

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Tuberculosis (TB), yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia (Kobayashi *et al.* 2011). Banyak faktor yang mempengaruhi tumbuh dan berkembangnya bakteri *Mycobacterium tuberculosis* ini selain karena faktor lingkungan, bakteri ini mampu bertahan akibat dari faktor genetik inang. *Tuberculosis* biasanya sering menyerang bagian dengan vaskularisasi baik misalnya otak, ginjal dan paru terutama apeks paru atau lobus atas paru dan bahkan sudah mulai menyebar hingga ke tulang belakang. Melimpahnya vaskularisasi ke tulang belakang menjadi salah satu alasan mengapa kasus *skeletal tuberculosis* yang terjadi di tulang belakang, atau biasa disebut dengan *spinal tuberculosis* mencapai angka hingga 50% dari total kasus *musculoskeletal tuberculosis* (Shaikh & Sawakar, 2017). *Spinal tuberculosis* merupakan manifestasi penyakit yang berasal dari tuberkulosis paru-paru dan menyebar hingga ke jaringan tulang keras dari tubuh vertebral. Di Indonesia sendiri, penyakit *spinal tuberculosis* menjadi pembunuh terbesar ketiga setelah India dan China yang telah mengakibatkan kematian kurang lebih tiga juta penduduk setiap tahunnya.

Penderita *spinal tuberculosis* harus segera diobati karena tulang belakang mengandung banyak sel syaraf yang apabila terjadi destruksi tulang belakang bisa menyebabkan kelumpuhan. Pasien dengan keluhan *spinal tuberculosis* ditandai dengan gejala nyeri lokal, nyeri tekan lokal, kekakuan dan deformitas tulang belakang yang menonjol hingga layaknya punuk yang muncul pada tulang belakang. Tindakan pengobatan *spinal tuberculosis* saat ini dengan tindakan bedah disertai pemberian obat antibiotik salah satunya adalah rifampisin (Garg, R. K., & Somvanshi, D. S., 2011). Pemberian antibiotik

sebagai agen untuk membunuh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dengan dosis dan jangka waktu tertentu. Namun, metode bedah dan pemberian antibiotik memberikan beberapa efek samping diantaranya sakit kuning, demam, ruam, gatal-gatal menurunnya nafsu makan dan urin berwarna gelap. Pembedahan untuk mengoreksi deformasi tulang kurang efektif bagi pasien karena selain kebutuhan biaya yang mahal dan juga resiko untuk tindakan *re-operation* yang mengancam nyawa pasien. Tindakan *re-operation* yang dilakukan berulang kali bisa menimbulkan komplikasi yang terjadi setelah tindakan pembedahan, dari yang beresiko ringan yaitu infeksi, pendarahan, penggumpalan darah hingga resiko berat diantaranya robekan selaput pada tulang belakang yang bisa menimbulkan kebocoran cairan otak dan saraf tulang belakang hingga bisa menyebabkan kelumpuhan. Solusi lain untuk meminimalisir tindakan *re-operation* dengan implan tulang atau *bone graft* yang diimplankan pada tulang belakang untuk mengoreksi deformasi tulang yang mampu memperbaiki tulang belakang (Bose, S., Roy, M., & Bandyopadhyay, A., 2012).

Kerusakan tulang pada kasus *spinal tuberculosis* dilakukan dengan penanaman *bone graft* atau *bone scaffold* dari biomaterial sintetis karena mampu untuk meningkatkan pertumbuhan jaringan. *Bone scaffold* terbuat dari bahan berpori yang mampu terdegradasi dan memberikan dukungan mekanis selama perbaikan dan regenerasi tulang yang sakit (Bose, Susmita *et al.*, 2012). Karakteristik *scaffold* yang baik memiliki interkoneksi pori, bentuk pori, serta ukuran pori dan bahan yang mendukung regenerasi sel tulang. *Bone scaffold* membutuhkan *bone screw* untuk menyatukan dengan bagian tulang yang sehat serta untuk mengurangi adanya pergeseran *scaffold*. *Bone scaffold* dan *bone screw* harus sesuai dengan struktur tulang belakang dengan sifat mekanik yang baik dan biokompatibel.

