

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Tulang

Tulang merupakan jaringan ikat termineralisasi yang mengandung material organik dan anorganik. Material organik terdiri dari 28% kolagen tipe I, 5% unsur non kolagenous, dan protein matrix struktural seperti sialoprotein, osteokalsin, osteonektin, osteopontin dan proteglikans (Nanci, 2003). Sebanyak 90-96% dari protein yang menyusun tulang adalah kolagen tipe I (Junqueira, *et al.*, 1997). Selain itu, faktor pertumbuhan dan serum protein juga ditemukan dalam tulang. Material anorganik tulang berupa kalsium hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$) mengisi 67% tulang (Nanci, 2003). Dilihat dari kajian difraksi sinar X, kristal hidroksiapatit terbentuk oleh kalsium dan fosfor. Selain kalsium dan fosfor yang banyak terkandung dalam tulang, juga terdapat material anorganik lain seperti bikarbonat, sitrat, magnesium, kalsium dan natrium. Hidroksiapatit yang berkolaborasi dengan serat - serat kolagen membentuk kekerasan dan ketahanan yang khas untuk tulang (Junqueira, *et al.*, 1997)

Lapisan luar tulang dilapisi oleh jaringan ikat osteogenik terspesialisasi yang disebut dengan periosteum. Jaringan ini mirip dengan perikondrium yang melapisi kartilago (Breggman, *et al.*, 1996). Beberapa fungsi mekanis tulang diantaranya sebagai unsur utama sistem kerangka, penyokong jaringan lunak

dengan sendi sebagai penghubung atau tempat lekat otot – otot penggerak, protektor terhadap susunan saraf dan jaringan hematopoietik (Bloom, *et al.*, 2002). Tulang terbentuk dari jaringan ikat yang terkalsifikasi. Pemeliharaan (nutrisi), sintesis dan resorpsi dari matrix yang terkalsifikasi dilakukan oleh empat macam sel tulang yaitu Osteiprogenitor, Osteosit, Osteoblast dan Osteoklast.

a. Osteoprogenitor

Sel Osteoprogenitor merupakan sel tulang yang berasal dari sel mesenkim embrional dimana sel ini memiliki potensi lebih terbatas dibandingkan sel tulang lain, sehingga hanya dapat berproliferasi menjadi kondroblas atau osteoblas. Sel ini aktif selama terjadi pertumbuhan tulang, dan tetap ada pasca kelahiran, ditemukan pada sekitar permukaan bebas tulang. Sel ini akan diaktifkan kembali pada saat terjadi fraktur tulang dan cedera lain untuk membantu proses pemulihan tulang (Bloom, *et al.*, 2002).

b. Osteoblast

Osteoblast berfungsi sebagai sel yang membentuk komponen organik matriks tulang. Sel osteoblast berbentuk kuboid hingga silindris dengan sitoplasma basofil. Namun bila aktivitas mensintesis berkurang, maka bentuk sel osteoblast menjadi gepeng, dan basofilia pada sitoplasmanya akan mengurang (Junqueira, *et al.*, 1997). Osteoblast selain mensekresi komponen- komponen organik matriks tulang seperti kolagen tipe I, proteoglikan, osteokalsin, osteonektin dan

osteopontin, juga menghasilkan faktor penumbuhan seperti efek autokrin dan parakrin yang penting dalam pertumbuhan tulang. Pada permukaan osteoblast terdapat reseptor yang peka terhadap berbagai hormon, vitamin, dan sitokin (Bloom, *et al.*, 2002)

c. Osteosit

Osteosit merupakan sel utama tulang dewasa yang terdapat dalam lakuna pada matriks yang mengapur. Bentuk badan sel osteosit gepeng, sesuai dengan bentuk lentikuler rongga yang ditempatinya (Bloom, *et al.*, 2002). Osteosit berperan aktif dalam mempertahankan matriks tulang, dimana apabila osteosit mati, maka akan terjadi resorpsi pada matriks (Junqueira, *et al.*, 1997).

d. Osteoklast

Proses *remodelling* interna pada tulang terjadi seumur hidup, yaitu tulang akan diresorpsi di banyak tempat, dan diikuti dengan penggantian/ deposisi tulang baru oleh osteoblast. Agen resorpsi tulang tersebut ialah osteoklast (Bloom, *et al.*, 2002). Osteoklast merupakan sel motil dengan cabang banyak dengan ukuran besar. Badan sel osteoklast melebar dan mengandung lima sampai 50 inti. Proses resorpsi tulang oleh osteoklas terjadi melalui penyerangan matriks ulang oleh produk yang dihasilkan osteoklas seperti asam, kolagenase dan enzim proteolitik lain (Junqueira, *et al.*, 1997).

