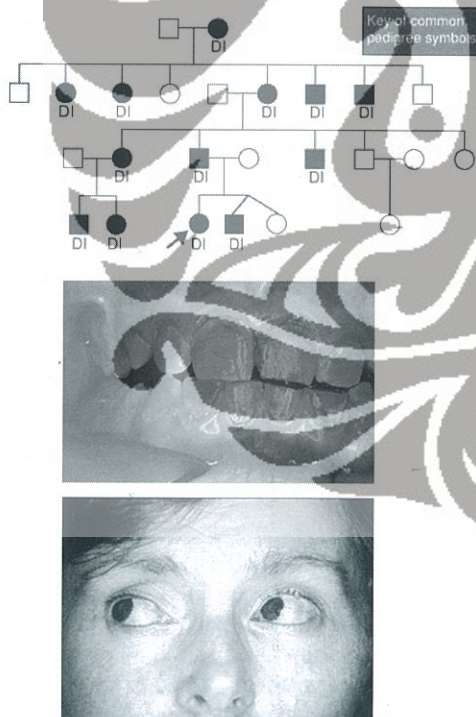
Keadaan OI terjadi karena adanya mutasi pada kolagen tipe I dan 2 sehingga menyebabkan jaringan yang kaya kolagen tipe I dan II abnormal, misal tulang. Menurut Silience *et al.* (1979)^{1,5} ada empat tipe OI berdasarkan keparahan dan progress penyakit.^{1,7} Tipe I jika kerusakan ringan, kerapuhan tulang berkurang seiring dengan pertumbuhan masa pubertas. Tipe II ditemui sejak perinatal dan bersifat lethal. Sejak di dalam kandungan bayi sudah mengalami patah tulang, biasanya bayi hanya sanggup bertahan hidup selama beberapa minggu. Tipe III: keparahan progresif, bayi dapat selamat, tetapi setelah lahir kerusakan tulang parah seringkali pasien tidak dapat mobilisasi/bergerak karena dapat menyebabkan patah tulang. Tipe IV keparahan moderat, merupakan OI dengan bermacam-macam variasi.^{1,7} OI tipe I dibagi lagi menjadi dua tipe yaitu tipe IA bila ditemui OI dengan DGI dan OI tipe IB jika ditemui OI tanpa DGI.¹⁴ Umumnya OI tipe IA kerusakan tulangnya lebih parah daripada OI tipe IB. Klasifikasi OI berdasarkan keadaan tulang menurut PJ Roughley (2003) dibagi menjadi 7 tipe (Tabel 1). Tipe V, VI, VII merupakan lanjutan variasi dari tipe IV.⁷

Keadaan DGI ditemui pada OI tipe I,II,III, IV,VII.⁷ Gambaran klinis lainnya yang menyertai DGI Tipe I adalah sklera berwarna biru.

Tabel 1. Klasifikasi Osteogenesis Imperfekta (OI).⁷

Type	Typical Clinical Features
I	Non-deforming, normal height
II	Perinatal lethal
III	Severe deforming, very short
IV	Moderately deforming, variable phenotype
V	Moderately deforming, mineralized interosseous membrane, hyperplastic callus
VI	Moderately deforming, osteoid accumulation, abnormal lamellation
VII	Moderately deforming, short humeri/femora

Pada suatu studi kasus DGI tipe I: seorang anak wanita dibawa oleh ibunya untuk memperbaiki keadaan giginya. Dari riwayat orang tuanya, diketahui bahwa keadaan klinis pada giginya diturunkan dari ayahnya (Gambar 12). Riwayat penyakit sitemiknya adalah anak pernah mengalami patah tulang. Begitu juga dengan saudaranya (Tyrese), gambaran sklera berwarna biru. Dari laporan kasus diatas dapat didiagnosis bahwa anak tersebut menderita Dentinogenesis Imperfekta yang ditetapkan berdasarkan keadaan klinis pada giginya yang diturunkan secara *multiple generation*, sejak dari nenek buyut dari pihak ayahnya. Keadaan gigi ini ditemui bersama dengan kondisi tulangnya yang rapuh.⁷



Gambar 12. Gambar disadur dari genetic, disease, dentistry case report:

