

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

TBC atau Tuberkulosis adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Pada tahun 2020, WHO melaporkan bahwa 10 juta orang di seluruh dunia terjangkit *Tuberculosis* (TB) dan 1.5 juta orang meninggal karena TB (World Health Organization, 2021). Sementara itu di Indonesia, Kementerian Kesehatan melaporkan adanya 385.295 kasus TB yang ditemukan dan diobati di seluruh Indonesia sepanjang tahun 2021 (Kementerian Kesehatan, 2021). Pada umumnya, bakteri *Mycobacterium tuberculosis* menginfeksi organ paru-paru, namun pada kasus tertentu bakteri dapat menyebar sampai ke organ-organ yang lain diantaranya adalah tulang. Infeksi bakteri ini dapat mempengaruhi jaringan tulang terutama tulang belakang. Hal ini disebabkan karena adanya reaktivasi bakteri yang sebelumnya telah menyebar ke jaringan selain paru-paru (Wardhani, 2019). Jaringan yang memiliki vaskularisasi yang melimpah, seperti tulang belakang dapat menyebabkan penyebaran infeksi menjadi lebih mudah. Penyebaran infeksi pada tulang belakang yang memiliki vaskularisasi yang banyak ini menjadi penyebab TBC Tulang atau *musculoskeletal tuberculosis* pada area tulang belakang. *Spinal tuberculosis* adalah salah satu varian penyakit TBC yang paling umum dan salah satu yang paling berbahaya dari *musculoskeletal tuberculosis* dan menyumbang 50% dari semua total kasus (Rasouli, *et al.*, 2012). Dampak *spinal tuberculosis* antara lain kerusakan tulang progresif yang menyebabkan kerusakan tulang belakang dan kifosis, pembentukan *cold abscess* (karena perluasan infeksi ke ligamen dan jaringan lunak yang berdekatan), penyempitan kanal tulang belakang oleh abses, jaringan granulasi yang mengakibatkan kompresi sumsum tulang belakang dan masalah neurologis (Rasouli, *et al.*, 2012).

Pada proses pengobatan TBC tulang, pasien akan diberi berbagai macam kombinasi obat untuk membunuh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Intervensi melalui pembedahan akan dilakukan apabila setelah tiga sampai empat minggu pemberian obat antituberkulosis dan terapi konservatif tidak memberikan respon yang baik. Metode yang paling efektif adalah pembedahan lesi tulang belakang untuk mengisolasi bakteri TB dengan mengambil tulang yang terinfeksi, lalu mengisi segmen tulang belakang yang diambil dengan *bone graft* untuk meningkatkan penyembuhan dan mencapai stabilitas tulang belakang (Maulida dkk, 2015).

Pada penggunaan *bone graft* dalam rekonstruksi tulang, salah satu hal yang perlu diperhatikan adalah jenis bahan yang digunakan sebagai implan. Berdasarkan sumber bahan yang digunakan, *bone graft* dapat dikategorikan menjadi *autograft*, *allograft*, dan biomaterial sintetik ataupun alami (Budiatin dkk, 2012). *Autograft* adalah *bone graft* yang diambil dari salah satu bagian tulang dari pasien lalu diimplankan ke bagian tulang yang rusak (Ferdiansyah dkk, 2011). Keuntungan penggunaan *autograft* diantaranya bersifat biokompatibel, osteokonduktif dan osteoinduktif. Di sisi lain, metode ini memerlukan pembedahan sekunder di lokasi pengambilan jaringan yang akan diambil, pembedahan ini dapat menyebabkan komplikasi seperti luka pada lokasi pembedahan, deformitas dan *scarring*. Selain itu, prosedur pengambilan dan implantasi *autograft* memiliki biaya dan risiko tinggi, seperti pendarahan, peradangan, infeksi, dan nyeri kronis. Selanjutnya, *autograft* bukan pilihan pengobatan yang tepat ketika *bone graft* yang dibutuhkan berjumlah besar (Haugen, *et al.*, 2019). *Allograft* adalah sebuah metode *bone graft* yang mengambil tulang dari individu lain dalam spesies yang sama. Namun, metode ini berisiko menimbulkan transmisi berbagai penyakit apabila tulang donor tidak sehat (Nurlaela dkk, 2014). Kekurangan yang dimiliki oleh *autograft* dan *allograft* membuat permintaan untuk mencari metode alternatif semakin banyak. Penelitian mulai menggunakan biomaterial, sintetik ataupun alami sebagai salah satu metode yang digunakan untuk mengatasi masalah yang dimiliki oleh