Bone screw tersusun dari material polimer memiliki keunggulan biokompatibilitas, fleksibilitas kimia dan biologis yang baik dalam penerapan rekayasa jaringan dan pergantian organ. Material polimer sintetis yang berguna pada bidang biomedis dan sering digunakan dalam rekayasa jaringan

diantaranya adalah *Polylactic Acid* (PLA). Polimer PLA merupakan bahan yang aman bagi tubuh karena hasil degradasi dari bahan ini merupakan asam laktat yang juga dijumpai di dalam tubuh (Gunatillake & Adhikari, 2003). *Bone screw* berbasis polimer PLA bersifat biodegradabel (dapat terurai), biokompatibel yaitu dapat diterima oleh tubuh, tidak menghasilkan efek racun atau karsinogen pada jaringan lokal dan juga tidak mengganggu penyembuhan jaringan.

Bone screw dilengkapi dengan pori mampu menstimulasikan struktur matriks ekstraseluler sehingga memungkinkan sel berinteraksi dengan lingkungannya secara efektif. Pori dalam *bone screw* memiliki beberapa keuntungan diantaranya memberikan permukaan fisik yang memudahkan sel meletakkan matriks ekstraseluler, memberikan peningkatan transportasi nutrisi ke pusat melalui jaringan saluran antar pori (Dhandayuthapani, B, *et al.*, 2011). Struktur berpori dalam *bone screw* juga dapat dimanfaatkan sebagai agen pembawa obat (Dorati, *et al.*, 2017) karena nantinya pori tersebut akan disisipi oleh pasta IBS yang didalamnya terdapat antibiotik streptomisin untuk melawan bakteri penyebab penyakit *spinal tuberculosis*. Pengobatan *spinal tuberculosis* merupakan terapi kombinasi antara terapi penyembuhan regeneratif dan terapi obat untuk menekan bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.

Kombinasi terapi penyembuhan *spinal tuberculosis* berguna untuk menekan luas daerah yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* dilakukan dengan pemberian *Injectabel Bone Substitute* (IBS). Penelitian oleh Maulida, *et al.*, (2015) berhasil menyintesis *Injectabel Bone Substitute* (IBS) berbentuk pasta berbahan dasar nanohidroksiapatit, gelatin, hidrosimetilselulosa (HPMC) dan streptomisin tidak beracun, biokompatibel, dan biodegradabel dan mampu meyatu dengan *scaffold bovine* (Maulida, *et al.*, 2015). Hidrosimetilselulosa ditambahkan sebagai bahan pengental dalam struktur pasta. Streptomisin adalah salah satu jenis obat untuk membunuh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Pada proses regenerasi sel tulang, *bone screw* mempunyai peran penting dalam menjaga bentuk tulang dan dapat

ditingkatkan regenerasi selnya secara optimal dengan pasta *Injectable Bone Substitute* (IBS) berbasis hidroksiapatit yang dibutuhkan sel tulang dalam proses regenerasi.

Ada beberapa teknik pembuatan *scaffold* diantaranya adalah teknik *solvent casting/particulate leaching*, *freeze drying*, *gas foaming*, *solution casting*, *phase separation*, namun teknik ini dinilai belum mampu untuk membentuk distribusi pori spasial, ukuran dan geometri pori, serta mikroarsitektur dari *scaffold* (Ronca *et al.*, 2016). Permasalahan ini dapat diatasi dengan metode pencetakan *scaffold* 3D “*additive manufacturing*”. Metode ini dimulai dengan mendesain 3D di komputer menjadi objek spesifik dengan membentuknya secara lapisan demi lapisan (De santis dalam Ronca *et al.*, 2016). Pencetakan 3D *bone screw* “*additive manufacturing*” dimulai dengan mendesain geometrinya, salah satunya dengan aplikasi *Fusion 360*, dengan metode pencetakan salah satunya dengan *Fused Deposition Modelling* (FDM). Cho, *et al* dalam Kubiak, *et al.*, (2018) menyatakan dalam penelitian mereka bahwa diameter luar sekrup pedikel menentukan kekuatan penarikan, sedangkan diameter inti menentukan kekuatan kelelahan. Lill, *et al* dalam Kubiak, *et al.*, (2018) menyatakan mengevaluasi resistansi tarikan sekrup inti ganda dan menunjukkan bahwa sekrup inti ganda memiliki kekuatan tarikan yang lebih tinggi dibandingkan dengan sekrup silinder. Penelitian lain menunjukkan bahwa sekrup dengan inti yang lebih kerucut lebih tahan terhadap kerusakan dan melonggarkan, dibandingkan dengan sekrup silinder.

