

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berbagai macam kasus kerusakan tulang dapat terjadi akibat penyakit, kecelakaan, maupun trauma. Salah satu kasus penyebab kerusakan tulang adalah osteomyelitis. Osteomyelitis merupakan suatu keadaan inflamasi tulang beserta sumsum tulang yang terjadi setelah infeksi kronis dan dapat menyebabkan destruksi tulang. Osteomyelitis dapat terjadi pada tulang rahang terutama pada mandibula (Syamsoelily, Mappangara, Chandha, dan Ruslin, 2013). Penyebab utama osteomyelitis pada mandibula adalah penyakit periodontal yang meliputi gingivitis, *pyorrhea*, atau periodontitis. Osteomyelitis sering disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus aureus*, juga oleh *Streptococcus* dan bakteri anaerob lain. Bakteri tersebut dapat tertinggal dalam tulang rahang setelah pencabutan gigi yang tidak sempurna yang menyebabkan tertinggalnya sisa akar dan memproduksi toksin pada tulang rahang dan sekitarnya (Handoko, 2017).

Menurut data dari *National Organization for Rare Disorders* (NORD) pada tahun 2019, di Amerika Serikat terjadi dua sampai lima kasus osteomyelitis dari 10.000 orang yang mengalami infeksi pada tulang, dengan perkiraan jumlah kejadian yang lebih tinggi di negara berkembang. Osteomyelitis mengalami kenaikan jumlah kejadian selama beberapa dekade terakhir karena diagnosis osteomyelitis yang lebih baik. Beberapa faktor resiko penyebab osteomyelitis juga meningkat seperti riwayat fraktur, radiasi, diabetes mellitus, dan riwayat pengobatan steroid (Rochmah, 2019). Di Indonesia, terdapat beberapa laporan kasus terkait osteomyelitis pada mandibula. Salah satunya adalah seorang wanita berusia 26 tahun yang didiagnosis klinis mengalami impaksi molar tiga rahang bawah yang menimbulkan osteomyelitis kronis suppuratif mandibula dextra di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung (Simanjuntak, Sylvyana, dan Fathurachman, 2016). Handoko pada tahun 2017 melaporkan pada jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Udayana seorang laki-laki berusia 30 tahun didiagnosis mengalami osteomyelitis

kronis suppuratif pada mandibula dextra regio posterior setelah ekstraksi pada gigi 46 sehingga membentuk tulang *sequestrum*. Setelah tulang yang mengalami nekrotik diidentifikasi, diketahui bahwa terdapat *streptococcus viridans* dan *staphylococcus* (Handoko, 2017). Sebagaimana dilaporkan oleh Rochmah dari Departemen Ilmu Bedah Mulut dan Maksilofasial Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung, seorang pasien wanita berusia 54 tahun mengalami infeksi osteomyelitis mandibula kronis akibat komplikasi pasca pencabutan gigi. Osteomyelitis menyebar hingga saraf perifer (saraf fasialis) yang menyebabkan kelumpuhan saraf fasialis (*Bell's palsy*) (Rochmah, 2019).

Mandibula merupakan tulang rahang bawah yang berfungsi sebagai tempat menempelnya gigi. Mandibula juga menentukan bentuk wajah serta berperan penting menjaga jalan pernapasan dan tempat dimana lidah beserta otot-otot dasar mulut melekat (Buchbinder dalam Wulandari, 2019). Osteomyelitis yang terjadi pada mandibula mengakibatkan tulang rahang yang awalnya memiliki struktur kompak dan padat menjadi rapuh dan memiliki lubang-lubang seperti sarang lebah. Hal tersebut apabila dibiarkan dan tidak ditangani dengan baik dapat menyebabkan terjadinya fraktur patologis (Syamsoelily *et al.*, 2013). Fraktur patologis pada tulang tentu mengganggu fungsi dari mandibula, aktivitas pasien tidak dapat berjalan dengan normal, serta mengganggu estetika wajah. Penanganan osteomyelitis meliputi eliminasi sumber infeksi, pemberian antibiotik, melakukan sekuestrektomi, debridement, dekortikasi, reseksi dan rekonstruksi apabila terjadi lesi ekstensif, kemudian mengevaluasi dan memperbaiki sistem imun dengan pemberian asupan gizi (Simanjuntak *et al.*, 2016).

