

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Kegagalan Endodontik

a. Faktor mekanis

Preparasi kemomekanik merupakan salah satu faktor yang mendukung keberhasilan suatu perawatan endodontik. Tahapan ini mencakup dalam proses pembersihan (*cleaning*) dan pembentukan (*shapping*). Pada tahap ini dapat terjadi kegagalan perawatan endodontik yang disebabkan oleh instrumentasi berlebih (*overinstrumentasi*), instrumentasi kurang (*underinstrumentasi*), perforasi, instrument patah, pengisian saluran akar berlebih, dan pengukuran panjang kerja yang salah (Sipavicute & Maneliene, 2014).

Instrumentasi berlebih yang menembus keluar foramen apikal dapat memicu terjadinya reaksi inflamasi. Kondisi ini dimanfaatkan mikroorganisme untuk berpenetrasi dari saluran akar ke jaringan periapikal sehingga dapat memperburuk hasil perawatan. Selain itu, pengukuran panjang kerja yang salah merupakan salah satu penyebab faktor mekanis kegagalan endodontik (Kurtz, *et al.*, 2009). Panjang kerja adalah titik tertinggi pada bagian mahkota gigi sampai titik yang teridentifikasi pada bagian apikal akar. Jika pengukuran panjang kerja terlalu panjang, apikal konstriksi di area fisiologis apex pada akar akan rusak, sisa sisa debris yang terinfeksi dan bahan pengisi saluran akar

akan terekstrusi ke jaringan periodontal. Kondisi ini mengakibatkan jaringan periodontal yang terstimulasi oleh faktor mekanis mengalami eksudasi perdarahan. Darah dari jaringan periodontal masuk ke dalam saluran akar dan mikroorganisme yang tersisa disaluran akar berkembang biak di dalam kondisi yang menguntungkan (*Arias, et al., 2013*). Pengukuran panjang yang terlalu pendek juga dapat memberikan kesempatan untuk bakteri yang tersisa di sepertiga apikal saluran untuk berkembang biak dan menurunkan tingkat keberhasilan perawatan endodontic (*Leal silva, et al., 2013*).

b. Faktor kimiawi

Berbagai macam bahan untuk perawatan endodontik seperti bahan irigasi, bahan medikamen, bahan pengisi dan bahan bahan yang lain memiliki komposisi masing masing. Kandungan dari bahan perawatan endodontik dapat bersifat toksik dengan kadar yang berlebih menyebabkan iritasi kimiawi, rasa sakit pasca perawatan, dan sensitif terhadap jaringan periodontal. Menurut Nair (1990) beberapa kandungan dari bahan pengisi saluran akar bersifat tidak larut, hal ini dapat memicu reaksi sel pertahanan tubuh terhadap benda asing ketika di implementasikan ke jaringan periradikuler. Pasta yang digunakan dengan gutta percha sebagai pengisi saluran akar juga memiliki tingkat kandungan toksisitas bersamaan dengan penebalan yang terjadi. Semakin tinggi tingkat ekstrusi bahan pengisi saluran akar yang

mengenai jaringan periodontal, semakin intens reaksi inflamasi yang ditimbulkan (Siqueira & Barnett, 2004)

c. Faktor bakteri

Bakteri di dalam saluran akar merupakan salah satu penyebab terjadinya kegagalan endodontik karena kemampuan bakteri yang persisten terhadap bahan medikamen dan faktor virulen yang membantu dalam bertahan hidup (Tabassum & Khan, 2016). Terdapat banyak spesies bakteri yang ditemukan di saluran akar, antara lain ; *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Porphyromonas endodontalis*, *Selenomonas sputigena*, *Enterococcus faecalis* dan masih banyak lagi lainnya. Interaksi antara bakteri di dalam ekosistem saluran akar menghasilkan produk toksin yang menyebabkan kegagalan perawatan endodontik (Ercan, et al., 2006).

Menurut Siquiera (1996) bakteri memiliki kemampuan untuk berpenetrasi ke dalam bagian saluran akar, antara lain ; delta apikal, isthmus, ramifikasi dan tubulis dentinalis. Kondisi lingkungan saluran akar yang sulit dijangkau oleh prosedur perawatan memberikan dampak terhadap kejadian kegagalan perawatan endodontik. Daerah anatomis saluran akar seperti ramifikasi dan delta memiliki pasokan nutrisi yang tidak berubah meskipun pasca prosedur perawatan endodontik. Meskipun demikian, bakteri yang terdapat di daerah seperti tubulis dentinalis dan isthmus mengalami penurunan substrat yang ekstrem.

Beberapa bakteri dapat bertahan hidup dalam kondisi lingkungan nutrisi yang ekstrem dalam jangka waktu yang lama, yaitu dengan memanfaatkan residu nutrisi sisa jaringan dan sel mati. Jika obturasi saluran akar yang tidak hermetis, kondisi ini dimanfaatkan bakteri untuk tumbuh. Apabila pertumbuhan bakteri mencapai jumlah yang signifikan dan dapat mengakses lesi periradikuler, jaringan periradikuler dapat mengalami reaksi inflamasi kembali (Molander, et al., 1998)

2. *Enterococcus faecalis*

Pada tahun 1930, secara serologis Lancefield mengklasifikasi *Enterococci* sebagai *Streptococci* grup D. Pada tahun 1980, berdasarkan perbedaan struktur genetik, *Enterococci* diklasifikasi ke dalam genus sendiri yaitu *Enterococcus* (John, et al., 2015)

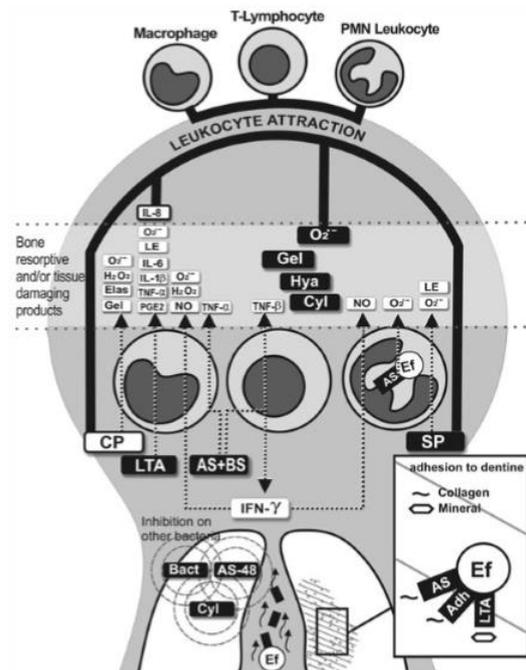
a. Fisiologi

Enterococcus faecalis merupakan bakteri fakultatif anaerob, kokus, gram positif yang terdiri dari rantai pendek atau tunggal berpasangan (Rocas, et al., 2004). Bakteri ini merupakan bakteri yang tidak memproduksi spora dan bersifat patogen oportunistik. *Enterococcus faecalis* dapat bertahan hidup di lingkungan dengan pH alkali ekstrem (9,6), NaCl, deterjen, etanol, dan suhu ekstrim hingga 60°C selama 30 menit (Flahaut, et al., 1996). Dinding sel bakteri *Enterococcus faecalis* ini terdiri dari peptidoglikan, *teichoic acid*, dan polisakarida (John, et al., 2015). Keseimbangan antara enzim

polimerisasi dan hidrolitik menghasilkan sintesis peptidoglikan yang merupakan molekul utama dalam pembentukan sel dan pemeliharaannya. Zat ini berguna untuk melindungi dari tekanan kerusakan oleh tekanan osmotik sitoplasma yang tinggi (*Signoretto, et al., 2000*).

b. Virulensi

Enterococcus faecalis diketahui dapat bertahan hidup di saluran akar pasca kemomekanik instrumentasi dan kemampuan khusus menginvasi tubuli dentinalis (Bystrom & Sundqvist, 1981). *Enterococcus faecalis* mempunyai faktor-faktor virulen yang memiliki kemampuan untuk bersaing dengan bakteri lain, membentuk kolonisasi pada host, resisten terhadap sistem pertahanan host, menghasilkan perubahan pathogen baik secara langsung melalui media toksin atau tidak langsung melalui mediator inflamasi (Kayaoglu & Ørstavik, 2004).