Keadaan DGI Tipe II tidak berhubungan dengan osteogenesis imperfekta (jadi tidak berhubungan dengan kondisi fenotipe lain),^{1,5,13} sering disebut juga sebagai *Hereditary Opales-cent denton*.² DGI tipe II paling sering diturunkan secara autosomal dominan. Namun mutasi dapat saja terjadi pada satu generasi.^{2,13} Manifestasi oral antara DGI Tipe I ,II,III adalah sama, yang membedakannya hanya DGI tipe II dan III yakni tidak disertai fenotip osteogenesis imperfekta.^{5,15,16}

Keadaan DGI Tipe III, dikenal juga dengan sebutan DGI tipe *Brandywine*.² Jarang ditemukan, biasanya terisolasi di daerah Brandywine, Maryland.²⁴ Manifestasi oral sama dengan DGI tipe I dan II tetapi pada DGI Tipe III disertai banyak eksposur pulpa pada gigi sulung.^{1,2} Victor dan McKusick penulis DGI tipe III merupakan suatu kelainan DGI tersendiri karena ditemukannya eksposur pulpa multipel dan kamar pulpa yang besar pada gigi sulung yang tidak ditemukan pada tipe DGI lainnya. Ada pendapat yang menyatakan bahwa DGI tipe II dan tipe III adalah kelainan serupa.^{1,4,16} Kim dkk (dari Victor dan McKusick¹⁶) menyatakan bahwa DGI tipe II dan III bukanlah suatu penyakit yang berbeda melainkan suatu penyakit yang sama hanya saja tampilan klinisnya bervariasi. Perbedaan DGI dengan kelainan gigi lainnya yang diturunkan (atau)⁵; dapat dilihat dalam Tabel 2.^{5,14-16}

Tabel 2. Perbedaan gambaran klinik dan radiografik masing-masing tipe DGI dan kelainan gigi lainnya.¹⁴⁻¹⁶

Kelainan	Gambaran klinikis	Gambaran Radiografik
DGI tipe I dengan OI	Gigi berwarna biru keabuan sampai dengan kuning kecoklatan, email mudah pecah, abrasi dan kelainan pada gigi su-lung lebih parah ke-adaannya dari gigi tetap	Obliteration pulpa, mahkota bulbous, akar pendek, meningkatnya resiko dentigerous cyst.
DGI tipe II	Penampilan sama dengan DGI tipe I	Obliterasi kamar pulpa dimulai seiring dengan erupsi gigi. Morfologi abnormal dari mahkota dan akar.
DGI tipe III	Fenotip sama dengan DGI tipe I dan II, email loss dan abrasi ditemui lebih awal	Kamar pulpa besar, dentin tipis, mahkota bulbous, akar pendek
Dentin Dysplasia tipe I	Morfologi dan warna gigi normal, gigi biasanya malaligned, dental abses baik pada gigi sulung maupun gigi tetap	Obliterasi pulpa, akar pendek
Dentin Dysplasia tipe II	Gigi sulung fenotip sama dengan DGI, gigi tetap gambaran normal atau sedikit warna biru ke-abuan	Obliterasi pulpa pada gigi sulung, abnormal morfologi pulpa dan pulp stone pada gigi tetap.

Aspek Molekuler Dentinogenesis Imperfekta

Dentin berasal dari kompleks gen matriks ekstra seluler yang terorganisir.^{5,6} Gen dapat membentuk protein yang nantinya akan terminalisasi menjadi dentin. Protein pembentuk dentin ini dapat berupa kolagen dan non-kolagen. Protein dentin yang berupa kolagen antara lain kolagen tipe I (produk dari gen *COL1A1* dan *COL1A2*), merupakan protein dentin yang paling banyak ditemukan.^{5,6,17} Kompleks molekul ini punya struktur heterotrimer dan membentuk dasar dari beberapa jaringan yang terminalisasi seperti gigi dan dentin. Molekul kolagen ini berinteraksi dengan macam-macam protein nonkolagen untuk menginisiasi dan meregulasi proses minealisasi dari jaringan.^{6,17} Salah satu protein non-kolagen yang paling banyak ditemukan adalah dentin sialophosphoprotein atau *DSPP*. Keadaan *DSPP* sangat acidic dan kaya akan asam aspartik (D) dan serin (S). Residu dari serin ini sangat terfosforilasi. Oleh karena efek fosfornya ini maka protein tersebut berikatan dengan sejumlah besar kalsium dan berperan dalam nukleasi dari hidroksiapatit sehingga terjadi proses mineralisasi. Ia juga berperan dalam meregulasi ukuran dan bentuk dari kristal hidroksiapatit.^{5,6}

