

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteomyelitis (OM) didefinisikan sebagai suatu infeksi progresif dari sumsum tulang dan korteks yang mengakibatkan terjadinya inflamasi dan destruksi pada tulang (Nadeem *et al.*, 2010). Klasifikasi OM ada 2 macam, berdasarkan rute dan durasi (Neuhauser dan Susan, 2008). Berdasarkan rute dikategorikan dalam *hematogenous* dimana sumber infeksi di aliran darah dan *contiguous* sumber infeksi penetrasi dari luar (luka dan pembedahan) dan penyebaran dari jaringan yang berdekatan (Lipsky *et al.*, 2004). Berdasarkan durasi OM diklasifikasikan menjadi akut dengan gejala awal kurang dari 1 minggu dan kronis dimana sakit atau gejala berlangsung melebihi 4 minggu (Ciampolini, 2000).

Kejadian OM akut *hematogenous* yang sering terjadi pada anak-anak sekarang mengalami penurunan, sebaliknya frekuensi OM *contiguous* yang terjadi pada orang dewasa mengalami peningkatan (Neuhauser dan Susan, 2008). Salah satu publikasi melaporkan bahwa 247 pasien telah mengalami OM di rumah sakit pendidikan terkemuka di Amerika selama periode 4 tahun. Osteomyelitis akut diperkirakan tiap tahun terjadi pada anak-anak sebesar 0,4 dari 1.000 anak. Osteomyelitis *contiguous* termasuk karena *pasca* operasi, tusukan jarum langsung dan infeksi pada jaringan lunak sebesar 47%. Osteomyelitis *hematogenous* terjadi sebesar 19% dan pada pasien yang memiliki penyakit *peripheral vascular disease* (PVD) terjadi sebesar 34%. Sebuah kasus lain menunjukkan bahwa penyakit OM akut terjadi sekitar 56% dan OM kronis terjadi sekitar 44% (Dipiro *et al.*, 2011).

Pasien yang beresiko tinggi OM adalah pasien yang mengalami trauma, *open fracture*, *close fracture*, nutrisi buruk, diabetes melitus, mendapatkan terapi kortikosteroid jangka panjang, pernah menjalani pembedahan sendi (*join replacement*), *pasca* operasi (Suratun dkk., 2006). Pada operasi pembedahan, terjadi rata-rata 1%-5% pada pasien *closed fracture* dan sekitar 3%-50% pada pasien *open fracture* tingkat III (Walter, 2012). Secara umum, terjadi sekitar 5% pada luka/pembedahan tulang untuk penanaman implan (Trampuz dan Zimmerli, 2006). Pada persendian tulang paha dan lutut, infeksi terjadi 0,5%-2% kasus. Pada operasi aseptis, infeksi terjadi 5% dari seluruh kasus, pada septis terjadi lebih dari 20% (Parvizi *et al.*, 2008). Kejadian pasien OM akut menjadi OM kronis 10% sampai 30% (Hofmann, 2004).

Apabila infeksi tulang tidak diobati maka nyeri hebat dan nyeri permanen dapat terjadi. Oleh karena itu OM dapat menjadi masalah kronis yang dapat mempengaruhi kualitas hidup manusia sehingga dapat mengakibatkan kehilangan ekstremitas (Suratun dkk., 2006). Osteomielitis merupakan infeksi yang dihubungkan dengan morbiditas yang tinggi dan peningkatan biaya kesehatan. Respon radang OM akut dapat memicu kematian tulang dan kemudian infeksi kronis (Neuhauser dan Susan, 2008). Osteomielitis merupakan kondisi yang sulit disembuhkan berpotensi untuk amputasi atau bahkan kematian (Cierny *et al.*, 2003).