2. Periodontitis

Terdapat banyak penyakit yang menyerang jaringan pendukung gigi atau sering disebut dengan periodontal disease. Jaringan pendukung gigi sendiri terdiri dari gingiva, sementum akar, ligamen periodontal dan tulang alveolar. Gingivitis yang berhubungan dengan plak dan periodontitis adalah dua dari beberapa penyakit periodontal yang sangat penting untuk diperhatikan sejauh ini (Wolf, 2004). Periodontitis merupakan penyakit inflamatori yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik pada jaringan pendukung gigi, yang menyebabkan kerusakan progresif pada ligamen periodontal dan tulang alveolar, diikuti dengan meningkatkan pembentukan probing yang dalam, resesi atau keduanya (Carranza, *et al.*, 2012).

Selain menyebabkan kerusakan pada jaringan pendukung gigi, jika tidak segera dirawat, periodontitis akan menyebabkan kegoyahan gigi, dan jika semakin parah, penderita dapat kehilangan gigi. Adanya produk bakteri yang terakumulasi pada gigi memasuki jaringan gingiva dan memulai proses inflamasi/ proses peradangan. Produk bakteri dengan berat molekul kecil yang terlebih dahulu memasuki jaringan lunak, akan meningkatkan permeabilitas jaringan lunak sehingga produk bakteri dengan berat molekul besar dapat memasuki jaringan lunak tersebut. Jaringan lunak merespon keberadaan bakteri pada area tersebut dengan meluncurkan sel darah putih. Polimorfonuklear Leukosit (PMN) merupakan sel kunci yang terlibat dalam pertarungan melawan bakteri. Limfosit melakukan perlawanan terhadap bakteri dengan mengaktifkan

beberapa produk kimia diantaranya sitokin, prostaglandin dan matriks metalloproteinase (MMPs) (Wilson, *et al.*, 2003).

a. Klasifikasi Periodontitis

American Academy of Periodontology (AAP) dalam workshop untuk pengklasifikasian penyakit periodontal pada tahun 1999, membagi periodontitis menjadi tiga jenis;

1) Periodontitis Kronis

Periodontitis kronis biasanya terjadi pada orang dewasa, namun dapat pula terjadi pada anak-anak. Periodontitis ini merupakan salah satu jenis periodontitis yang paling sering ditemui. Penyebabnya dihubungkan dengan akumulasi plak dan kalkulus (Carranza, *et al.*, 2012). Periodontitis kronis selalu didahului oleh gingivitis kronis (Balagopal, *et al.*, 2013).

Penyebab awal terjadinya periodontitis kronis memang akumulasi dari biofilm plak pada gingiva, namun modifikasi dari faktor internal seperti genetik dan faktor eksternal seperti merokok juga berperan dalam patogenesis penyakit ini (Axelsson, 2002). Peningkatan laju perkembangan penyakit ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti faktor lokal, sistemik atau lingkungan yang dapat mempengaruhi interaksi normal host dan bakteri (Carranza, *et al.*, 2012).

2) Periodontitis Agresif

American Academy of Periodontology menggunakan istilah “periodontitis onset awal” untuk menyebut periodontitis agresif pada klasifikasinya tahun 1989 (Axelsson, 2002). Perbedaan periodontitis agresif dan periodontitis kronis terlihat dari kecepatan perkembangan penyakit tersebut, tidak adanya akumulasi plak dan kalkulus dan adanya riwayat keluarga terhadap penyakit agresif yang berkaitan dengan faktor genetik (Carranza, *et al.*, 2012).