Rekonstruksi mandibula dapat dilakukan dengan mengganti bagian yang hilang akibat reseksi dengan *scaffold* untuk membantu memperbaiki maupun mengganti bagian yang rusak oleh sel-sel osteoblas sebagai pembentuk tulang yang akan menempel pada material dengan melakukan adhesi, proliferasi, dan diferensiasi. *Scaffold* perlu dibuat dengan memerhatikan beberapa hal penting seperti porositas, ukuran pori, distribusi pori, serta interkoneksi antar pori.

Teknologi 3D *printing* digunakan untuk memudahkan pembuatan *scaffold* dengan kriteria tersebut agar terbentuk arsitektur makro dan mikro yang baik dengan jaringan pori terinterkoneksi. Salah satu metode 3D *printing* yang menjanjikan dan sering digunakan dalam aplikasi polimer sintesis adalah *Fused Deposition Modelling* (FDM). Sedangkan material yang bisa digunakan sebagai filamen 3D *printing* salah satunya adalah *Polylactic Acid* (PLA).

PLA memiliki sifat *biodegradable* dan banyak digunakan sebagai pengganti jaringan tulang (Gregor *et al.*, 2017). PLA juga bersifat biokompatibel dan aman (dalam hal kemungkinan penularan penyakit). *The Food and Drug Administration* (FDA) dan *European Medicines Agency* (EMA) telah menyetujui polimer PLA sebagai implan tubuh manusia. PLA dalam kaitannya dengan penanganan osteomyelitis dapat dijadikan *biodegradable scaffold-drug delivery system* yang dapat melepaskan antibiotik secara efektif karena tingginya kompatibilitas PLA terhadap beberapa antibiotik antara lain *ampicillin*, *gentamicin*, dan *polymixin-B* (Dorati *et al.*, 2017). Di sisi lain, produk biodegradasi PLA dapat menurunkan pH jaringan di sekitarnya, yang dapat menyebabkan peradangan dan respons autoimun (Alksne, Kalvaityte, Simoliunas, Rinkunaite, dan Gendviliene, 2020). PLA juga memiliki kelemahan, yaitu bersifat non-bioaktif dan hidrofobik. Modifikasi dapat dilakukan guna meningkatkan sifat tersebut sehingga dapat terjadi interaksi antar sel (Wulandari, 2019).

Material PLA sebagai *support* dapat menghilang dari lokasi transplantasi seiring berjalannya waktu, sehingga meninggalkan *patch* (tambalan) yang sempurna dari jaringan alami yang baru (Farah *et al.*, 2016). X. Wang *et al.* (2016) melakukan penelitian terkait restorasi (pemulihan) defek tulang mandibula kritis menggunakan *scaffold* nano-HA/Kolagen/PLA berpori menggunakan prosedur standar dan minimal invasif. Hasil uji SEM dan uji proliferasi sel menunjukkan bahwa nHAC/PLA menyediakan lingkungan yang sesuai untuk alveolar BMSCs sehingga dapat menjadi alternatif yang valid untuk mengoreksi defek tulang mandibula (X. Wang *et al.*, 2016).

Publikasi penelitian terkait AgNPs pada PLA hingga awal bulan Agustus tahun 2020 jumlahnya sangat terbatas. Penulis mendapati satu penelitian terkait *polylactic acid* (PLA) 3D-printing yang diberi lapisan tipis AgNPs untuk diaplikasikan sebagai *surgical retractor* (salah satu instrumen bedah yang mudah terinfeksi selama tindakan operasi). Retraktor PLA yang dilapisi dengan AgNPs menunjukkan kemampuan antimikroba yang kuat pada bakteri *Staphylococcus aureus* (merupakan bakteri utama penyebab osteomyelitis), *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Escherichia coli*, ketika permukaan retractor PLA tanpa pelapis AgNPs tidak menunjukkan efek bakterisidal (membunuh bakteri) (Tzounis *et al.*, 2020).