Mutasi dari kolagen tipe I dan protein non-kolagen yang berinteraksi dengannya akan menghasilkan fenotip berupa DGI.^{5,6} Mutasi dari rantai pro-alpha dari kolagen tipe I akan memberikan gambaran DGI tipe I.⁵ Sedangkan mutasi dari protein non kolagen yang berinteraksi dengan kolagen untuk memicu terjadinya mineralisasi, (dentin sialofosfoprotein atau *DSPP*) akan memberikan gambaran DGI tipe II dan III.^{5,6,18} *DSPP* melekat pada kolagen tipe I untuk meregulasi mineralisasi pada lokasi khusus dalam kolagen.⁵

Mutasi dari gen kolagen tipe I (gen *COL1A1* atau *COL1A2*) yang menghasilkan DGI tipe I, ada bermacam-macam, antara lain: mutasi *nonsense*, *frameshift*, *missense* dan mutasi dari intron yang mempengaruhi *splicing*.^{1,5,7} (Tabel 2). Untuk OI tipe V dan VI tidak ditemui mutasi dari gen *COL1*, tetapi diduga terjadi karena mutasi dari gen lain yang belum diketahui. Khusus untuk OI tipe VII, tidak diturunkan secara autosomal dominan melainkan diturunkan secara autosomal resesif pada kromosom 3p22-24.1. Lokus kromosom ini, berbeda dengan lokus gen kolagen tipe I. Pada OI tipe VII jarang ditemui DGI.⁷

Mutasi *nonsense* pada DGI tipe I terjadi pada kodon arginin atau glutamin.¹⁹ Mutasi *missense* pada DGI tipe I sering kali terjadi karena substitusi

satu nukleotid yaitu guanin (G) pada kodon glisin (GGN) dengan delapan asam amino yang berbeda (serin, sistein, alanin, valin, asam aspartat, asam glutamat, arginin dan triptofan). Substitusi dengan serin paling sering ditemukan dan substitusi dengan triptofan sangat jarang ditemukan.^{5,20}

Keadaan DGI tipe II terjadi karena mutasi dari gen Dentin Sialo Phospho Protein (*DSPP*). Gen ini berfungsi memberikan instruksi membentuk protein sialophosphoprotein. Protein ini jika dipotong dapat dibagi menjadi 3 bagian kecil protein, yaitu dentin sialoprotein, glikoprotein, dan fosfoprotein. Jika glikodentin sialoprotein dapat membentuk gumpalan di rongga antar sel yang membantu menguatkan

Tabel 3. Mutasi gen yang berhubungan dengan OI.¹²

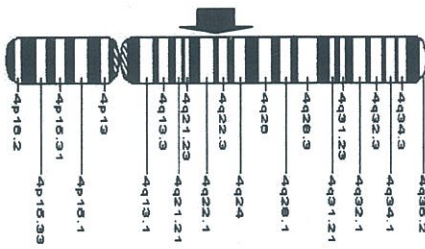
Type	COL1 Mutation	Characteristics
I	Common	Often non-sense or frameshift in <i>COL1A1</i>
II	Common	Often Gly missense in <i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>
III	Common	Often Gly missense in <i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>
IV	Common	Often Gly missense in <i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>
V	Absent	
VI	Absent	
VII	Absent	Recessive, chromosome 3p22-24.1

fosfo-protein dan dentin glikoprotein berpengaruh dalam pengerasan kolagen. Protein ini secara spesifik berperan dalam deposisi kristal mineral di antara serat kolagen (mineralisasi).⁴

Mutasi dari gen *DSPP* ini menyebabkan terbentuknya protein *DSPP* abnormal, atau berkurangnya jumlah protein ini pada gigi yang sedang berkembang. Sehingga gambaran klinisnya berupa dentin lunak, gigi berubah warna, lemah mudah fraktur, dan dari beberapa penelitian mutasi *DSPP* dapat menyebabkan juga *hearing loss* tetapi belum jelas benar prosesnya.⁴