3) Periodontitis sebagai Manifestasi dari Penyakit Sistemik

Penyakit periodontal destruktif dapat terjadi sebagai manifestasi dari suatu penyakit sistemik . Penyakit sistemik seperti neutropenia dan defisiensi adhesi leukosit dapat menimbulkan periodontitis karena pada penyakit diatas terjadi perubahan pada mekanisme pertahanan tubuh, sehingga perubahan tersebut diyakini menjadi alasan timbulnya periodontitis. Penyakit dengan berbagai sindrom, penyebabnya belum diketahui jelas (Carranza, *et al.*, 2012). Salah satu manifestasi diabetes tak terkontrol pada rongga mulut adalah periodontitis, baik kronis maupun agresif (Axelsson, 2002).

3. Perancah

Material *bone graft* atau perancah, mengacu pada setiap bahan yang ditanam atau diimplantasikan memberikan respon penyembuhan tulang melalui aktivitas osteogenik, osteokonduktif atau osteoinduktif pada jaringan lokal.

Bahan osteogenik dapat didefinisikan sebagai salah satu bahan yang mengandung sel-sel hidup yang mampu berdiferensiasi menjadi tulang. Bahan osteokonduktif merupakan bahan yang mampu meningkatkan aposisi tulang ke permukaan. Sebagian berfungsi sebagai perancah reseptif untuk memfasilitasi pembentukan tulang yang lebih baik. Bahan osteoinduktif didefinisikan sebagai bahan yang mampu memberikan stimulus biologis untuk menginduksi sel-sel lokal atau sel sel yang ditransplantasikan untuk memasuki jalur diferensiasi yang mengarah ke osteoblas dewasa (Bauer & Muschler, 2000).

Perancah dapat memfasilitasi pembentukan tulang alveolar, ligamen periodontal dan sementum melalui beberapa mekanisme, diantaranya Osteoneogenesis (pembentukan sel tulang baru), Osteokonduksi (sebagai scaffold atau perancah untuk pembentukan tulang dan Osteoinduksi (menyediakan substansi penginduksi tulang). (Schulean, 2010).

Penggunaan perancah dengan bahan dasar polimer alami seperti gelatin telah banyak digunakan dalam beberapa dekade terakhir sebagai agen penghantar obat. Dalam penelitian ini, perancah yang digunakan berupa kombinasi Gelatin-Hidroksiapatit 6:4 wt%. Kombinasi perancah ini memenuhi syarat utama perancah yang baik yaitu sifatnya yang biokompatibel, dan memiliki porperti mekanis yang baik. Selain dua sifat tersebut, perancah ini juga memiliki sifat biodegradable atau dapat terdegradasi tanpa menimbulkan toksisitas ataupun membahayakan jaringan tubuh (Dinarvand et al., 2005).

a. Syarat Perancah

Semakin banyak teknik dan jenis biomaterial yang digunakan untuk menghasilkan perancah yang baik dalam upaya untuk meregenerasi berbagai jaringan dan organ dalam tubuh. Sejumlah pertimbangan penting perlu diperhatikan saat merancang ataupun menentukan perancah yang akan digunakan dalam teknik rekayasa jaringan, diantaranya biokompatibilitas perancah. Biokompatibilitas merupakan syarat pertama dan utama yang harus dimiliki setiap perancah. Setelah diimplantasikan, perancah tidak boleh menimbulkan reaksi penolakan dari sistem kekebalan tubuh untuk mencegah terjadinya respon peradangan yang parah yang dapat mengurangi kemampuan penyembuhan tulang. Sel tubuh harus menempel pada perancah, dapat berfungsi normal dan berproliferasi untuk meletakkan matriks baru pada area perancah. Syarat lain yang sangat penting adalah kemampuan biodegradabilitas perancah. Perancah dan konstruksinya bukan dimaksudkan sebagai implan permanen dalam tubuh, sehingga penguraian perancah secara alami harus terjadi. Dalam hal ini, sel tubuh diharapkan dapat menghasilkan matriks ekstraseluler sendiri dan mampu menggantikan perancah. Material perancah yang telah terdegradasi harus memiliki sifat yang aman dan tidak beracun bagi tubuh sehingga tidak mengganggu organ lain (O'Brien, 2011).

b. Jenis Perancah

Berdasarkan sumbernya, perancah terbagi menjadi *autograft*, *allograft*, *xenograft*, bahan sintesis atau buatan, dan kombinasinya.