Pada tugas akhir skripsi ini, keterbatasan jumlah publikasi penelitian terkait AgNPs pada PLA menjadi alasan penulis menggunakan beberapa artikel jurnal mengenai AgNPs yang diinteraksikan dengan hidroksiapatit sebagai pelapis Titanium *alloy* yang sudah banyak diteliti. Titanium dan titanium *alloy* berdasarkan sifat fisik, kimia, dan biologis sesuai diaplikasikan untuk implan dan prostesis gigi (Özcan dan Hämmerle, 2012). Sebagaimana yang dinyatakan oleh Gubbi dan Wojtisek (2018) bahwa titanium telah menjadi logam pilihan *de facto* dalam kedokteran gigi implan. Titanium merupakan material pilihan untuk pembuatan berbagai bagian, seperti implan bentuk akar yang ditempatkan di tulang rahang (mandibula) dan komponen restoratif sehingga mampu mengembalikan fungsi mengunyah dengan mengganti gigi yang hilang di mulut manusia (Gubbi & Wojtisek, 2018). Mustafa *et al.* (2001) melakukan penelitian *in vitro* permukaan implan titanium yang disemprot dengan partikel titanium dioksida (TiO₂) dan tekanan tinggi untuk perlekatan, proliferasi, dan diferensiasi sel yang berasal dari tulang mandibula manusia. Hasil SEM menunjukkan bahwa sel dapat tersebar dengan baik pada permukaan sampel titanium yang menunjukkan *attachment* yang baik. Sintesis *osteocalcin* meningkat secara signifikan pada permukaan sampel titanium, seiring dengan stimulasi dari proliferasi dan diferensiasi sel (Mustafa *et al.*, 2001).

Xie *et al.* (2014) melakukan penelitian pelapisan hidroksiapatit ditambah silver nanopartikel (AgNPs) dan kitosan (CS) pada permukaan Ti dengan metode *electrochemical deposition*. Variasi larutan *coating* adalah HA murni, Ag/HA, dan CS/Ag/HA. Pelepasan ion Ag dari *coating* setelah direndam dalam larutan PBS terjadi dalam jangka waktu lama (4,8 mg/L selama satu bulan). Hal ini memastikan aktivitas antibakteri pada implan berlangsung selama pembentukan tulang. Adanya lapisan Ag lebih menguntungkan dibandingkan penggunaan pelapis antibiotik yang pelepasannya terjadi secara cepat selama beberapa hari pada permukaan implan. Menurut Syamsoelily *et al.* (2013), pemberian antibiotik pada mandibula yang mengalami osteomyelitis dilakukan selama dua sampai empat minggu, tergantung tingkat keparahan penyakit, penyebab, dan respon klinisnya. Sementara menurut NORD pada tahun 2019, terapi antimikroba pada osteomyelitis dilakukan hingga 6 minggu sejak daerah terinfeksi dibersihkan melalui pembedahan.

Kitosan memiliki kapabilitas sebagai agen stabilisasi agar AgNPs terdistribusi secara merata dalam lapisan serta mengurangi toksisitas Ag seraya mempertahankan aktivitas antibakterinya. Pada lapisan CS/Ag/HA, distribusi AgNPs yang seragam difasilitasi oleh penggunaan CS sebagai zat penyetabil. Hasil uji SEM menunjukkan bahwa Ag cenderung menggumpal dan membentuk *cluster* besar pada pelapis komposit Ag/HA tanpa CS. Hasil tes antibakteri menunjukkan bahwa lapisan CS/Ag/HA memiliki sifat antibakteri yang tinggi terhadap *Staphylococcus epidermidis* dan *Escherichia coli* dan memiliki toksisitas yang rendah terhadap sel. Berdasarkan hasil uji *Alamar Blue* yang menunjukkan proliferasi dan uji aktivitas ALP yang menunjukkan diferensiasi dari osteoblas, pelapis CS/Ag/HA menunjukkan biokompatibilitas yang baik dibanding variasi lainnya (Xie *et al.*, 2014).

