

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Kegagalan Perawatan Endodontik

a. Pengertian

Perawatan endodontik dikatakan gagal secara klinis apabila gigi yang telah dirawat perawatan endodontik muncul tanda (misalnya pembengkakan) dan gejala berupa nyeri spontan dan perasaan tidak nyaman ketika menggigit atau mengunyah. Keadaan ini disertai dengan adanya respon abnormal dari jaringan lunak saat pemeriksaan perkusi pada gigi yang telah dilakukan perawatan endodontik (Chaurasiya, 2016). Selain itu, kegagalan endodontik dapat dilihat dari pemeriksaan radiologis yakni ketika ukuran lesi tetap sama secara radiografi atau menjadi berkurang ukurannya setelah perawatan (menunjukkan penyembuhannya kurang lengkap) dan ketika lesi periapikal muncul setelah dilakukan perawatan endodontik atau bertambah besar ukuran lesinya. Sedangkan perawatan saluran akar dikatakan berhasil jika gigi yang dirawat saluran akar tidak menunjukkan gejala simptomatis dan fungsional, respon yang normal pada jaringan lunak saat pemeriksaan perkusi, dan pada pemeriksaan radiografi masih terdapat lamina dura yang normal (Daokar, 2013).

Beberapa faktor penyebab kegagalan endodontik antara lain adalah persistensi bakteri pada saluran akar, obturasi saluran akar yang tidak hermetis, pengisian bahan yang terlalu berlebih, pembersihan saluran akar yang kurang memadai (baik saluran utama maupun saluran aksesori), komplikasi instrumentasi seperti perforasi apikal, dan fraktur instrument pada saluran akar (Tabassum, 2016). Namun secara garis besar penyebab kegagalan perawatan endodontik terbagi menjadi tiga faktor, yakni karena faktor mekanis, kimiawi, dan mikrobial. Faktor Mekanis bisa berupa ekstrusi debris ke apikal pada saat preparasi saluran akar yang tekniknya kurang tepat dan over instrumentasi yang dapat menyebabkan inflamasi pada jaringan periradikuler. Faktor Kimiawi berupa bahan irigasi, bahan medikamen, bahan pengisi saluran akar dan zat yang terkandung dalam komposisinya, beberapa dapat bersifat toksik yang menyebabkan iritasi kimia dan rasa sakit pasca perawatan jika mengenai jaringan periradikular. Salah satu contohnya adalah formaldehid. (Egle, 2014). Pada faktor mikrobial paling banyak disebabkan oleh bakteri. Bakteri yang berada di daerah anatomis tertentu dari saluran akar seperti isthmus, apikal konstriksi, delta apikal dan tubulus dentinalis yang mungkin tertinggal, tidak tersentuh, dan tidak terpengaruh oleh prosedur desinfeksi saluran akar. Beberapa Bakteri juga dapat tetap hidup dengan memanfaatkan nutrisi dari sisa-sisa jaringan. Pengisian saluran akar yang tidak hermetis memungkinkan terjadi rembesan cairan jaringan dan menyediakan substrat untuk pertumbuhan bakteri. Bakteri yang dapat

mencapai daerah periradikuler akan menyebabkan peradangan dan rasa nyeri pada daerah periradikuler (Sreevidhya, 2015).

2. *Enterococcus faecalis*

a. Definisi dan Karakteristik

Enterococcus faecalis adalah bakteri gram positif berbentuk kokus (bulat) tunggal, berpasangan, atau membentuk rantai pendek yang bersifat fakultatif anaerob. Bakteri ini banyak di temukan pada intestinal manusia. Selain itu mereka juga di temukan pada saluran genital wanita dan rongga mulut manusia (Stuart, 2006). *Enterococcus faecalis* dapat tumbuh pada lingkungan dengan suhu 5-50° C dan dapat bertahan hidup pada suhu hingga 60 ° C selama 30 menit. Bakteri ini dapat tumbuh pada pH 4,6 hingga 9,9 dan pH optimal untuk bakteri ini dapat tumbuh dengan baik adalah 7,5. Selain itu *Enterococcus faecalis* juga dapat mentolerir dan tumbuh di pada lingkungan dengan adanya garam empedu 40%. Bakteri ini juga dapat bertahan pada NaCl 6,5% dan memiliki homeostasis kation yang berkontribusi untuk resistensi bakteri tersebut terhadap lingkungan garam, pH alkali, kadar logam yang tinggi dan kekeringan (Fisher, 2009). Bakteri ini melakukan katabolisme berbagai macam sumber energi yang meliputi karbohidrat, gliserol, laktat, malat, sitrat, arginin, agmatin dan berbagai asam keto (Stuart, 2006).