1) *Autograft (autogenous graft)*

Mengacu pada jaringan tulang yang diambil dari dan ditanamkan pada individu yang sama. Beberapa contoh preparat *Autograft* yaitu Aspirasi sumsum tulang, tulang kortikal atau kanselus, dan cangkok tervaskularisasi.

2) *Allograft*

Didefinisikan sebagai jaringan yang diambil dari suatu individu dan diimplantasikan ke individu lain dari spesies yang sama. Sifat osteoinduktif, osteokonduktif dan kekuatan mekanik *Allograft* bervariasi, tergantung pada metode pengolahan graft.

3) *Xenograft*

Adalah jaringan tulang yang diambil dari satu spesies dan ditanam ke dalam spesies yang berbeda. Respon imun yang sangat kuat terhadap jaringan, menghambat persiapan penggunaan preparat *Xenograft* ini.

4) *Alloplastic*

Merupakan perancah sintesis yang sangat luas dikembangkan dan digunakan untuk proses cangkok tulang. Sifat osteokoduktifitas dan osteoinduktivitas dari bahan ini sangat beragam, begitu juga dengan kekuatan mekanik, sifat penanganan dan harga yang ditawarkan (Bauer & Muschler, 2000).

c. *Carbonate Hydroxyapatite (CHA)*

Hydroxyapatite ($\text{HA}; \text{Ca}_{10}\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) merupakan fraksi mineral yang terdapat pada tulang dan gigi. Material bioaktif ini dapat menyatu dengan jaringan apabila diimplantasikan secara *in vivo* dengan cara menstimulasikan respon biologis spesifik pada jaringan ataupun penghubung biomaterial lain. Apatit biologis memiliki perbedaan kandungan kimiawinya dengan Apatit Stoikiometrik, dimana terdapat elemen tambahan yang disubstitusikan ke dalam molekul HA. Salah satu elemen terbanyak yang ada adalah karbonat (CO_3^{2-}). Adanya tambahan karbonat dapat meningkatkan respon bioaktif material ini (Merry, *et al.*, 1998).

Carbonate hydroxyapatite (CHA) merupakan perancah sintetik yang memiliki kemampuan dalam membantu proses penyembuhan tulang pasca operasi periodontal tanpa meninggalkan sisa material (perlahan mengalami penyusutan dan terdegradasi). Hal ini menjadikan *Carbonate hydroxyapatite (CHA)* sebagai salah satu pilihan dalam implantologi kedokteran gigi. Perancah ini juga digunakan sebagai tambahan alveolar ridge pada pasien edentulous, sehingga tulang dapat menopang gigi tiruan dengan lebih baik. (Nicholson, 2007)

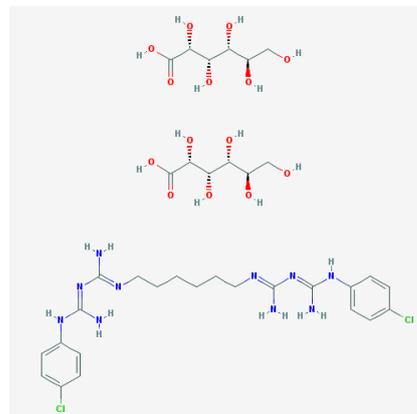
4. *Chlorhexidine*

Chlorhexidine adalah agen kimia pengontrol plak yang memiliki berbagai aplikasi dalam kedokteran gigi terutama Periodontik (Balagopal, *et al.*, 2013). *Chlorhexidine* merupakan antimikroba spektrum luas yang bekerja sebagai

antiseptik. Antimikroba ini efektif membunuh berbagai jenis mikroba, termasuk bakteri, jamur dan virus. Antimikroba ini tidak berpotensi menimbulkan mikroorganisme yang resisten. Hal tersebut merupakan salah satu keunggulan *Chlorhexidine* dibandingkan dengan antimikroba lainnya. Antimikroba ini pertama kali diterima oleh *Food and Drugs Administration* (FDA) sebagai obat kumur pada awal tahun 1970 di Eropa. Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa antimikroba ini mampu mengurangi potensi gingivitis. Hal ini menjadikan *Chlorhexidine* sebagai obat kumur pertama yang menerima tanda penerimaan dari *American Dental Assosiation* (ADA) (Kaplowitz, *et al.*, 2005).