Penelitian ini melaporkan proses desain dan cetak *bone screw* 3D *printing* berikut karakterisasinya berdasarkan penelitian di laboratorium yaitu uji puntir dan biodegradasi dengan *Phosphate Buffer Saline* (PBS) serta sintesis pasta IBS. Beberapa karakteristik lain dengan kajian *literature review* meliputi uji morfologi melalui *Scanning Electron Microscope* (SEM) berguna untuk mengetahui struktur permukaan *bone screw* hasil cetak 3D *printing* sesudah diinjeksikan dengan pasta IBS. Selanjutnya adalah uji FTIR untuk melihat gugus fungsi dalam setiap bahan, uji sitotoksisitas (MTT Assay) dilakukan untuk mengetahui sifat toksik dari kedua elemen serta uji tingkat

resistensi *Mycobacterium tuberculosis* untuk mengetahui sifat resistensinya terhadap materi patogen.

1. 2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka penulis mengangkat beberapa rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah hasil desain dan pencetakan *bone screw* berbasis PLA dan pasta IBS berbasis nano HA, gelatin, HPMC, dan streptomisin?
2. Bagaimanakah hasil uji puntir *bone screw* berbasis PLA dan biodegradasi *bone screw* berbasis PLA dalam PBS?
3. Bagaimanakah karakteristik *in vitro bone screw* berbasis PLA dan pasta IBS berbasis hidroksiapatit, gelatin, HPMC, dan streptomisin berdasarkan hasil *review* jurnal?

1.3. Batasan Masalah

Pembatasan masalah berguna untuk memfokuskan penelitian ini.

Pembatasan yang dipakai dalam penelitian ini adalah:

1. Variasi ukuran panjang *bone screw* tulang yang akan dipakai pada penelitian ini adalah 25mm, 30mm, 35mm. Diameter kepala *screw* 2,8 mm, diameter minor *screw* 2,4 mm, diameter mayor *screw* 3,4 mm, jarak antar ulir 1,270 mm, tinggi ulir *screw* dari diameter minor 0,687 mm. Jumlah ulir pada masing-masing *screw* berjumlah 15, 19, 23.
2. Variasi komposisi HA:gelatin yang dipakai adalah 65:35 (w/w), sementara perbandingan massa HA-gelatin : HPMC adalah 4:3. Komposisi streptomisin adalah 10 wt% yang merupakan dosis local serta komposisi HPMC pada pasta IBS adalah 4% w/v.
3. Karakterisasi yang dilakukan meliputi uji gugus fungsi dengan FTIR, uji morfologi dengan SEM, uji sitotoksitas (MTT *Assay*), uji tingkat resistensi *Mycobacterium tuberculosis* dan uji degradasi dengan PBS.

1.4. Tujuan Penelitian

Berdasarkan masalah yang telah dirumuskan di atas, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mendesain dan mencetak *bone screw* berbasis PLA dan pasta IBS berbasis nano HA, gelatin, HPMC, dan streptomisin.
2. Menganalisis hasil uji puntir *bone screw* berbasis PLA dan biodegradasi *bone screw* berbasis PLA dalam PBS.
3. Mengkaji karakteristik *in vitro bone screw* berbasis PLA dan pasta IBS berbasis hidroksiapatit, gelatin, HPMC, dan streptomisin berdasarkan *review* jurnal.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini mempunyai manfaat, di antaranya :

1. Memberikan dasar teori pengaruh variasi ukuran panjang *bone screw* tulang berbasis PLA yang disintesis menggunakan teknologi *3D printing* terhadap kekuatan gaya mekanik tulang untuk mengatasi *spinal tuberculosis* berbentuk pasta IBS.
2. Menjadi dasar penelitian mengenai kombinasi *bone screw* tulang berbasis PLA dan pasta IBS sebagai alternatif penanganan *spinal tuberculosis*