autograft dan *allograft* pada *bone graft*. Ketika biomaterial sintetik dan alami dibandingkan dengan *allograft* maupun *autograft*, biomaterial memiliki kelebihan serupa dengan *extracellular matrix* manusia dan sifat-sifat yang bisa diatur seperti sifat-sifat *physicochemical* dan *degradability* (Haugen, *et al.*, 2019). Semakin banyak penelitian dilakukan untuk mencari biomaterial sintetik ataupun alami untuk *bone graft* agar dapat mengatasi masalah yang timbul karena penggunaan *autograft* ataupun *allograft*.

Penggunaan *bonegraft* pada kasus *spinal tuberculosis* memiliki kekurangan dimana saat bagian yang terinfeksi diangkat, bagian tersebut meninggalkan cacat yang berbentuk kompleks dan memiliki celah-celah kecil yang sulit diisi menggunakan *bone graft*. Solusinya adalah dengan menggunakan *bone filler* yang berbentuk pasta atau suspensi yaitu *Injectable Bone Substitute* (IBS). Pasta IBS dibuat dengan bahan dasar hidroksiapatit (HA), gelatin, *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) dan agen antibakterial. Penggunaan IBS dapat mengisi celah-celah kecil dan mengikuti bentuk luka yang tidak beraturan, sesuatu yang tidak bisa dilakukan oleh *bone graft* biasa (Maulida dkk, 2015; Hikmawati dkk, 2019).

Maulida dkk, (2015) melakukan sebuah penelitian yang bertujuan untuk mensintesis dan mengkarakterisasi IBS berbahan dasar hidroksiapatit-gelatin dengan tambahan *streptomycin* sebagai antibakteri untuk *spinal tuberculosis*. Pada penelitian tersebut terdapat tiga sampel yang diinkubasi selama tiga hari untuk uji antibakteri. Dari hasil penelitian itu ditemukan bahwa pasta IBS dengan perbandingan HA:gelatin sebanyak 65:35 memiliki pertumbuhan zona bening yang paling pesat selama 3 hari, dan memiliki rata-rata diameter zona bening yang cukup tinggi yaitu 19.5 mm. Menurut Carroll (2015) jika zona bening suatu zat pada uji antibakteri berada di antara 10-20 mm, hal ini berarti zat tersebut bersifat sensitif terhadap bakteri atau memiliki pengaruh yang besar terhadap bakteri. Alasan lain mengapa perbandingan 65:35 dipilih adalah *injectability* yang baik, *injectability* adalah kemampuan sebuah pasta untuk diekstrusi melalui

sebuah celah tanpa pemisahan cairan dan bubuk yang menyusunnya (Bohner & Baroud, 2005). *Injectability* penting untuk pasta IBS karena dapat meminimalisasi pembedahan dan memungkinkan cacat berbentuk kompleks untuk dapat diisi secara memadai (Ginebra & Montufar, 2014), IBS dengan perbandingan 65:35 memiliki *injectability* yang lebih baik dibandingkan dengan sampel yang lain yaitu sebanyak $(97,74 \pm 0,19\%)$ yang berarti 97,74% massa IBS berhasil diekstrusi dengan baik dan memiliki standar deviasi sebesar 0,19%.