Chlorhexidine gluconate adalah bentuk garam glukonat dari *Chlorhexidine*, senyawa biguanide yang digunakan sebagai agen antiseptik dengan aktivitas antibakteri topikal (Kaplowitz, *et al.*, 2005). Struktur kimia *Chlorhexidine* terdiri dari dua cincin 4-chlorophenyl simetris dan dua kelompok biguanin, yang dihubungkan oleh rantai pusat hexamethylene, yang digambarkan sebagai berikut;

Gambar 1 Struktur Kimia *Chlorhexidine*



(National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database)

a. Aktivitas antimikroba *Chlorhexidine*

Chlorhexidine bermuatan positif dan bereaksi dengan permukaan sel mikroba bermuatan negatif, sehingga merusak integritas membran sel. Selanjutnya, *Chlorhexidine* menembus ke dalam sel dan menyebabkan kebocoran komponen intraseluler yang mengakibatkan kematian sel. Bakteri gram positif lebih bermuatan negatif sehingga lebih sensitif terhadap agen ini. Molekul kationik pada *Chlorhexidine* mampu mengikat kompleks mikroba luar dan dinding sel mikroba yang bermuatan negatif. Pada keadaan ini keseimbangan osmotik sel mikroba akan berubah sehingga antimikroba ini dapat menyebabkan efek bakterisid (Gomes, *et al.*, 2013).

Pada konsentrasi tinggi, antimikroba ini mampu membekukan dan mengendapkan sitoplasma sel bakteri, yang mungkin disebabkan oleh cross-linking protein, sehingga sel bakteri akan mati. Pada konsentrasi rendah, zat-zat dengan berat molekul rendah khususnya kalium dan fosfor akan bocor keluar dan menghasilkan efek bakteristatik (Gomes, *et al.*, 2013). Perubahan struktur membran sitoplasma yang disebabkan oleh *Chlorhexidine* kadar rendah lebih kecil dibandingkan kerusakan parah yang diakibatkan oleh *Chlorhexidine* dengan kadar tinggi. Efek bakteristatik / efek sublethal ini bersifat reversible. Netralisasi sel dari *Chlorhexidine* dapat membuat sel bakteri pulih (Jones, 1997).

b. Penggunaan *Chlorhexidine* dalam periodontologi

Ada berbagai macam bentuk penggunaan *Chlorhexidine* dalam dunia kedokteran gigi, baik digunakan sebagai obat kumur (*mouthwash*),

disemprotkan (*spray*), irigasi langsung dan tersedia pula permen karet bebas gula yang mengandung 20 mg *Chlorhexidinediacetate*. Dalam bentuk obat kumur, terdapat dua pilihan konsentrasi *Chlorhexidine* yang biasa digunakan sebagai obat kumur yaitu sebesar 0.12% dan 0.2%. Selain itu, *Chlorhexidine* dengan konsentrasi 0.12% juga tersedia dalam bentuk pasta gigi yang sudah mengandung fluor yang memiliki aktivitas sama seperti obat kumur (Prasanna & Lakshmanan, 2016). Dengan mengikuti aturan pemakaian yang direkomendasikan yaitu 15 ml selama 30 detik untuk 2 kali sehari, *Chlorhexidine* dapat mengurangi plak, gingivitis dan daerah gusi yang mengeluarkan darah (Kaplowitz, *et al.*, 2005).