Dalam penelitian Wulandari (2019), modifikasi *scaffold* PLA sebagai kandidat rekonstruksi mandibula dilakukan dengan pemberian *coating* hidroksiapatit yang memiliki sifat bioaktif, biokompatibel, osteokonduktif, dan non-toksik (Nayak dalam Wulandari, 2019) serta kitosan yang merupakan produk turunan dari kitin

dengan sifat biokompatibel, *biodegradable*, non-toksik, antimikroba, dan hidrofilik (Wan dan Wu dalam Wulandari, 2019). Berdasarkan hasil penelitian tersebut, adanya hidroksiapatit sebagai *coating* dapat meningkatkan sifat bioaktif dari PLA yang ditandai dengan terjadinya peningkatan proliferasi dan pematangan sel osteoblas. Sedangkan sifat hidrofilik dari kitosan yang digunakan sebagai *coating* mampu menutupi sifat hidrofobik dari PLA.

Berdasarkan latar belakang tersebut, pada tugas akhir skripsi ini penulis melakukan *literature review* dari berbagai jurnal internasional bereputasi mengenai kemampuan material hidroksiapatit, kitosan, dan AgNPs untuk mengetahui potensinya dalam memodifikasi permukaan PLA *3D-printing* yang akan digunakan sebagai rekonstruksi mandibula yang mengalami osteomyelitis. Performa masing-masing maupun kombinasi dari material-material yang telah disebutkan akan dikaji dari segi morfologi dengan *Scanning Electron Microscope* (SEM), persentase volume ruang kosong (porositas), perbandingan kuat tekan (*compressive strength*) dengan tulang mandibula yang sesungguhnya, hidrofilisitas, performa sebagai agen antibakteri, serta pengaruh terhadap tingkat proliferasi maupun diferensiasi sel sehingga dapat merangsang perkembangan dan pertumbuhan sel-sel baru pengganti sel yang direseksi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh bahan hidroksiapatit dan kitosan terhadap porositas dan hidrofilisitas dalam potensinya sebagai pelapis *scaffold* PLA *3D-printed* untuk rekonstruksi mandibula yang mengalami osteomyelitis?
2. Bagaimana pengaruh bahan hidroksiapatit terhadap nilai kuat tekan dalam potensinya sebagai pelapis *scaffold* PLA *3D-printed* untuk rekonstruksi mandibula yang mengalami osteomyelitis?
3. Bagaimana pengaruh bahan hidroksiapatit, kitosan, dan AgNPs terhadap struktur morfologi, tingkat proliferasi dan diferensiasi sel, serta antibakteri dalam potensinya sebagai pelapis *scaffold* PLA *3D-printed* untuk rekonstruksi mandibula yang mengalami osteomyelitis?

1.3 Tujuan

1. Menganalisis pengaruh bahan hidroksiapatit dan kitosan terhadap porositas dan hidrofilisitas dalam potensinya sebagai pelapis *scaffold* PLA 3D-*printed* untuk rekonstruksi mandibula yang mengalami osteomyelitis.
2. Menganalisis pengaruh bahan hidroksiapatit terhadap nilai kuat tekan dalam potensinya sebagai pelapis *scaffold* PLA 3D-*printed* untuk rekonstruksi mandibula yang mengalami osteomyelitis.
3. Menganalisis pengaruh bahan hidroksiapatit, kitosan, dan AgNPs terhadap struktur morfologi, tingkat proliferasi dan diferensiasi sel, serta antibakteri dalam potensinya sebagai pelapis *scaffold* PLA 3D-*printed* untuk rekonstruksi mandibula yang mengalami osteomyelitis.

1.4 Batasan Masalah

1. Material pelapis yang diulas dalam *literature review* ini adalah hidroksiapatit, kitosan, dan AgNPs.
2. Karakterisasi yang dianalisis antara lain struktur morfologi, porositas, nilai kuat tekan, sifat hidrofilisitas, sifat antibakteri, kemampuan proliferasi, dan diferensiasi sel.

1.5 Manfaat

Memberikan tambahan wawasan dalam bidang biomaterial mengenai potensi bahan hidroksiapatit, kitosan, dan AgNPs sebagai pelapis *scaffold* PLA hasil 3D-*printing* untuk rekonstruksi mandibula yang mengalami osteomyelitis.