Seperti pada penelitian yang dilakukan Maulida (2015), streptomycin adalah jenis agen antibakterial yang sering digunakan dalam penggunaan IBS. Agen antibakterial *streptomycin* ini berasal dari jamur tanah *Streptomyces griseus*. Seiring berjalannya waktu dan makin maraknya penggunaan antibiotik, bakteri yang resisten terhadap antibiotik pun semakin banyak bermunculan. Hal ini menyebabkan efektivitas antibiotik menurun, sehingga penemuan agen antibakteri yang baru sangat dibutuhkan (Su, *et al.*, 2020). Penggunaan *streptomycin* dapat menyebabkan beberapa efek samping seperti mual, ruam, demam dan vertigo, *streptomycin* juga tidak dapat digunakan pada pasien hamil atau yang memiliki penyakit ginjal (Waters & Tadi, 2020). Walaupun *streptomycin* memiliki kekurangan seperti yang sudah disebutkan sebelumnya, banyak penelitian menggunakan *streptomycin* karena *streptomycin* lebih mudah untuk didapatkan dan relatif aman. Alternatif antibakteri selain *streptomycin* dibutuhkan untuk mencegah resistensi bakteri meningkat, dan salah satu alternatif yang digunakan adalah nanopartikel.

Nanopartikel memiliki sifat kimia dan fisis yang unik dan dapat menjadi pengobatan terhadap bakteri yang resisten terhadap antibiotik, contoh dari nanopartikel yang sering digunakan adalah *nanosilver* dan *nanogold*. Berdasarkan penelitian dari Shamaila (2016) menunjukkan bahwa *nanogold* (Au-NP) memiliki sifat antibakteri. Sifat antibakteri penting dalam pengobatan *spinal tuberculosis*, karena antibakteri memiliki efek *bactericide* yaitu membunuh bakteri secara langsung, menghambat pertumbuhan tanpa membunuh

bakteri atau *bacteriostatic*, dan menghalangi adhesi bakteri ke tulang (Haase, *et al.*, 2017). Au-NP sebagai antibakteri bekerja dalam dua tahap. Pertama, Au-NP akan mengubah potensial membran dan mengurangi aktivitas *synthase* dari *adenosine triphosphate* (ATP) yang akan menghambat proses metabolisme. Kedua, Au-NP akan mengurangi subunit ribosom untuk pengikatan tRNA yang akan menghalangi sintesis protein pada bakteri dan akan menyebabkan runtuhnya fungsi biologis dari bakteri (Shamaila, *et al.*, 2016). *Minimum inhibitory concentration* (MIC) adalah konsentrasi paling rendah suatu agen antibakteri yang dapat mencegah pertumbuhan bakteri setelah inkubasi, sementara *minimum bactericidal concentration* (MBC) adalah konsentrasi minimum suatu agen antibakterial yang diperlukan untuk membunuh bakteri (Andrews, 2001). MBC dan MIC dapat digunakan untuk mengetahui apakah suatu zat antibakteri memiliki efek *bactericide* atau *bacteriostatic*. Cui (2012) pada penelitiannya menguji efek antibakteri dari Au-NP melalui nilai MBC dan MIC dari Au-NP, pada penelitian tersebut ditemukan bahwa Au-NP memiliki MBC sebesar 12-16 mg/ml dan MIC sebesar 4 mg/ml. Menurut French (2006) suatu zat memiliki efek *bactericide* apabila nilai MBC tidak lebih dari 4 kali dari nilai MIC, yang berarti Au-NP dengan perbandingan antara MBC:MIC yang tidak lebih dari 4 bersifat *bactericide* terhadap bakteri. Pada penelitian oleh Zawrah & El-Moez (2011), Kumar (2017), Shamaila (2016) dan Zhang (2015) menunjukkan bahwa ada beberapa faktor yang dapat memengaruhi sifat antibakterial Au-NP, seperti konsentrasi, volume, dan ukuran partikel. Rotimi (2019), melakukan penelitian menggunakan Au-NP dengan konsentrasi masing-masing 62,5; 31,25; dan 15,625 mg/ml yang kemudian diujikan terhadap bakteri *E. Coli*, dari hasil uji antibakteri ditemukan bahwa Au-NP dengan konsentrasi 62,5 mg/ml memiliki sifat antibakterial yang paling baik. Hasil penelitian Rotimi (2019) menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi Au-NP, semakin besar sifat antibakterialnya. Hal ini juga berlaku dengan volume dan ukuran partikel Au-NP, namun pada penelitian ini peneliti akan berfokus pada faktor konsentrasi dari Au-NP. Alasan selain sifat antibakteri dalam pemilihan