Pada dasarnya semua jenis organisme termasuk virus, parasit, jamur dan bakteri dapat menyebabkan penyakit OM. Bakteri penyebab OM tersering adalah kuman *Staphylococcus aureus* (Suratun dkk., 2006). Bakteri patogen, khususnya *Staphylococcus aureus* adalah mikroorganisme yang paling umum terlibat pada semua jenis OM (Neuhauser dan Susan, 2008). Terhitung antara 70 sampai 90% infeksi OM pada semua usia disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* (Martinez *et al.*, 2004). Organisme

lainnya yang menjadi penyebab OM, yaitu: *Pseudomonas aeruginosa*, *Eschericia coli*, *Streptococcus*, *Staphylococcus epidermidis* (Suratun dkk., 2006).

Terapi yang sering dilakukan yaitu pembedahan dan terapi antibiotik lokal/sistemik (Cierny *et al.*, 2003). Infeksi tulang lebih sulit disembuhkan daripada infeksi yang terjadi pada jaringan lunak karena terjadinya devaskularisasi jaringan disekitar tulang sehingga menyebabkan terbatasnya asupan darah. Dengan demikian penyampaian sel-sel imun dan antibiotika terbatas (Suratun dkk., 2006). Pada OM bakteri masuk ke kanalikuli menuju mitokolagen dan membentuk mikrokoloni dan melindungi diri dengan membentuk biofilm. Permukaan biofilm menolak atau meng-inaktivasi antibiotik sehingga sukar ditembus oleh antibiotik untuk mencapai MIC (Harris dan Richard, 2006). Masalah yang berkembang adalah adanya resistensi karena konsentrasi antibiotik yang mencapai target kurang dari MIC (Garvin *et al.*, 1999). Menurut El-Ghannam *et al.*, (2005) konsentrasi antibiotik lokal harus melebihi 10 kali MIC untuk dapat mengeradikasi bakteri.

Penggunaan antibiotik pada OM pada umumnya diberikan dalam dosis tinggi sehingga bisa mencapai MIC pada infeksi tulang. Durasi terapi antibiotik untuk OM adalah 4-6 minggu (Neuhauser dan Susan, 2008). Penggunaan antibiotik oral jangka panjang dapat menghasilkan efek samping dan toksisitas. Dosis tinggi terapi antibiotik sistemik dapat menimbulkan efek toksik yang lebih buruk (Nandi *et al.*, 2009).

Penggunaan antibiotik lokal menjadi populer dengan banyak alasan. Dengan dasar pengembangan dan penggunaan sistem penghantaran antibiotik lokal pada terapi infeksi tulang adalah untuk menambah atau menggantikan penggunaan antibiotik sistemik. Alasan utama penggunaan antibiotik lokal adalah tersedianya konsentrasi tinggi dari antibiotik tanpa

menimbulkan toksisitas sitemik (Cierny *et al.*, 2003). Alasan tambahan penggunaan antibiotik lokal adalah untuk terapi organisme pada biofilm akan lebih efektif karena didapatkannya MIC antibiotik tanpa penggunaan antibiotik dosis tinggi (Hanssen *et al.*, 2005).

Antibiotik lokal menggunakan sistem penghantaran obat yang pelepasannya dapat dikontrol. Pada banyak kasus, tujuan mengontrol pelepasan obat adalah untuk mencapai terapi yang lebih efektif dalam jangka waktu lama dan menghilangkan potensi terjadinya *over dose* dan *under dose* (Charman *et al.*, 1999). Pemberian obat secara konvensional yaitu secara oral dan/atau intravena, konsentrasi obat didalam darah akan turun hingga pemberian selanjutnya. Pada SPO dengan pelepasan terkontrol obat akan terlepas secara konstan antara maksimum dan minimum dalam jangka waktu tertentu (Torchilin, 2001).