Gambar 1. Model penyakit endodontik yang terkait dengan faktor virulensi *Enterococcus faecalis* (Kayaoglu & Ørstavik, 2004).

Gambar diatas merupakan gambaran suatu model penyakit endodontik yang berkaitan dengan faktor-faktor virulensi *Enterococcus faecalis*. Faktor-faktor virulensi ini ditemukan di tubulus dentinalis dan saluran akar pada sampel lesi periapikal. Faktor-faktor virulensi ini merangsang leukosit untuk menghasilkan mediator inflamasi atau enzim litik. Hal ini menyebabkan apoptosis pada sel-sel (osteoblast, osteoklas, jaringan ikat ligamen periodontal, makrofag dan neutrophil) sehingga berakibat terjadinya lesi periradikular (Kayaoglu & Ørstavik, 2004).

Faktor-faktor virulen yang terlibat dalam kegagalan perawatan endodontik antara lain adalah *aggregation substance* (AS), *surface adhesin*, *sex pheromones*, *lipoteichoic acid* (LTA), *extracellular*

superoxide, gelatinase, *hyaluronidase*, dan *cytolisin* (John, et al., 2015). Faktor-faktor virulensi dari *Enterococcus faecalis* ini berperan dalam pathogenesis kejadian kegagalan perawatan endodontik. *Lipoteichoic acid* (LTA) membantu bakteri *Enterococcus faecalis* untuk dapat berkolonisasi dan mengkontaminasi di dalam saluran akar. Selain itu, *LTA* ditemukan pada bakteri gram positif lain dan *Enterococcus faecalis* menstimulasi leukosit untuk melepaskan beberapa mediator yang diketahui berperan dalam fase respon inflamasi. Mediator inflamasi yang dilepaskan oleh leukosit antara lain adalah TNF-, interleukin 1 beta (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) dan *superoxide anion* yang dikultur dari monosit dan leukosit manusia (Kayaoglu & Ørstavik, 2004).

Aggregation substances (AS) merupakan faktor virulen pembentuk biofilm yang diduga menjadi penyebab resisten terhadap kalsium hidroksida (Ca(OH)₂). Selain itu, AS dan *surface adhesin* memiliki peran dalam perlekatan di kolagen. AS membantu dalam resisten terhadap sistem pertahanan tubuh host melalui mekanisme media reseptor dengan cara pengikatan neutrofil sehingga *Enterococcus faecalis* menjadi tetap hidup walaupun mekanisme fagositosis aktif berlangsung. AS-48, *cytolisin* dan *bacteriosin* menghambat pertumbuhan bakteri lain. Faktor-faktor virulen ini menjelaskan bahwa *Enterococcus faecalis* merupakan bakteri yang

paling dominan pada infeksi endodontik persisten (Kayaoglu & Ørstavik, 2004).

Gelatinase, *hyaluronidase*, *cytolisin*, dan *extracellular superoxide anion* merupakan faktor virulensi yang menyebabkan perubahan patogen secara langsung. Gelatinase memiliki peran terjadinya resorpsi tulang dan degradasi matrik organik sehingga berkontribusi terhadap timbulnya inflamasi periapikal (Makinen, et al., 1989). *Hyaluronidase* membantu degradasi *hyaluronan* yang terdapat di dentin untuk menghasilkan energi organisme, sedangkan *extracellular superoxide anion* dan *cytolisin* berperan aktif terhadap kerusakan jaringan (Takao, et al., 1997).

c. Resistensi

Enterococcus faecalis diketahui resisten terhadap banyak jenis antibiotik spektrum luas (Gajan, et al., 2013). Mekanisme resistensi *Enterococcus faecalis* diperoleh melalui dua cara yaitu intrinsik dan *acquired* (didapat). Resistensi *acquired* diperoleh dari mutasi DNA, transfer plasmid dan transposons. *Enterococcus faecalis* dapat mempertahankan level pH *cytoplasmic* agar tetap optimal sehingga resisten terhadap antimikroba kalsium hidroksida (Ca(OH)₂). Kalsium hidroksida memberikan dampak pengaruh lingkungan yang alkali sehingga memberikan respon terhadap *Enterococcus faecalis* untuk

menjaga homeostasis melalui pH internal yang berfungsi menjaga agar enzim dan protein berfungsi normal (Suchitra & Kundabala, 2002).

3. Metabolisme

Metabolisme merupakan kondisi reaksi senyawa kimia didalam tubuh, jalur yang diambil ditiap molekul, dan mekanisme yang mengatur aliran metabolit melalui jalur jalur metabolisme. Mahluk hidup melakukan metabolisme energi yang dimanfaatkan untuk pertumbuhan dan berkembang biak, sintesis protein intraseluler, organisasi struktur sel dan menjaga integritas membran dan konsentrasi ion. Didalam sel hidup, senyawa pembawa atau zat yang memiliki energi tinggi utama adalah *adenosine triphosphate* (ATP) (Buttgereit, et al., 2000).

ATP mampu berfungsi sebagai donor fosfat berenergi tinggi untuk membentuk berbagai senyawa. Pada siklus ATP/ADP menghubungkan proses-proses yang menghasilkan fosfat dengan proses-proses yang menggunakan fosfat secara terus menerus menghasilkan kembali ATP. Terdapat tiga sumber utama dalam konservasi energi, yaitu; glikolisis, fosforilasi oksidatif, dan siklus asam sitrat. Siklus asam sitrat merupakan siklus jalur bersama terakhir untuk oksidasi karbohidrat, lipid, dan protein karena glukosa, asam lemak, dan asam amino dimetabolisme menjadi asetil-KoA (Murray, et al., 2009).

Pada metabolisme energi pada sel eukariotik dan sel prokariotik terdapat perbedaan. Pada sel eukariotik, enzim oksidatif untuk proses

metabolisme energi dikemas didalam mitokondria dan memiliki pola metabolisme oksidatif yang lebih teratur. Sedangkan pada sel prokariotik, enzim oksidatif terikat pada membran plasma karena sel prokariotik tidak memiliki mitokondria sehingga terdapat banyak variasi pola metabolisme energi yang berlangsung (Li, et al., 2014).

a. Metabolisme karbohidrat

Metabolisme karbohidrat diperlukan untuk mendapatkan sumber energi ATP melalui berbagai jalur metabolisme. Khususnya pada bakteri *Enterococcus* terdapat berbagai jalur metabolisme karbohidrat. Pada bakteri prokariotik tergantung pada kondisi lingkungan disekitarnya, yaitu: aerob dan anaerob. Pada kondisi aerob, karbohidrat dipecah melalui berbagai jalur metabolisme mulai dari glikolisis (The Embden-Meyernoff-Parnas (EMP) *pathway*), The Entner-doudoroff (ED) *pathway*, pentosa fosfat (PP) , dekarboksilasi oksidatif, siklus asam sitrat, dan fosforilasi oksidatif. Sedangkan pada kondisi anaerob, glukosa dipecah melalui jalur glikolisis yang memaksa piruvat dioksidasi menjadi laktat (Murray, et al., 2009).