Au-NP adalah meskipun Au-NP memiliki sifat antibakteri yang lebih lemah dibandingkan dengan nanopartikel lain seperti *nanosilver*, Au-NP dapat bersinergi dengan *streptomycin* dengan menjadi media *drug delivery* untuk *streptomycin*, hal ini karena Au-NP memiliki luas permukaan yang besar sehingga *streptomycin* dapat teradsorpsi lebih banyak pada Au-NP dan meningkatkan kinerja *streptomycin* karena lebih banyak *streptomycin* pada daerah yang akan diobati, karena itu jika Au-NP pada IBS tidak menunjukkan sifat antibakteri, kinerja *streptomycin* yang ditingkatkan oleh Au-NP dapat diobservasi. (El-Sheekh & El-Kassas, 2016; Grace & Pandian, 2007; Saha, *et al.*, 2007). Pada penelitian ini, sampel yang akan digunakan disintesis menjadi enam sampel dengan lima sampel pertama memiliki perbandingan antara volume *akuades* dengan volume Au-NP yang berbeda satu sama lain dan sampel terakhir yang memiliki komposisi yang sama dengan sampel kelima tapi tanpa penggunaan *streptomycin* pada sintesis.

Pengombinasian Au-NP dengan pasta IBS dalam penelitian ini memerlukan beberapa uji. Hal ini untuk mengetahui keberhasilan sintesis sampel, serta karakter dari sampel tersebut. Uji yang diperlukan antara lain uji gugus fungsi dengan menggunakan spektroskopi *Fourier Transform Infra Red* (FTIR), uji kristalografi dengan *X-Ray Powder Diffraction* (XRD), uji spektrofotometri UV-Visible (UV-Vis), dan uji antibakteri. Uji FTIR digunakan untuk mengetahui gugus fungsi hasil sintesis pasta IBS, sehingga dapat membuktikan bahwa IBS telah berhasil dibuat dengan benar. Uji XRD digunakan untuk mengidentifikasi kristal HA untuk memastikan keberadaan HA dalam IBS. Uji UV-Vis digunakan untuk mengetahui keberadaan partikel Au-NP dalam IBS. Kemudian, uji antibakteri untuk mengetahui sifat resistensinya terhadap bakteri patogen dengan melihat profil diameter zona hambat bakteri selama beberapa hari. Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan sumbangan terhadap penelitian penggunaan Au-NP sebagai agen antibakteri karena jumlah penelitian yang menggunakan Au-NP masih terbatas.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah sifat antibakterial pada IBS yang mengandung Au-NP?
2. Bagaimanakah sifat fisis pada IBS yang mengandung Au-NP?

1.3 Batasan Masalah

1. Pasta IBS yang digunakan memiliki perbandingan HA:gelatin sebanyak 65:35.
2. Uji fisis yang dilakukan dalam penelitian ini adalah uji FTIR, uji XRD, uji UV-Vis, dan uji antibakterial.

1.4 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui apakah pasta IBS yang mengandung *streptomycin* dan Au-NP dapat disintesis dan apa karakteristik fisiknya.
2. Untuk mengetahui apakah Au-NP dapat digunakan sebagai agen antibakteri.
3. Untuk mengetahui tingkat konsentrasi Au-NP paling efektif sebagai agen antibakteri.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Memberikan sumbangan ilmu terhadap penelitian yang berkaitan dengan Au-NP.

2. Manfaat Praktis

Menjadi dasar penelitian mengenai penggunaan Au-NP sebagai alternatif antibakterial pada penanganan *spinal tuberculosis*.