Mulai tahun 2000 penelitian tentang pemberian antibiotik lokal semakin menjadi perhatian. Dalam jangka waktu 5 tahun terakhir publikasi penelitian menjadi dua kali lipat pada dekade ini (Soundrapandian dan Datta, 2009). Antibiotik lokal yang ideal untuk sistem penghantaran obat harus mencapai konsentrasi antibiotik yang tinggi pada daerah terinfeksi dan obat aman pada sirkulasi sitemik (Hanssen, 2005). Menurut hasil penelitian Nelson, 1994, implan gentamisin dengan pembawa *Polymethylmethacrylate* (PMMA) memberikan konsentrasi antibiotik yang tinggi pada daerah terinfeksi. Di Eropa implan gentamisin dengan pembawa PMMA telah digunakan sebagai terapi OM (Klemm, 2001).

PMMA merupakan polimer *non-biodegradable*, kerugian penggunaannya yaitu diperlukan pengambilan bahan (Thein *et al.*, 2013). Pada material *non-biodegradable* pembedahan biasanya lebih sulit karena sudah bersatu dengan tulang dan setelah operasi bisa menimbulkan infeksi tulang serta membutuhkan biaya lebih mahal (Neut *et al.*, 2001).

Matriks *bovine hidroxyapatite* (BHA)-gelatin merupakan sistem penghantaran obat (SPO) yang bersifat *biodegradable* dan *biokompatible*. Keuntungan utama sistem ini adalah dapat terdegradasi dan bersatu dengan jaringan sekitar karena memiliki komponen yang sama dengan tulang sehingga tidak memerlukan pembedahan ulang untuk mengambil bahan tersebut (Kanellakopoulou, 2000). Ada 3 tahapan mekanisme pelepasan obat dari matriks hidrogel yang berasal dari bahan *biodegradable* yaitu (1) erosi permukaan matriks bersamaan dengan pelepasan obat (2) matriks mengembang (*swelling*) sehingga menyebabkan obat yang terikat secara kovalen lepas diikuti proses difusi obat (3) kontrol pelepasan obat secara difusi dari obat yang terjebak. Pelepasan obat dari dalam matriks melalui proses boabsorpsi polimer dan berlangsung terus menerus sampai semua obat habis (Tampeiri, 2003; Ginalska, 20005; Budiati, 2012).

Gentamisin merupakan antibiotik spektrum luas yang bisa menghambat organisme Gram negatif dan Gram positif. Sebagian besar bakteri penyebab OM kronis sensitif terhadap gentamisin dan gentamisin tidak menimbulkan reaksi alergi (Walenkamp dan Vree, 1996). Gentamisin menghambat banyak turunan *staphylococci* dan *coliform* dan bakteri Gram negatif lainnya (Katzung's *et al.*, 2006). Pada tulang antibiotik penetrasi sekitarnya mengikuti hukum Ficks melalui pori-pori menuju tulang dan mengikuti kinetika orde 1 (McLaren, 2004).

Sebagai SPO terkontrol maka diperlukan pelepasan obat dalam jangka waktu yang lama secara kontinyu dan melebihi MIC. Glutaraldehid merupakan *cross-link agent* untuk meningkatkan efektifitas dari formula BHA-gelatin-gentamisin yang akan membentuk ikatan kovalen antara gelatin-gentamisin diharapkan obat dapat dilepas secara kontinyu dalam jangka waktu terapi (4-6 minggu) melebihi MIC. Sehingga diperlukan penentuan profil pelepasan gentamisin dari pelet BHA-gelatin-gentamisin-

glutaraldehyd [BHA-GEL-GA-GEN] untuk mengetahui kadar yang terlepas melebihi MIC gentamisin agar mampu mengeradikasi *S. aureus* (70-90% bakteri yang umum pada kasus OM).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana profil pelepasan gentamisin dari pelet [BHA-GEL-GA-GEN] ?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui profil pelepasan gentamisin dari pelet [BHA-GEL-GA-GEN] secara *in vitro*.

1.4 Manfaat Penelitian

Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai profil pelepasan antibiotik gentamisin dari pelet [BHA-GEL-GA-GEN] sehingga bisa digunakan sebagai referensi pengobatan pada pasien OM.