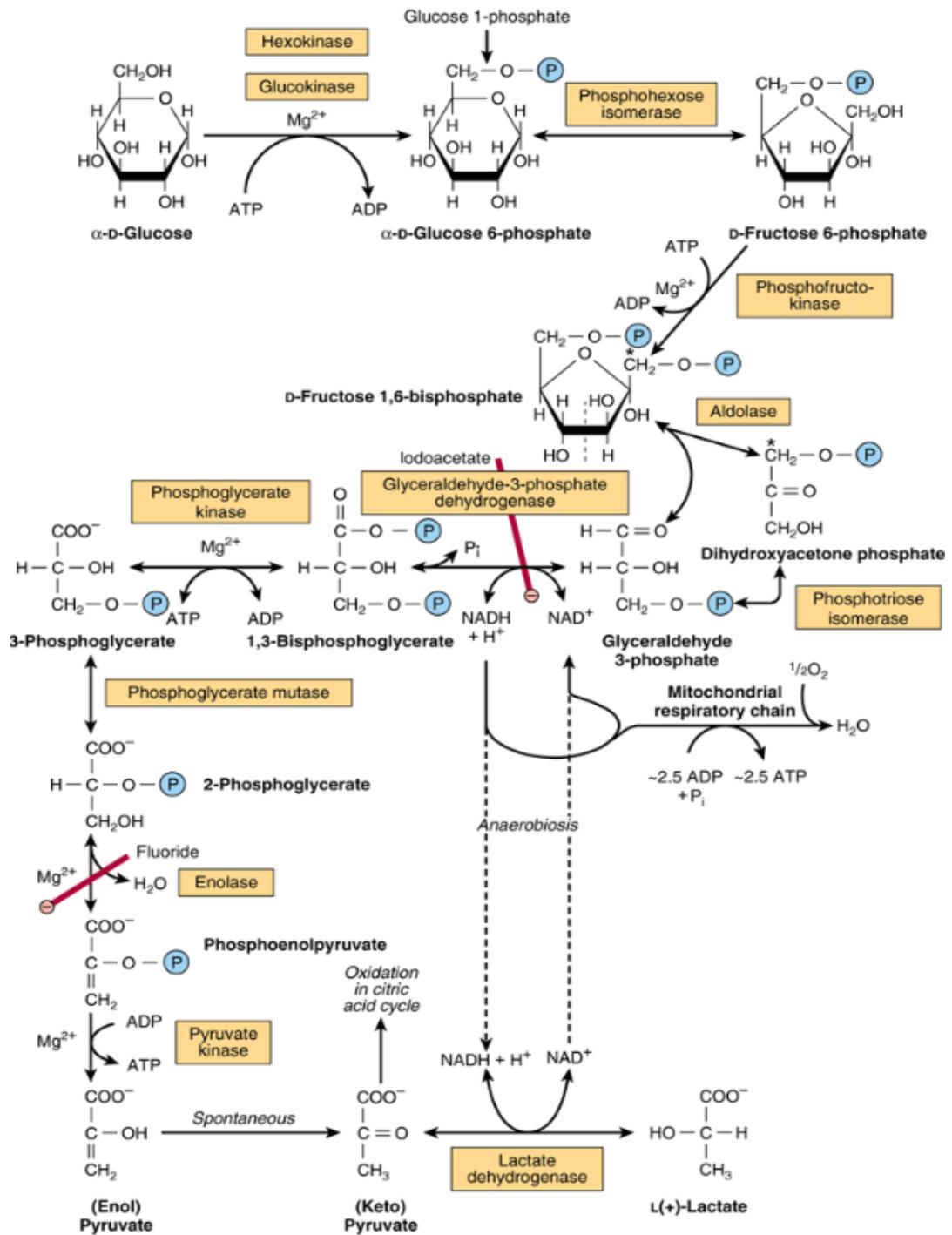
1). Kondisi aerob

Reaksi glikolisis merupakan jalur utama pemakaian glukosa yang terbagi menjadi 2 berdasarkan lingkungan sekitar, yakni; aerob dan anaerob. Pada keadaan aerob, glukosa mengalami fosforilasi menjadi glukosa 6-fosfat yang dikatalis oleh heksokinase dengan menggunakan ATP sebagai donor fosfat. Glukosa 6-fosfat diubah kembali menjadi fruktosa 6-fosfat oleh fosfoheksosa isomerase yang melibatkan suatu isomerase aldosa-ketosa. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim fosforuktokinase (fosforuktokinase-1) untuk membentuk fruktosa 1,6-bifosfat (*Sherman, et al., 1994*).

Fruktosa 1,6-bifosfat dipecah menjadi dua triosa fosfat, gliseraldehida 3-fosfat dan dihidroksiaseton fosfat oleh enzim aldolase. Gliseraldehida 3-fosfat dan dihidroksiaseton fosfat dapat saling terkonversi oleh enzim fosfotriosa isomerase. Glikolisis masih berlanjut dengan oksidasi gliseraldehida 3-fosfat menjadi 1,3-bisfosfoglisarat dengan bantuan enzim gliseraldehida 3-fosfat dehydrogenase. Dalam reaksi selanjutnya, 1,3-bisfosfoglisarat, fosfat dipindahkan ke ADP sehingga membentuk ATP (fosforilasi tingkat substrat) dan 3-fosfoglisarat. Karena untuk setiap molekul glukosa yang mengalami glikolisis dihasilkan dua molekul triosa fosfat dan

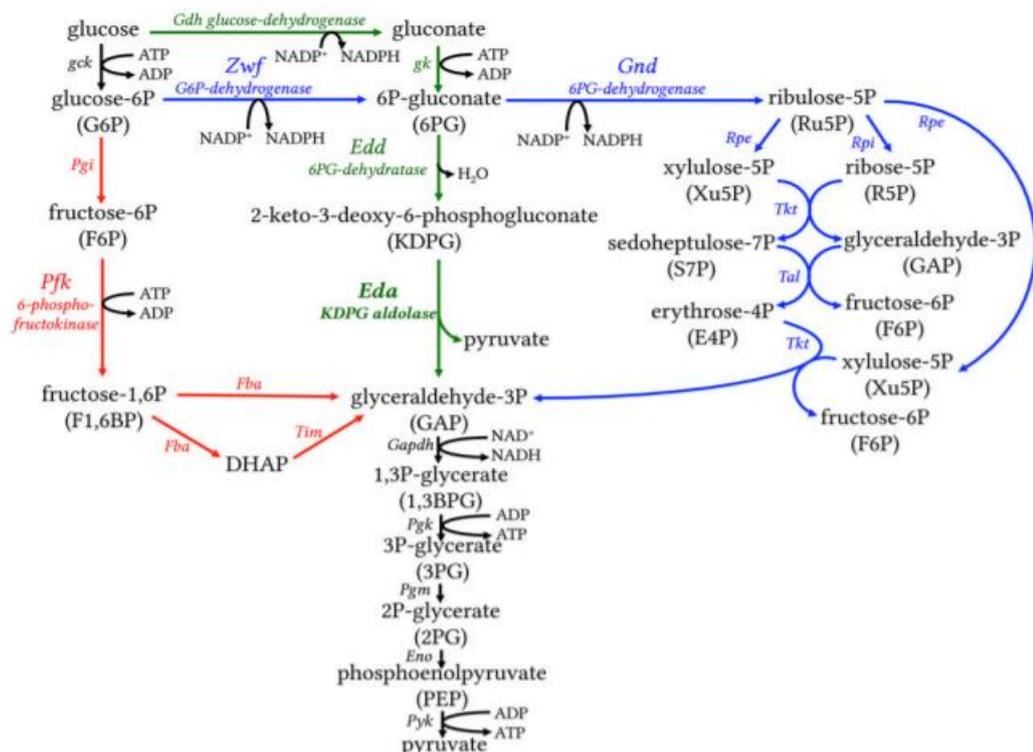
dihasilkan dua molekul ATP per molekul glukosa yang mengalami glikolisis (*Murray, et al., 2009*)