Lokasi Gen *DSPP*, 4q21.3, yang mempunyai arti gen ini terletak pada kromosom no 4, q pada lengan panjang, 21 pada band no 21, menunjukkan jauhnya lokasi dari sentromer dan 3 menunjukkan *sub band*.^{4,21,22,23} Lebih tepatnya lagi gen *DSPP* ini terletak dari pasangan basa 88,748,704 sampai pada pasangan basa 88,757,048 pada kromosom no 4.⁴ Lihat (Gambar 13). Lokasi molekuler dari lokus DGI-II dalam *fixed marker map* adalah terletak pada D4S2691-D4S2692^{5,24,25} pada interval 6.6 cM (cM= Centi morgan menunjukkan jauhnya lokus gen terhadap *locus* gen sebelahnya).^{5,14,19,24,26}

Jenis mutasi yang terdapat pada DGI tipe II adalah mutasi *nonsense*, yakni terjadinya perubahan pasangan basa yang menyebabkan terjadi kodon stop, sehingga protein terhentikan pembentukannya,

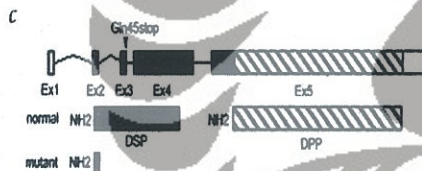


Gambar 13. Gambar lokasi gen DSPP= 4q21.3.²²

atau protein menjadi lebih pendek. Pada DGI tipe II kodon stop terjadi pada Gln 45 yang disebut juga Gln45stop pada exon 3 dari gen DSPP^{6,18,19} (Gambar 14). Alhasil protein yang terbentuk hanya berupa 29 asam amino. Telah diteliti pada pasien DGI tipe II, tidak ditemui adanya dentin fosfoprotein.

Mutasi pada DGI tipe III tumpang tindih dengan regio 4q, yang merupakan lokus yang sama untuk DGI II. Oleh karena itu dikatakan bahwa DGI II dan DGI-III adalah *allelic* atau hasil dari mutasi dari 2 gen yang sangat erat berhubungan.^{9,16} Dari penelitian yang dilakukan oleh Jong Ju dkk (2005)²⁰ telah ditemukan mutasi yang melibatkan delesi 36 bp

dan insersi 18 bp dalam exon 5 dari gen DSPP yang diidentifikasi dalam keluarga DGI tipe III.



Gambar 14. Nonsense stop pada mutasi DSPP.⁶

Penatalaksanaan Dentinogenesis Imperfekta

Penatalaksanaan terhadap DGI pada zaman dulu dilakukan dengan menunggu semua gigi erupsi sempurna lalu dilakukan ekstraksi dan dibuatkan gigi tiruan penuh.² Sekarang penatalaksanaan terhadap DGI pada usia 4 tahun, dapat dilakukan dengan merestorasi gigi sulung dengan *stainless steel crown* dan *composite crown*.²⁷ Penatalaksanaan DGI pada pasien dewasa dapat dilakukan dengan merestorasi dengan komposit resin, *laminare veneer*, *stainless steel crown* untuk molar dan *over denture*.² Perawatan yang dilakukan di rumah dapat dengan menjaga kebersihan mulut.²⁹ Oleh karena DGI yang mengenai gigi sulung lebih parah keadaannya daripada DGI dewasa, maka diagnosis dan perawatan sejak dini perlu dilakukan.²

Perawatan Osteogenesis Imperfekta pada pasien DGI tipe I dapat dilakukan dengan terapi bifosfonat. Biphosphonat ini di dalam darah dapat berikatan langsung dengan kristal *hidroksilapatit* tulang dan bertindak sebagai agen anti-resorpsi pada aktivitas osteoklas. Oleh karena itu biphosphonat dapat mencegah hilangnya trabekular dan tulang kortikal sehingga akan meningkatkan masa tulang. Selain dengan terapi ini aktivitas pasien harus dibatasi terutama dalam aktivitas fisik. Kadang-kadang pada OI yang sudah parah dapat dilakukan bedah ortopedik.⁷

Karena kelainan ini pada dasarnya merupakan kelainan hereditas, yang pada prinsipnya (tanpa memikirkan faktor biaya) dapat saja dilakukan terapi gen walaupun tidak mungkin dilakukan untuk gigi yang perkembangan dentinnya telah selesai. Tetapi masih perlu dilakukan konfirmasi lagi mengenai aspek molekuler DGI sebelum melangkah ke arah terapi gen.¹