Penggunaan *Chlorhexidine* dengan cara irigasi dapat dilakukan pada supragingival maupun pada daerah subgingival langsung. Tujuan dari irigasi supragingival adalah untuk menghilangkan bakteri di permukaan sehingga dapat mencegah perkembangan gingivitis maupun mengurangi keparahan gingivitis. Irigasi subgingival bertujuan untuk mengurangi bakteri yang terdapat dalam poket. Dengan menggunakan bantuan irigator jet, *syringe* maupun alat ultrasonik, *Chlorhexidine* dapat mengenai bagian-bagian poket dan sulkus yang tidak terjangkau (Kaplowitz, *et al.*, 2005).

5. Pelepasan Obat

Sistem Penghantaran Obat adalah sebuah proses pengaturan substansi terapeutik yang dihantarkan melalui rute umum dengan memperhatikan efektifitas dan keamanan obat agar dapat menghasilkan efek terapeutik pada hewan maupun manusia. Ada beberapa pilihan rute penghantaran obat, dimana

pemilihan rute bisa dipertimbangkan berdasarkan tipe penyakit, tipe produk (obat), efek yang diharapkan. Beberapa rute penghantaran obat diantaranya rute oral, rute parenteral, rute transdermal dan rute inhalasi. (Hassan, 2012)

Pelepasan obat atau *drug release* merupakan salah satu faktor penting yang mempengaruhi keberhasilan suatu terapi obat, sehingga perlu dikendalikan (Aguilar, 2013). Dalam dunia farmasi, modifikasi pelepasan obat dibuat untuk dapat meningkatkan kestabilan obat, keamanan obat berkaitan dengan dosis yang terlepas dalam satuan waktu dan kemanjuran obat. Modifikasi pelepasan obat juga bermanfaat untuk meningkatkan keberhasilan terapi dari perawatan obat. Pelepasan obat merupakan salah satu bentuk dari sistem penghantaran obat dimana sistem penghantaran dari obat dapat berperan dalam meningkatkan keamanan aplikasi obat dalam tubuh. Obat haruslah stabil secara kimia, fisika dan mikrobiologi sehingga efek samping dan interaksi obat dapat dihindari atau diminimalisasikan (Perrie, *et al.*, 2012).