3-fosfoglisarat mengalami isomerisasi menjadi 2-fosfoglisarat oleh fosfoglisarat mutase. 2-fosfoglisarat diubah menjadi fosfoenol piruvat (PEP) dengan bantuan enzim enolase. Enolase dihambat oleh fluoride yang bergantung pada Mg^{2+} atau Mn^{2+} . Fosfat pada PEP dipindahkan ke ADP oleh *piruvat kinase* untuk membentuk dua molekul ATP per satu molekul glukosa yang dioksidasi. Reaksi piruvat kinase bersifat ireversibel dalam kondisi fisiologis yang disebabkan oleh enol-piruvat, merupakan produk langsung dari reaksi katalis-enzim Hasil akhir glikolisis aerob menghasilkan 2ATP, 2 piruvat dan 2 NADH yang terbentuk di sitosol. (*Murray, et al., 2009*).



Gambar 2. Jalur glikolisis yang memiliki produk akhir berupa energi ATP pada keadaan aerob sebesar 7 ATP dan pada keadaan anaerob sebesar 2 ATP (Murray, *et al.*, 2009).

Selain jalur glikolisis, bakteri prokariotik memiliki 2 jalur dalam pemanfaatan glukosa sebagai sumber energi, yaitu ; Entner-Doudoroff (ED) *pathway* dan pentosa fosfat (PP). Pada reaksi awal jalur glikolisis, glukosa-6-fosfat diubah menjadi fruktosa-6-fosfat dengan bantuan enzim 6-phosphofruktokinase, sedangkan pada jalur ED mengalami oksidasi NAD^+ menjadi 6-fosfoglukonat dengan bantuan enzim G6P-dehidrogenase. 6-fosfoglukonat selanjutnya diubah menjadi 2-keto-3-deoxy-6-fosfoglukonat (KDPG) oleh enzim 6-fosfoglukonat-dehidratase. Enzim KDPG aldolase kemudian berperan dalam mengubah KDPG menjadi piruvat dan gliseraldehida-3-fosfat (Xi, et al., 2016).



Gambar 3. Skema jalur metabolisme bakteri prokariotik yang terdiri dari; Jalur berwarna merah merupakan jalur glikolisis, warna hijau termasuk jalur *The Entner-doudoroff*, dan warna biru jalur pentosa fosfat (Xi, et al., 2016).

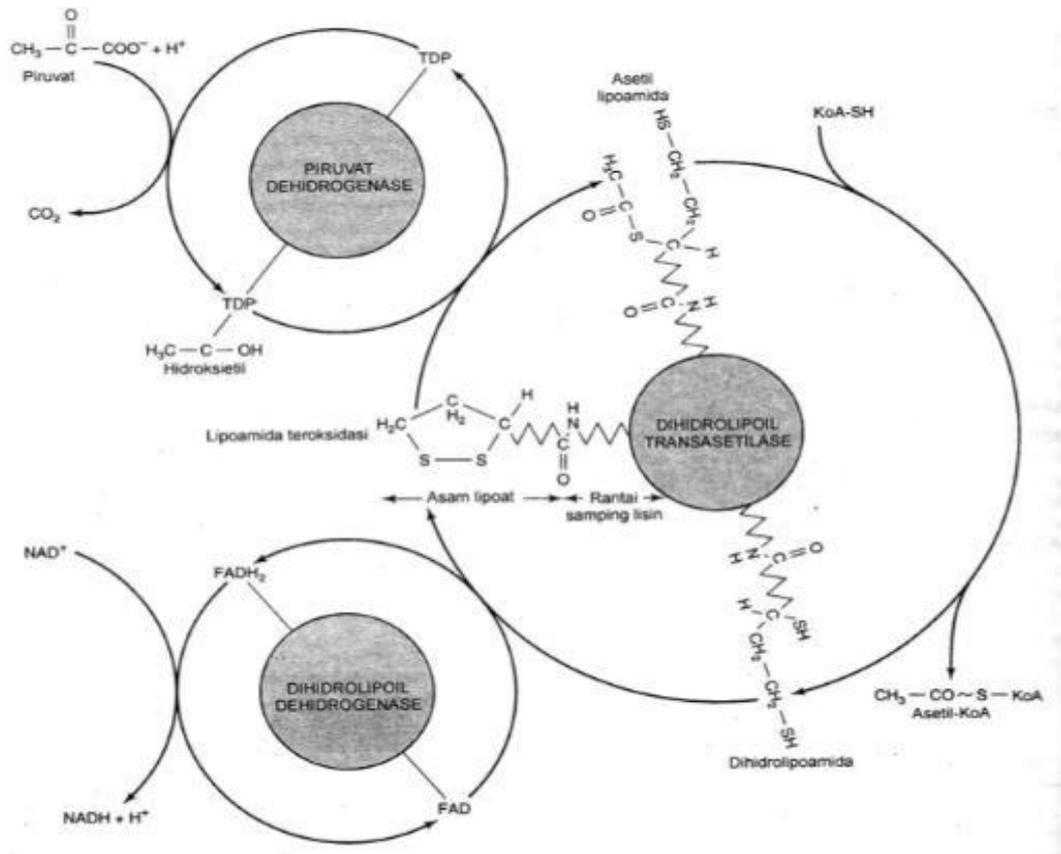
Pada jalur pentosa fosfat atau hexosa monofosfat adalah salah satu jalur pemanfaatan glukosa sebagai sumber energi menjadi NADH dan ribosa 5-fosfat. Perbedaan terhadap 2 jalur sebelumnya, jalur pentosa fosfat diawali dengan glukosa-6-fosfat teroksidasi NAD^+ menjadi 6-fosfoglukonat dengan bantuan enzim G6P-dehidrogenase. 6-fosfoglukonat mengalami dehidrogenase menjadi ribulosa 5-fosfat. Ribulosa 5-fosfat yang memasuki jalur non-oksidatif dapat dikonversikan menjadi ribosa 5-fosfat oleh ribosa 5-fosfat isomerase (RPI) atau ke xilulosa 5-fosfat oleh ribulosa 5-fosfat epimerase (RPE). Reaksi dari RPI dan RPE dibutuhkan dalam konversi glikolitik dari intermediat gliseraldehid 3-fosfat dan fruktosa 6-fosfat dengan cara perombakan gula monofosfat. Reaksi tersebut dikatalis oleh dua enzim, yaitu; transketolase (TKL) dan transaldolase (TAL) (*Stincone, et al., 2016*).