Untuk menghindari anak menderita DGI sebaiknya dilakukan skrining sejak dini. Mengingat DGI merupakan penyakit autosomal dominan. Seleksi merupakan pertimbangan awal yang penting, di samping dapat membantu upaya pencegahan dan restoratif sejak dini, agar jumlah gigi asli dapat dipertahankan secara maksimal. Seleksi genetik dapat merupakan suatu upaya yang relatif mudah dan biaya yang efektif untuk mengurangi resiko terjadinya kelainan ini.¹

Kesimpulan

Dentinogenesis imperfekta (DGI) adalah kelainan genetik yang dapat mempengaruhi perkembangan histodiferensiasi gigi sulung dan gigi tetap. Keadaan DGI dibagi menjadi DGI tipe I, II dan III. DGI tipe III merupakan modifikasi ekspresi gen yang sama dengan DGI tipe II. Gambaran klinis DGI adalah gigi warna biru-keabuan atau kuning-kecoklatan, translusen, opalesent, lemah, mudah atrisi, fraktur dan lepas. Gambaran radiografis DGI adalah ditemui saluran akar terobliterasi, dentin kurang terminera-lisasi, mahkota atrisi, CEJ sempit dan akar pendek. DGI dapat terjadi karena adanya mutasi rantai pro alfa dari gen pada DGI tipe I, dan mutasi dari gen DSPP pada DGI tipe II, III. Terapi yang dapat dilakukan adalah pada gen COLI dan COLII. Penatalaksanaan pada gigi sulung DGI adalah dapat dibuatkan *stainless steel crown*. Pada gigi tetap dapat dibuatkan restorasi dari komposit, *laminare veneer* dan *fixed partial denture* atau *over*

denture. Seleksi merupakan pertimbangan awal yang penting, di samping dapat membantu upaya pencegahan dan restoratif sejak dini. Keadaan DGI yang ditemui pada anak-anak biasanya kondisinya lebih parah dibandingkan DGI yang ditemui pada dewasa. Masih perlu digali lebih lanjut penelitian pada tingkat molekuler untuk konfirmasi aspek molekuler penyakit ini.

