

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Tulang merupakan jaringan ikat padat yang tersusun dari dua pertiga garam anorganik dan sepertiga garam organik. Tulang berfungsi sebagai pelindung organ vital karena strukturnya kaku dan keras, juga sebagai tempat produksi sel darah merah yaitu pada tulang sternum dan kepala tibia yang memiliki aktivitas hemopoietik dalam pembentukan sel darah baru (Umadevi *et al.*, 2011). Berdasarkan fungsinya, tulang sangat berperan penting dalam melindungi tubuh sehingga apabila terjadi kerusakan pada tulang akan mengganggu aktivitas. Beberapa contoh kerusakan pada tulang yaitu fraktur, osteoporosis dan osteomielitis.

Osteomielitis (OM) merupakan salah satu permasalahan menantang pada bidang ortopedik saat ini. OM adalah kondisi terjadinya peradangan pada tulang *trabecular* atau tulang kortikal, sumsum tulang dan periosteum yang disebabkan oleh infeksi mikroorganisme patogen umumnya *Staphylococcus aureus* dan mengarah pada kerusakan tulang atau osteolisis (Inzana *et al.*, 2016 ; Maffulli *et al.*, 2016). OM dapat terjadi akibat adanya trauma pada fraktur terbuka, fraktur tertutup, penggantian sendi, pasca operasi pemasangan implan ortopedik dan infeksi kaki diabetik (Budiatin *et al.*, 2013). Kejadian infeksi tulang yang disebabkan oleh fraktur bervariasi mulai dari 1,8% hingga 27% tergantung pada jenis tulang yang terinfeksi atau jenis fraktur. Pada fraktur terbuka tipe tertutup dan Gustilo-I memiliki angka infeksi terendah yaitu 1,8%, sementara fraktur terbuka pada ekstremitas bawah memiliki kejadian infeksi tertinggi sebanyak 27% dan kejadian infeksi paling sering terjadi pada tulang tibia (Birt *et al.*, 2017). Berdasarkan hispatologi dan durasinya OM umumnya diklasifikasikan

menjadi OM akut dan kronis. OM akut biasanya timbul selama 2 minggu setelah adanya infeksi pada tulang yang disertai dengan inflamasi, sedangkan OM kronis terjadi selama 6 minggu atau lebih disertai dengan terjadinya kerusakan tulang dan pembentukan sequestrum (Panteli and Giannoudis, 2016). OM akut dan kronis membutuhkan terapi antibiotik untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen di jaringan tulang.

Pada OM akut umumnya diberikan antibiotik secara oral atau parenteral yang sesuai untuk meminimalisasi terjadinya bakteremia, nekrosis dan destruksi tulang (The Korean Society for Chemotherapy *et al.*, 2014). Antibiotik sistemik diberikan saat pasien dirawat di rumah sakit dan oral diberikan untuk rawat jalan. Antibiotik parenteral yang umumnya diberikan yaitu cefazolin dan antibiotik oral yaitu *ceftriaxone* karena memiliki *duration of action* (DOA) yang lama (Gomes *et al.*, 2013). Sedangkan pada OM kronis di awal diberi terapi kombinasi antibiotik sistemik selama 4 – 6 minggu dengan pertimbangan bahwa diperlukan waktu 3 – 4 minggu untuk revaskularisasi tulang sehingga antibiotik dapat masuk ke daerah inflamasi dan menyerang patogen yang rentan terhadap antibiotik. Namun terapi antibiotik jangka panjang dapat mengakibatkan peningkatan resiko yang merugikan dan kemungkinan terjadinya resistensi antibiotik. Penggunaan antibiotik harus dapat mencapai penetrasi tulang dan melebihi konsentrasi hambatan minimum (MIC) untuk mengeradikasi patogen (Birt *et al.*, 2017).

Penggunaan antibiotik secara oral dan parenteral membutuhkan dosis yang tinggi untuk dapat menembus biofilm bakteri sehingga menimbulkan efek toksik dan menurunkan kepatuhan pasien (Budiatin *et al.*, 2013). Untuk mengatasi masalah ini, diperlukan terapi antibiotik lokal untuk meningkatkan konsentrasi antibiotik yang menembus tulang dan jaringan sekitarnya serta meminimalkan terjadinya efek samping sistemik

(Dudareva *et al.*, 2019). Terapi antibiotik lokal umumnya dibuat dalam bentuk implan yang dimasukkan ke jaringan nekrotik untuk mengisi dan meregenerasi tulang. Mikroorganisme penyebab OM kronis umumnya bakteri *Staphylococcus aureus* sehingga antibiotik yang umum digunakan pada terapi lokal yaitu golongan aminoglikosida, beta laktam dan kuinolon. Kombinasi antibiotik digunakan untuk mengurangi toksisitas, mencegah timbulnya resistensi dan mengobati campuran infeksi yang terjadi akibat riwayat penyakit pasien (Gomes *et al.*, 2013).