Transketolase (TKL) menggunakan donor ketosa (xilulosa 5-fosfat) dan aldosa akseptor (ribose 5-fosfat atau eritrosa 4-fosfat) untuk membentuk gliseraldehid 3-fosfat dan sedoheptulosa 7-fosfat. Pada reaksi enzim transaldolase (TAL) memiliki substrat donor berupa fruktosa 6-fosfat dan sedoheptulosa 7-fosfat dan substrat akseptor berupa gliseraldehid 3-fosfat dan eritrosa 4-fosfat. Hubungan interaksi metabolisme intermediat ini dengan glikolisis (fruktosa 6-fosfat

dan gliseraldehid 3-fosfat), TAL dan TKL bertindak sebagai jembatan penghubung antara jalur glikolisis dan pentose fosfat (Samland & Sprenger, 2009). Jalur metabolisme pada tahapan selanjutnya menghubungkan glikolisis, ED, PP dan siklus asam sitrat yang disebut dekarboksilasi oksidatif. Piruvat mengalami oksidatif menjadi asetil KoA oleh suatu kompleks enzim yang terdapat didalam sitoplasma (Murray, et al., 2009).

Reaksi dekarboksilasi oksidatif dimulai dengan adanya *thiamine diphosphate* (TDP), piruvat akan didekarboksilasi menjadi hidroksietil TDP terikat oleh komponen kompleks enzim piruvat dehidrogenase. Produk sisa yang dihasilkan adalah CO₂. Hidroksietil TDP kemudian bereaksi dengan lipoamida teroksidasi, yakni gugus prostetik pada dihidrolipoil transasetilase untuk membentuk asetil lipoamida. Tiamin merupakan faktor penting dalam metabolisme glukosa, apabila terjadi kekurangan maka dapat mengakibatkan asidosis laktat dan piruvat yang signifikan. Asetil lipoamida bereaksi dengan koenzim A untuk membentuk asetil-KoA dan lipoamida tereduksi. Lipoamida tereduksi sempurna jika direoksidasi oleh suatu flavoprotein, yaitu *dihidrolipoil dehydrogenase* yang mengandung FAD. Flavoprotein tereduksi dan mengalami oksidasi oleh NAD⁺, yang memindahkan ekuivalen pereduksi ke rantai respiratorik (Murray, et al., 2009). Reaksi keseluruhan

sebagai berikut : $\text{Piruvat} + \text{NAD}^+ + \text{KoA} \rightarrow \text{Asetil-KoA} + \text{NADH} + \text{H}^+ + \text{CO}_2$

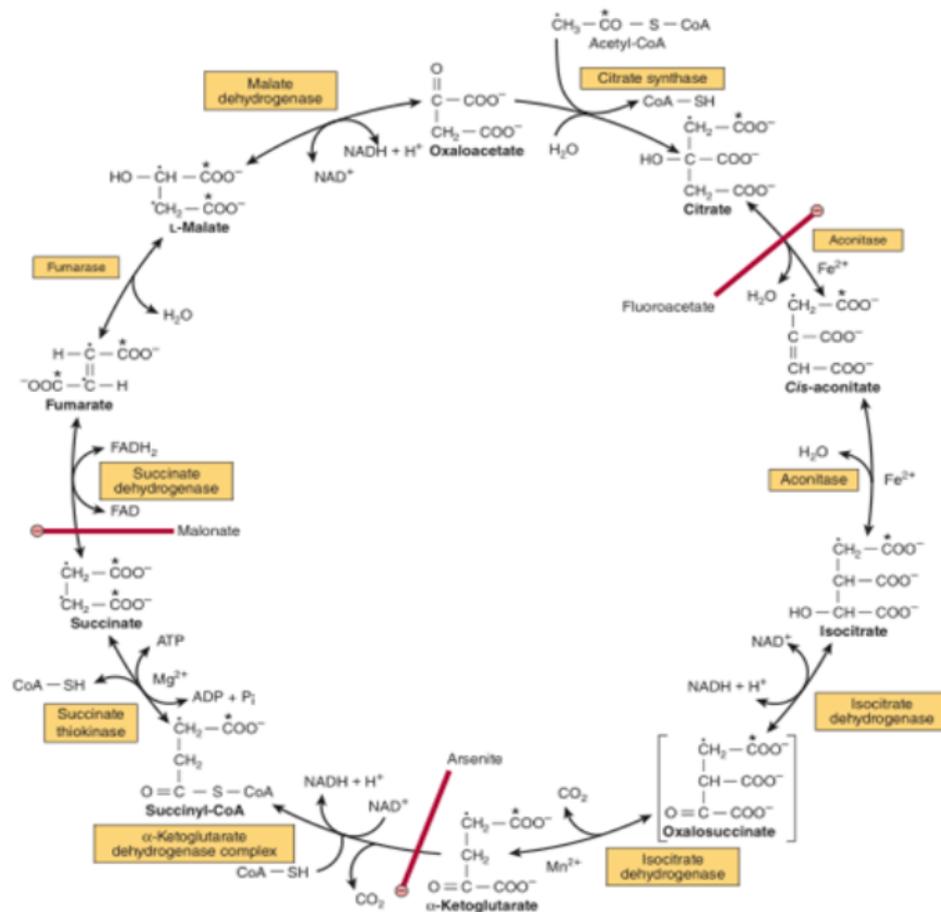


Gambar 4. Jalur dekarboksilasi oksidatif piruvat oleh kompleks piruvat dehidrogenase. Asetil lipoamida bereaksi dengan koenzim A untuk membentuk asetil-KoA dan lipoamida tereduksi (Murray, et al., 2009).

Siklus asam sitrat memiliki sifat jalur amfibolik yaitu jalur bersama terakhir untuk oksidasi protein, lipid, dan karbohidrat. Reaksi awal siklus asam sitrat diawali dengan reaksi antar asetil-KoA dan oksaloasetat untuk membentuk sitrat yang dikatalis oleh *sitrat sintase* yang membentuk suatu ikatan karbon. Kemudian, sitrat mengalami isomerisasi menjadi

isositrat oleh enzim *akonitase*. Reaksi ini terjadi dalam dua tahap, yaitu; dehidrasi menjadi cis-akonitat dan rehidrasi menjadi isositrat (*Murray, et al., 2009*). Isositrat mengalami dehidrogenasi yang dikatalis oleh isositrat dehidrogenase untuk membentuk oksalosuksinat dan mengalami dekarboksilasi menjadi alpha-ketoglutarat (membutuhkan Mg^{2+} atau Mn^{2+}). Alpha-ketoglutarat mengalami dekarboksilasi oksidatif sehingga menjadi suksinil KoA. Selanjutnya, suksinil KoA diubah menjadi suksinat oleh enzim suksinat tiokinase (suksinil-KoA sintase). Suksinat mengalami dehidrogenasi yang membentuk menjadi fumarat dikatalis oleh suksinat dehidrogenase yang terikat pada permukaan dalam membran mitokondria. Fumarase (fumarate hidratase) mengatalis penambahan air pada ikatan rangkap fumarat sehingga menghasilkan malat. Malat diubah kembali menjadi produk oksaloasetat oleh malat dehidrogenase, suatu reaksi yang memerlukan NAD^{+} (*Murray, et al., 2009*).