Daftar Acuan

1. S Mangoendjaja, Surjadi A, El Auerkari. Dentino-genesis Imperfekta: Aspek Genetika Molekular, Klasifikasi dan Upaya Penanggulangannya. *JKGUI* 1999; 6(2):31-6.
2. Stella Dijamco, Rebecca Havel, Dentinogenesis Imperfekta Marquette University. 2001. Diakses dari: <http://www.dental.mu.edu/oralpath/spresent/dentinogenesis/tsld001.htm>.
3. Witkop CJ Jr, Rao SR. Inherited Defects in Tooth Structure. *Birth Defects Orig. Art Ser* 1971; VII (7): 153-84.
4. Dentinogenesis Imperfekta. Genetic Home Reference. 2006. Diakses dari: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=dentinogenesis-simperfekta;jsessionid=EA020E05533578D3A639F558B274F968#definition>.
5. Developmental Defect of The Teeth, Dentino-genesis Imperfekta. University of North Carolina 2002. Diakses dari: <http://www.dent.unc.edu/research/defects/index.cfm>.
6. Xiaohai Zhang, Jun Zhao, Changfu Li. DSPP Mutation in Dentinogenesis Imperfekta Shields Type II. *Nature Genetics* 2001; 27: 151-2.
7. Roughley PJ, Rauch F, Glorieux FH, Osteogenesis Imperfekta-clinical and Molecular Diversity. *European Cells and Materials* 2003; 5 : 41-7.
8. Wikipedia, the free encyclopedia. Diakses dari: "http://en.wikipedia.org/wiki/Dentinogenesis_imperfekta."
9. Bixler D, Patrick M. Dentinogenesis Imperfekta: Genetic Variations in a Six-Generation Family *J Dent Res* 1969; 48 (6): 1196-9.
10. Futatsuki T, Matsumoto T, Nakata M. Change of Dentin Formation during the Reproductive Cycle in Mice. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1995;15:51-6.
11. Bae JH, Matsumoto T, Nonaka K& Nakata M. A Genetic Study of Dentin Growth in the Mandibular Second and Third Molars of Male Mice. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1996;16:137-47.
12. Luder HU, Van-Waes H, Raghunath M& Steinmann B. Mild Dental Findings Associated with Severe Osteogenesis Imperfekta due to a Point Mutation in the α 1(I) Collagen Gene Demonstrate Different Expression of the Genetic Defect in Bone and Teeth. *J Craniofac Genet Dev Bio* 1996:156-63.
13. Genetic,disease,dentistry case report. Diakses dari: <http://www.nchpeg.org/dental/index.html>.
14. Victor A. McKusick. Osteogenesis Imperfekta with Opalescent Teeth. *Online Mendelian Inheritance in Man* 2005 (OMIM #166240). Diakses dari : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?cmd=entry&id=166240>.
15. Victor A. McKusick. Dentinogenesis Imperfekta 1, DGI 1. *Online Mendelian Inheritance in Man* 2001. Shields (DI Type I;OMIM# 166240). Diakses dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=166240>.
16. Victor A. McKusick. Dentinogenesis Imperfekta, Shields Type III. *Online Mendelian Inheritance in Man* 2005 DI (Shields DI type II; OMIM# 125490). Diakses dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=125490>.
17. Kindelan J, Tobin M, Roberts-Harry D, Loukota R.A. Orthodontic and Orthognathic Management of a Patient with Osteogenesis Imperfekta and Dentino-Genesis Imperfekta: a Case Report 1. *Journal of Orthodontics* 2003; 30(4): 291-6.
18. Dougall M. Dentin phosphoprotein in Dentin Development: Implications in Dentinogenesis Imperfekta. *Proc Finn Dent Soc* 1992;88 Suppl 1: 195-208.
19. Links Crosby AH, Scherpbier-Heddema T, Wijmenga C, Genetic Mapping of the Dentino-Genesis Imperfekta Type II locus, *Am J Hum Genet* 1995 Oct;57(4):832-9.
20. Jong J, Gu T, Jefford L. Dentin Phosphoprotein Compound Mutation in Dentin Sialophosphoprotein Causes Dentino-Genesis Imperfekta Type III. *Am J Med Genet A* 2005 Jan 30;132(3):305-9.
21. Malmgen B, Lindskog S, Elgadi A, and Norgren S. Clinical, Histopathologic, and Genetic Investigation in Two Large Families with Dentinogenesis Imperfekta Type II. *Human Genetic* 2004; 114(5): 491-8.
22. Zhang X, Zhao J, Zhu X. Chromosome Localization of the Dentinogenesis Imperfekta Type II locus. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2000; 17(6): 386-9.
23. Joanne M, Lumsden, Eric A. Mapping of Dentin-Specific Acidic Phosphoprotein and Integrin-Binding Sialoprotein in Sheep Defines an Inversion Breakpoint with Respect to Human Chromosome 4Q. *Genet Mol Biol* 1999; 22 (1): ?
24. Medicinenet.com. Diakses dari: <http://www.med-terms.com/script/main/art.asp?articlekey=2665>
25. Crali MG, Schuler CF, Buetow KH. Genetic Marker Study of Dentinogenesis Imperfekta. *Proc Finn Dent Soc* 1992;88 (1): 285-93.
26. Dorlands medical dictionary. Diakses dari: http://www.Mercksource.com/pp/us/cns/cns_hl_dorlands.jspzQzpgzEzzSzppdocszSzuszSzcommonzSzdorlandzSzdorlandzSzdmidc20zPzhtm#12226951.
27. Huth KCH, Paschos E, Sagner T, Hickel R. Diagnostic Features and Pedodontic-Orthodontic Management in Dentinogenesis Imperfekta Type II: A Case Report. *International Journal of Paediatric Dentistry*;2002. 12 (5), 316-21. Diakses dari: <http://www.Black-well-synergy.com/doi/abs/10.1046/j.1365-263X.2002.00390.x?cookieSet=1&journalCode=ipd>.
28. Dairin Quinteros, Cynthia Ramirez, Dentinogenesis Imperfekta Como Manifestacion Bucal de La Osteogenesis Imperfekta.
29. Medline Plus Medical Encyclopedia. *Tooth-abnormal color*. 2006. Diakses dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/medlinepl/us/ency/article/003065.html>.