Komponen penyusun implan terdiri dari biomaterial alami atau sintesis yang bersifat non-biodegradabel maupun biodegradabel dan berfungsi sebagai sistem penghantaran dan mengontrol pelepasan antibiotik dalam waktu yang lama pada target. PMMA merupakan polimer non-biodegradabel yang saat ini masih banyak digunakan sebagai *spacer* dan pembawa antibiotik terutama di USA (Budiatin, 2014). Keuntungan dari sistem ini yaitu PMMA dapat meningkatkan konsentrasi antibiotik di lokasi infeksi dan mengurangi efek samping seperti pada pemberian oral dan sistemik (Luo *et al.*, 2016). Di samping itu, PMMA memiliki kelemahan di antaranya menimbulkan reaksi panas di awal penggunaan, membutuhkan tindakan operasi kembali untuk mengambil implan ketika antibiotik habis, hanya antibiotik yang bersifat termostabil yang dapat dikombinasikan dengan PMMA, dan sisa monomer PMMA bersifat toksik (Budiatin, 2014). Dari studi retrospektif yang dilaporkan oleh Luo *et al.* (2016) menunjukkan 9 dari 25 pasien yang diberikan terapi implan PMMA harus melakukan operasi kembali sehingga berpotensi terjadinya infeksi berulang.

Karakteristik implan atau *graft* yang ideal sebagai material pengganti tulang yaitu pertama, memiliki struktur berpori dengan ukuran pori minimal 100  $\mu\text{m}$  untuk memudahkan terjadinya vaskularisasi, difusi dan pembedakan tulang baru. Kedua, memiliki area permukaan yang digunakan sebagai tempat pertumbuhan jaringan vaskular, perlekatan sel tulang,

migrasi dan proliferasi. Ketiga, memiliki kekuatan mekanik kompresif yang memadai dan elastis untuk mempermudah absorpsi jaringan keras dan lunak di sekitar defek yang tidak terkontrol. Terakhir, bersifat biodegradabel dan osteokonduktif yang terkontrol sehingga dapat mempercepat *remodeling* tulang dan mempertahankan volume defek untuk pertumbuhan tulang baru (Haugen *et al.*, 2019).

Pada perkembangan selanjutnya, komposit implan yang digunakan sebagai sistem penghantaran antibiotik lokal pada terapi OM terbuat dari biomaterial yang bersifat biodegradabel dan biokompatibel. Biomaterial ini didasarkan pada komponen organik penyusun tulang seperti kolagen dan gelatin serta anorganik seperti hidroksiapatit, kalsium sulfat dan kalsium fosfat. Keuntungan biomaterial ini yaitu dapat meningkatkan konsentrasi antibiotik yang mencapai jaringan (melebihi MIC), tidak memerlukan tindakan operasi tambahan untuk mengangkat kembali implan dari jaringan ketika antibiotik sudah habis karena bahan yang digunakan dapat terdegradasi dan kompatibel dengan jaringan di sekitarnya (Budiatin *et al.*, 2014).

Pada penelitian Budiatin *et al.* (2014) dikembangkan implan berbentuk pelet dengan komposit *Bovine Hydroxyapatite* (BHA) dan gelatin (GEL) sebagai sistem penghantaran gentamisin yang di *cross-link* dengan glutaraldehid untuk mengontrol pelepasan antibiotik pada jaringan terinfeksi. Penelitian ini dilakukan secara *in-vitro* dan *in-vivo* pada kelinci dan hasil penelitian menunjukkan komposit implan terdegradasi dan kompatibel dengan jaringan sekitarnya. Hal ini disebabkan karena BHA merupakan biomaterial alami yang memiliki porositas lebih tinggi dibandingkan hidroksiapatit (HA) sintesis sehingga bersifat lebih osteokonduktif dan efektif dalam meregenerasi jaringan tulang yang rusak. Penelitian ini menunjukkan komposit implan yang berasal dari bahan organik memiliki sifat osteokonduktif dan biodegradabel yang baik

sehingga digunakan sebagai pembanding dengan komposit implan lainnya dalam menentukan efektivitas komposit pada terapi OM. Selain itu kombinasi BHA-GEL beberapa komposit lain yang banyak digunakan yaitu kalsium fosfat ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), kalsium sulfat ( $\text{CaSO}_4$ ) dan *cerament* serta beberapa penelitian juga menggunakan bahan metal seperti perak dan titanium sebagai material pelapis atau kombinasi sistem penghantaran antibiotik lokal.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan efektivitas beberapa komposit implan yang digunakan pada terapi osteomielitis melalui *literature review* yang didukung dengan data hasil penelitian *in-vitro*, *in-vivo* dan klinis. Efektivitas komposit implan didefinisikan sebagai kemampuan komposit dalam menghantarkan antibiotik menuju target untuk mencapai keberhasilan terapi OM yang diukur dengan menggunakan parameter jenis dan penyebab defek, durasi penyembuhan defek dan persentase tingkat kesembuhan defek yang dinilai dengan membandingkan kelompok kontrol dan kelompok uji. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai salah satu sumber informasi bagi tenaga kesehatan maupun masyarakat dalam mempertimbangkan pemilihan komposit penyusun implan pada terapi OM.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana perbandingan efektivitas komposit implan dari data hasil penelitian *in-vitro*, *in-vivo*, dan klinis berdasarkan hasil *literature review* dalam terapi osteomielitis?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membandingkan efektivitas komposit implan pada terapi osteomielitis dari data hasil penelitian *in-vitro*, *in-vivo*, dan klinis berdasarkan hasil *literature review*.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Menentukan komposit implan yang paling efektif digunakan pada terapi osteomielitis berdasarkan hasil *review* literatur yang digunakan.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait manajemen terapi osteomielitis khususnya terapi lokal dengan mempertimbangkan efektivitas komposit penyusun implan.