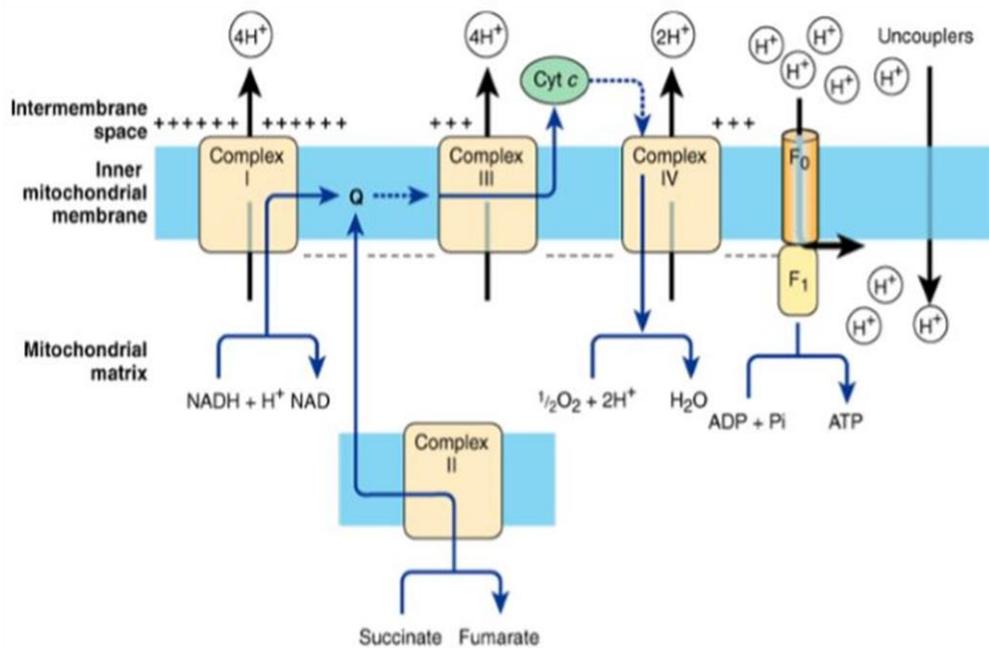
Rantai respiratorik merupakan bagian dari metabolisme



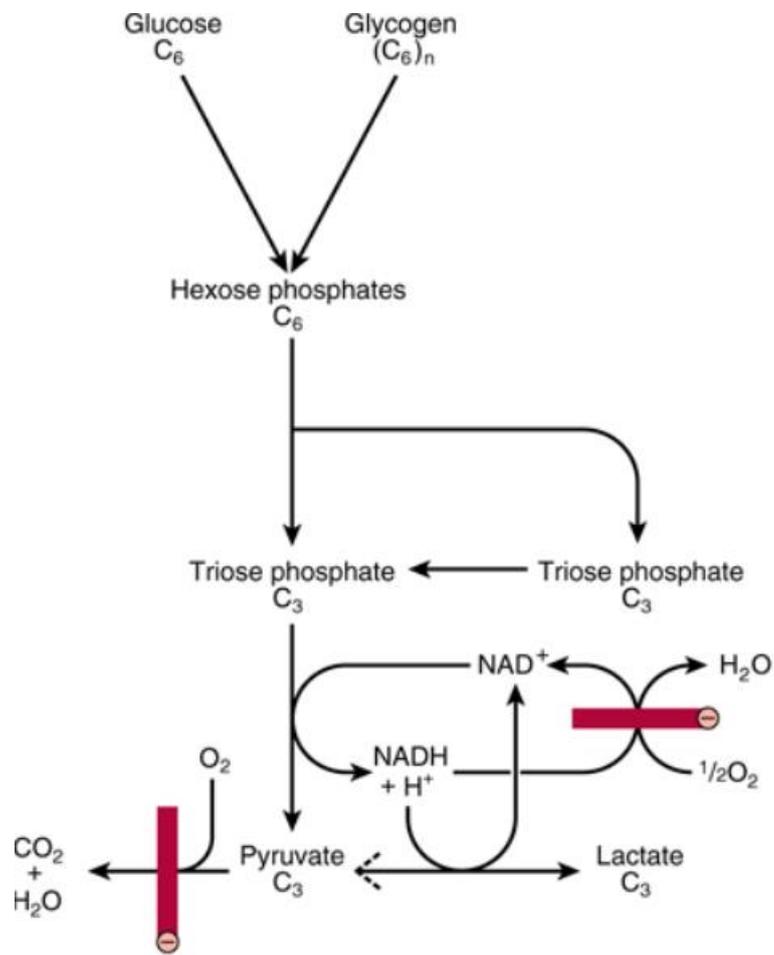
Gambar 5. Siklus asam sitrat yang bersifat amfibolik, merupakan persimpangan berbagai sumber energi mulai dari karbohidrat, protein, lipid (Murray, et al., 2009)

energi yang melanjutkan siklus asam sitrat. Reaksi ini terjadi didalam mitokondria yang mengumpulkan dan mengangkut ekuivalen pereduksi, serta mengarahkan enzim-enzim tersebut menuju reaksi akhir oksigen. Hasil akhir dari reaksi ini menghasilkan air dan komponen fosforilasi oksidatif, yaitu proses penyerapan energi bebas yang dihasilkan sebagai fosfat berenergi tinggi

Aliran elektron melalui rantai respiratorik menghasilkan ATP melalui proses fosforilasi oksidatif. Teori kemiosmotik yang dikemukakan oleh Peter Mitchel pada tahun 1961 bahwa kedua proses ini berkopel dengan gradien proton yang melewati membran dalam mitokondria sehingga daya gerak proton yang ditimbulkan oleh perbedaan potensial elektrokimia memicu proses pembentukan ATP.



Gambar 6. Teori kemiosmotik tentang fosforilasi oksidatif (Murray, et al., 2009).



Gambar 7. Ringkasan glikolisis anaerob (Rodwell, et al., 2018)

2) Kondisi anaerob

Pada kondisi anaerob, NADH tidak dapat direoksidasi melalui rantai respiratorik menjadi oksigen. Piruvat direduksi oleh NADH menjadi laktat yang dikatalis oleh *laktat dehydrogenase*. Kemudian, terdapat berbagai isoenzim *laktat dehydrogenase* spesifik jaringan yang penting secara klinis. Reoksidasi NADH melalui pembentukan laktat memungkinkan glikolisis berlangsung kembali tanpa adanya oksigen dengan menghasilkan suatu produk

NAD⁺ untuk siklus berikutnya dari reaksi yang dikatalis oleh gliseraldehida 3-fosfat dehydrogenase (Murray, et al., 2009). Meskipun glikolisis dapat tetap berlanjut dalam kondisi anaerob, pengorbanan tetap diperlukan karena proses ini membatasi jumlah ATP yang dibentuk per mol glukosa yang teroksidasi sehingga jauh lebih banyak glukosa yang dimetabolisme dalam kondisi aerob (Rodwell, et al., 2018).