B. Landasan Teori

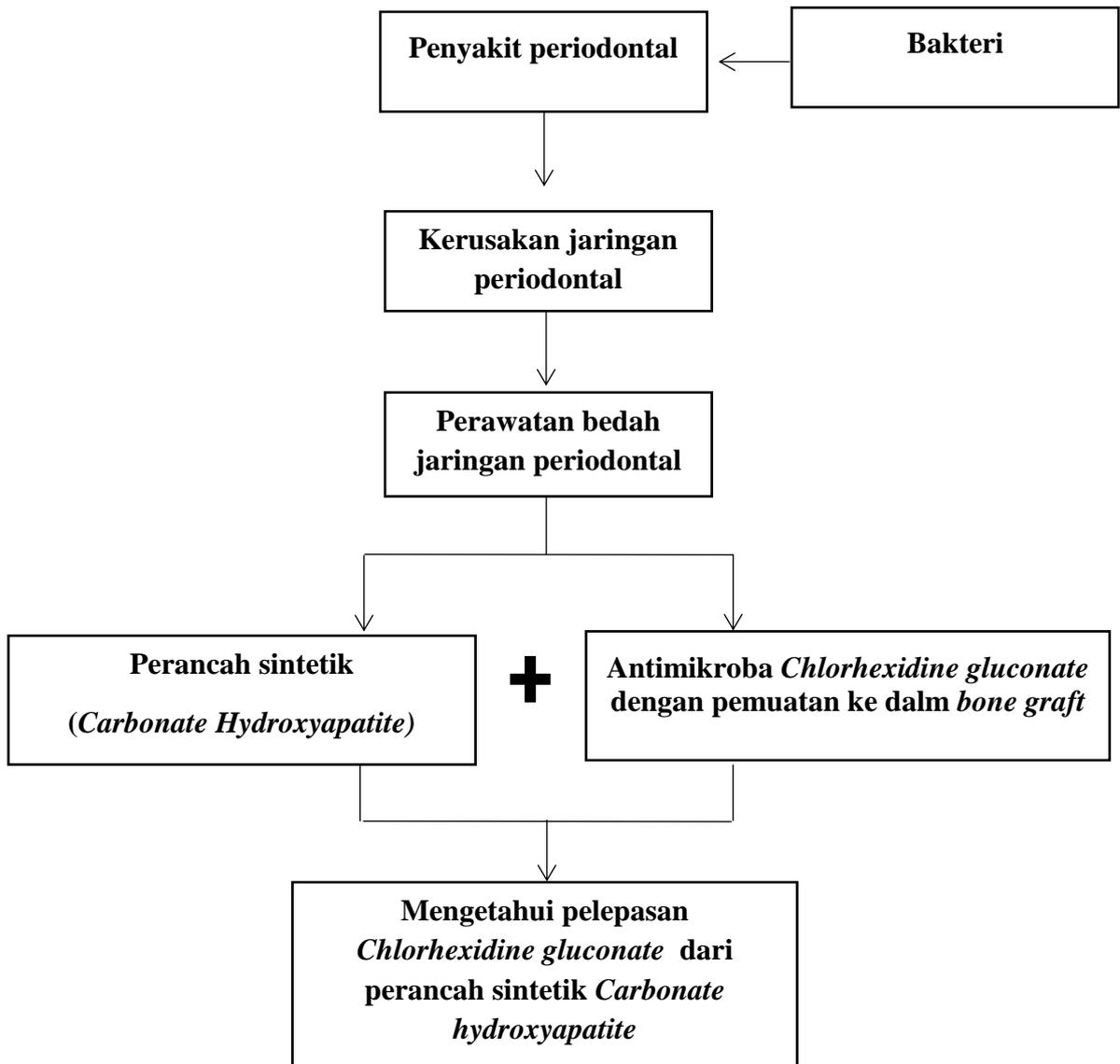
Periodontitis merupakan penyakit inflamasi destruktif yang terjadi pada jaringan pendukung gigi yang jika tidak segera dirawat akan menyebabkan kegoyahan gigi dan penderita dapat kehilangan giginya. Terapi cangkok untuk merestorasi kerusakan tulang alveolaris telah dilaporkan sebagai metode transplantasi atau pengisi ruang tulang yang hilang akibat penyakit periodontal.

Material *bone graft* atau perancah, mengacu pada setiap bahan yang ditanam atau diimplantasikan memberikan respon penyembuhan tulang melalui aktivitas osteogenik, osteokonduktif atau osteoinduktif pada jaringan lokal.

Berdasarkan sumbernya, perancah terbagi menjadi *Autograft*, *Allograft*, *Xenograft*, bahan sintetis atau buatan, dan kombinasinya. Salah satu material cangkok tulang sintesis atau buatan manusia terbuat dari Hidroksiapatit. Material ini telah banyak dilaporkan sebagai material cangkok tulang yang biokompatibel, memacu proses osteokonduksi dan dapat diserap oleh tubuh.

Reinfeksi bakteri merupakan salah satu permasalahan utama penyebab gagalnya perawatan bedah periodontal, sehingga kontrol bakteri dan eliminasi bakteri sangat penting dilakukan. *Chlorhexidine* merupakan antimikroba spektrum luas yang bekerja sebagai antiseptik. Antimikroba ini efektif membunuh berbagai jenis mikroba, termasuk bakteri, jamur dan virus. *Chlorhexidine* banyak digunakan dalam terapi jaringan periodontal termasuk dalam tindakan regenerasi tulang karena agen antiseptik ini memiliki aktivitas antibakteri topikal. Perlu dilakukan pemuatan antimikroba ke dalam perancah *Carbonate Hydroxyapatite* untuk mencegah terjadinya reinfeksi dan mempertahankan perawatan periodontal yang telah dilakukan. Penelitian ini ingin mengetahui kemampuan perancah *Carbonate Hydroxyapatite* dalam melepas antimikroba, khususnya *Chlorhexidine gluconate* yang telah termuat.

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Berdasarkan uraian diatas, maka hipotesis dari penelitian ini adalah *Carbonat hydroxyapatit* (CHA) mampu melepaskan *Chlorhexidine gluconate* yang termuat dalam perancah sintetik tersebut.