4. Propolis

a. Pengertian

Propolis telah dimanfaatkan sejak berabad-abad yang lalu oleh bangsa Mesir dan Yunani kuno sebagai media pengobatan. Propolis berasal dari Bahasa Yunani “*pro*” yang berarti pertahanan dan “*polis*” berarti kota, sehingga memiliki arti pertahanan kota (Parolia, et al., 2010). Propolis merupakan produk lebah yang memiliki kandungan biologis berspektrum luas. Propolis digunakan oleh lebah sebagai pertahanan untuk melindungi sarang, menghaluskan permukaan dinding sarang, menjaga kelembapan dan menjaga suhu di dalam sarang sepanjang tahun (Huang, et al., 2014). Propolis salah satu senyawa organik non polar yang ada di alam, memiliki tekstur berbahan keras dan rapuh akan tetapi ketika dipanaskan menjadi lembut, lentur, kenyal dan lengket. Propolis memiliki aroma khas yang menyenangkan dan variasi warna mulai dari kuning, hijau, merah, hingga coklat tua yang didasarkan oleh sumber dan usia propolis (Wagh, 2013). Propolis

secara luas telah banyak dimanfaatkan untuk keperluan kesehatan, seperti penyembuhan luka dan bisul, mencegah dan mengobati flu, rheumatism, keselo, penyakit jantung, dan karies gigi. Propolis memiliki berbagai macam sifat biologis seperti anti-inflamasi, aktivitas anti-HIV, antioksidan, antitumor, antiulser, dan antimikroba (Hu, et al., 2005). Pemanfaatan propolis dalam bidang kedokteran modern telah menarik perhatian terhadap kandungan didalamnya sehingga banyak laporan penelitian melaporkan efek yang diamati dari komposisi kompleks propolis (Amoros, et al., 1992).

b. Kandungan

Propolis merupakan senyawa campuran kompleks yang bersumber dari lebah dan tumbuhan. Secara umum, propolis terdiri dari 50% resin, 30% lilin, 10% minyak esensial, 5% polen, dan 5% dari berbagai senyawa organik (Park, et al., 2002). Terdapat lebih dari 300 komponen diidentifikasi dari sampel yang berbeda dan beberapa masih dalam tahap karakterisasi kimia dari jenis propolis yang baru (Bankova, et al., 2000). Proporsi komponen dari propolis tergantung berdasarkan letak geografis dan waktu pengumpulannya.

Karakteristik komponen propolis di daerah beriklim sedang (*temperate climate*) memiliki flavonoid tanpa substituent cincin-B, seperti *chrysin*, *galangin*, *pinocembrin*, *pinobanksin*. *Caffeic acid phenethyl ester* (CAPE) adalah komponen utama propolis dalam iklim

sedang dengan aktivitas biologis luas, termasuk menghambat proliferasi sel dan induksi pemberhentian siklus sel dan apoptosis. Pada daerah tropis, terutama propolis hijau brasil komponen kimianya didominasi oleh *prenylated phenylpropanoids* dan diterpens. Sedangkan, propolis di daerah pasifik, *geranyl flavanones* merupakan karakteristik senyawa yang ditemukan dalam propolis wilayah afrika (*Fernandes-Silva, et al., 2013*). Propolis mengandung berbagai macam senyawa kimia seperti, flavonoid, terpenoid, hidrokarbon, gula, dan elemen mineral lainnya.

1) Flavonoid

Flavonoid merupakan komponen utama dari propolis, karena kontribusi besar dalam aktivitas farmakologis. Flavonoid memiliki spektrum biologis yang luas, seperti antibakteri, antiviral, dan anti-inflamasi. Menurut struktur kimia, flavonoid diklasifikasi menjadi *flavones, flavonols, flavanones, flavanonols, chalcones, dihydrochalcones, isoflavones, isodihydroflavones, flavans, isoflavans, dan neoflavonoids*

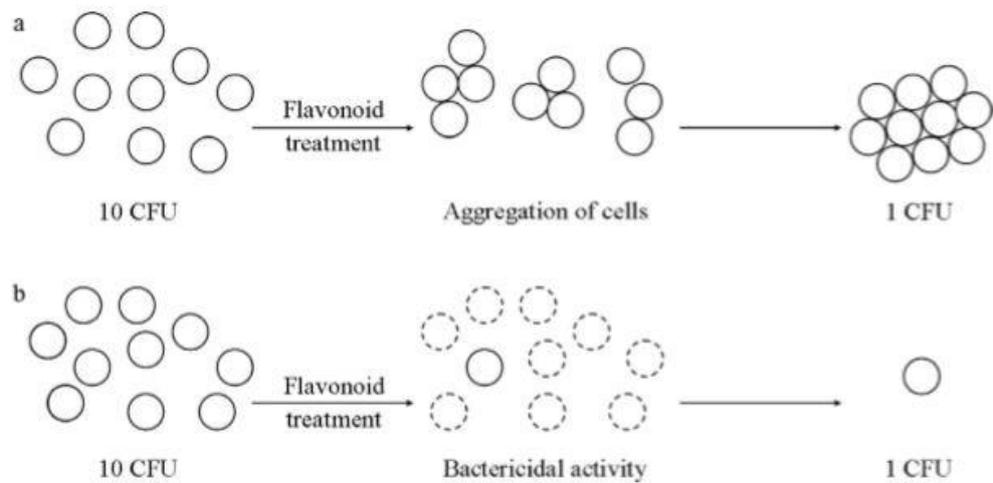
TABLE 1: Structure of flavonoids.

Group of flavanoid	Structure backbone	Examples		
Flavones				
Flavonols				
Flavanones				
Flavanonol				
Isoflavones				
Flavan-3-ols				

Gambar 8. Struktur senyawa flavonoid (Kumar & Pandey , 2013

Mekanisme kinerja antibakteri dari flavonoid terbagi menjadi 3 cara, yaitu: merusak membran sitoplasma dengan cara perforasi atau mereduksi fluiditas membran, menghambat kinerja enzim *topoisomerase* sehingga berdampak pada sintesis asam nukleat, dan menghambat metabolisme energi (Haraguchi, et al., 1998). Pada penelitian dengan rentang waktu 2005-2010, senyawa

flavonol, *flavan-3-ol* dan *flavolan* memiliki kemampuan merusak membran sitoplasma dengan menghasilkan hidrogen peroksida. Selain itu, ketiga senyawa tersebut dapat menghambat sintesis *adenosine triphosphate* (ATP) sebagai sumber energi (Cushine & Lamb, 2011).



Gambar 9. Mekanisme flavonoid dalam mereduksi jumlah *colony forming unit* (CFU) bakteri dan konsentrasi minimum bakterisidal (Cushine & Lamb, 2011).

Flavonoid dapat mempengaruhi fungsi sel sel imun tubuh dan sel sel inflamasi. Beberapa senyawa flavonoid, seperti: *hesperidin*, *apigenin*, *luteolin*, dan *quercetin* memiliki kemampuan antiinflamasi dan efek analgesik. Flavonoid dapat mempengaruhi kinerja enzim terutama dalam proses inflamasi, seperti *tyrosin* dan *serine-threonine* protein kinase. Flavonoid juga dapat menghambat produksi prostaglandin, yang berfungsi sebagai sinyal kuat proinflamasi (Kumar & Pandey , 2013).

2) Terpenoid

Terpenoid memiliki karakteristik bau yang khas dan berkontribusi dalam efek farmakologis meskipun volatile hanya 10% dari konstituen propolis. Terpenoid merupakan senyawa utama diantara senyawa volatile yang memiliki pengaruh sebagai antioksidan, antimikroba dan berbagai aktivitas biologis lainnya (*Huang, et al., 2014*).

3) Gula

Asal usul gula dalam propolis masih belum terpecahkan, Nektar dan madu dipercaya merupakan sumber dari glukosa, fruktosa, dan sukrosa. Selain itu, gula dapat berasal dari glikosida flavonoid yang terhidrolisis dalam propolis (Crane, E., 1988).

4) Hidrokarbon

Hidrokarbon adalah komponen dasar lainnya dari propolis. Dalam beberapa tahun terakhir senyawa alkana, alkena, alkadiena, diester, aromatic ester, asam lemak dan steroid telah diidentifikasi dalam banyak jenis propolis seperti propolis Brasil, propolis Mesir, dan propolis Anatolia. Perbedaan komposisi antara lilin propolis Brasil dan lilin sisir yang diproduksi pada koloni yang sama, menunjukkan tidak ada perbedaan yang ditemukan. Hasil ini tidak hanya menunjukkan bahwa lilin propolis disekresikan

dari lebah, tetapi juga mengindikasikan kandungan lilin propolis dan lilin sisir tergantung pada faktor genetik lebah (Negri,G.,1998).

5. Ekstraksi

a. Maserasi

Maserasi merupakan teknik ekstraksi pelarut dilakukan dengan cara dingin. Teknik ekstraksi dilakukan dengan beberapa kali pengadukan dan pengocokan pada suhu ruang. Keuntungan dari menggunakan teknik maserasi adalah metode yang relatif mudah,tidak perlu pemanasan sehingga kecil kemungkinan untuk merusak bahan alam, dan pemisahan bahan alam dalam sampel berdasarkan kelarutan dan polaritas relatif mudah. Akan tetapi, pengerjaan metode maserasi yang lama berdampak pada banyaknya senyawa yang terekstraksi (Azwanida, 2015).

B. Landasan Teori

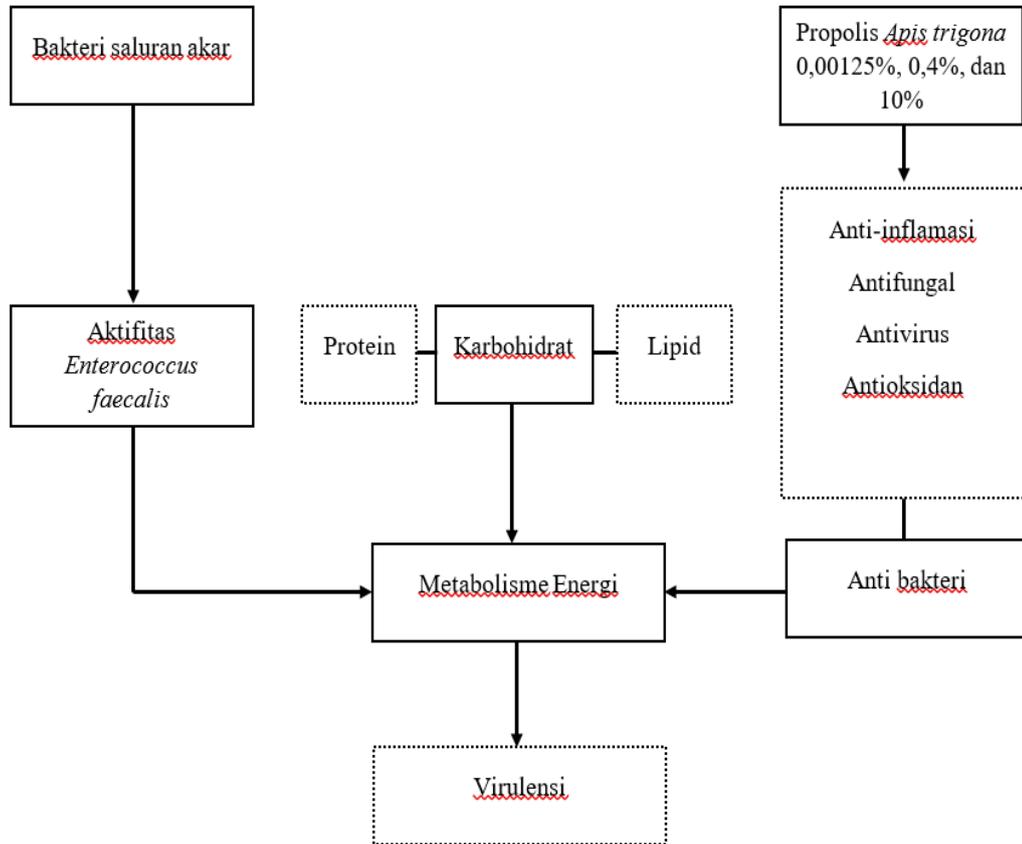
Kegagalan perawatan endodontik disebabkan oleh beberapa faktor yang paling sering terjadi, yaitu: faktor mekanis, faktor kimiawi, dan faktor bakteri. Bakteri merupakan salah satu faktor penyebab kegagalan perawatan endodontik karena kemampuannya dalam persistens terhadap bahan medikamen dan faktor faktor virulensinya. *Enterococcus faecalis* merupakan bakteri fakultatif anaerob, kokus, gram positif yang terdiri rantai tunggal atau berpasangan. *Enterococcus faecalis* diketahui merupakan salah satu bakteri yang sering menyebabkan kegagalan perawatan endodontik. Bakteri ini dapat

dalam bertahan hidup pasca perawatan endodontik karena kemampuannya dapat beradaptasi dilingkungan pH alkali ekstrem (9,6), NaCl, deterjen, etanol, dan suhu ekstrem hingga 60°C selama 30 menit serta resisten terhadap beberapa antibiotik dan bahan medikamen. *Enterococcus faecalis* memiliki faktor faktor virulen yang menghasilkan perubahan patogen baik secara langsung melalui media toksin atau tidak langsung melalui media toksin sehingga menimbulkan gejala klinis pasca perawatan. Virulensi bakteri ini ditunjang oleh aktifitas metabolisme yang didapatkan dari berbagai sumber energi, seperti karbohidrat, gliserol, laktat, malat, sitrat, agmatine, berbagai asam alfa-keto dan protein. Karbohidrat merupakan salah satu sumber energi dari hasil metabolisme *Enterococcus faecalis*. Perubahan pH lingkungan disaluran akar merupakan hasil dari fermentasi karbohidrat.

Propolis merupakan senyawa campuran kompleks yang bersumber dari lebah dan tumbuhan. Secara umum, propolis terdiri dari 50% resin, 30% lilin, 10% minyak esensial, 5% polen, dan 5% dari berbagai senyawa organik. Propolis secara luas telah banyak dimanfaatkan untuk keperluan kesehatan, seperti penyembuhan luka dan bisul, mencegah dan mengobati flu, rheumatism, keselo, penyakit jantung, dan karies gigi. Propolis memiliki berbagai macam sifat biologis seperti anti-inflamasi, aktivitas anti-HIV, antioksidan, antitumor, antiulser, dan antimikroba. Propolis mengandung berbagai macam senyawa kimia seperti, flavonoid, terpenoid, fenol, hidrokarbon, gula, ester dan elemen mineral lainnya. Flavonoid merupakan salah satu komponen utama propolis karena berkontribusi besar dalam efek farmakologis. Flavonoid memiliki

spektrum sifat biologis yang luas, seperti antibakteri, antioksidan, anti-inflamasi, dan antiviral. Aktivitas flavonoid pada propolis sebagai antibakteri adalah dengan cara merusak membran sitoplasma, menghambat sintesis asam nukleat, menghambat metabolisme energi dalam pembentukan ATP, mengganggu adhesi mikroba, dan menonaktifkan transport energi pada selubung sel. Sifat antibakteri yang dimiliki pada propolis diharapkan dapat mempengaruhi virulensi bakteri patogen yang menyebabkan kegagalan perawatan endodontik salah satunya adalah *Enterococcus faecalis*.

C. Kerangka Konsep



Keterangan :

Variabel diteliti : _____

Variabel tidak diteliti : - - - - -

D. Hipotesis

Berdasarkan yang telah diutarakan dilandaskan teori didapatkan hipotesis bahwa ekstrak etanol propolis (EEP) lebah *Apis Trigona* dengan berbagai konsentration memiliki efek terhadap aktivitas metabolisme karbohidrat *Enterococcus faecalis*.