b. Klasifikasi

Pada awal mulanya pada tahun 1930, *Enterococcus faecalis* diklasifikasikan dalam genus *Streptococcus* grup D oleh Lancefield dan kemudian pada tahun 1984, *Enterococci* diklasifikasikan dalam genusnya sendiri yakni *Enterococcus*. Berdasarkan tingkatan taksonominya, *Enterococcus faecalis* diklasifikasikan sebagai berikut (Schleifer, 1984) :

Kingdom : *Bacteria*
 Filum : *Firmicutes*
 Kelas : *Bacilli*
 Ordo : *Lactobacilles*
 Family : *Enterococcaceae*
 Genus : *Enteroccus*
 Spesies : *Enterococcus faecalis*

Untuk saat ini terdapat 23 spesies *Enterococcus* yang terbagi menjadi lima kelompok berdasarkan interaksi mereka dengan manitol, sorbose, dan arginin. *Enterococcus faecalis* termasuk dalam kelompok yang sama dengan *Enterococcus faecium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus mundtii*, dan *Enterococcus gallinarum*. Kelima spesies ini dapat memproduksi asam pada *mannitol broth* dan hidrolisis arginin, namun mereka tidak memproduksi asam dalam *sorbose broth* (Stuart, 2006).

| Grup | | Spesies |
|--------|---|------------------|
| Grup I | (+) Pembentukan asam pada <i>mannitol broth</i> | <i>E. avium</i> |
| | (-) Pembentukan asam pada <i>sorbose broth</i> | <i>E. gilvus</i> |

| | | |
|----------|---|--|
| | (-) Hidrolisis Arginin | <i>E. malodoratus</i> <i>E. pallens</i> <i>E. pseudoavium</i> <i>E. raffinosus</i> <i>E. saccharolyticus</i> |
| Grup II | (+) Pembentukan asam pada <i>mannitol broth</i> (-) Pembentukan asam pada <i>sorbose broth</i> (+) Hidrolisis Arginin | <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. mundtii</i> <i>Lactococcus sp.</i> |
| Grup III | (-) Pembentukan asam pada <i>mannitol broth</i> (-) Pembentukan asam pada <i>sorbose broth</i> (+) Hidrolisis Arginin | <i>E. dispar</i> <i>E. durans</i> <i>E. hirae</i> <i>E. porcinus</i> <i>E. ratti</i> |
| Grup IV | (-) Pembentukan asam pada <i>mannitol broth</i> (-) Pembentukan asam pada <i>sorbose broth</i> (-) Hidrolisis Arginin | <i>E. asini</i> <i>E. cecorum</i> <i>E. sulfureus</i> |
| Grup V | (+) Pembentukan asam pada <i>mannitol broth</i> (-) Pembentukan asam pada <i>sorbose broth</i> (-) Hidrolisis Arginin | <i>E. columbae</i> <i>Vagococcus sp.</i> |

Gambar 1 : Kategorisasi spesies *Enterococcus* berdasarkan karakteristik fenotipnya. (Stuart, 2006).

c. Patologi dan Virulensi

Enterococcus faecalis adalah bakteri patogen yang berperan dalam infeksi nosokomial di rumah sakit. Bakteri ini bertanggung jawab dalam berbagai macam infeksi seperti infeksi saat pembedahan, infeksi saluran kemih, infeksi visceral, bakterimia, dan endokarditis. Beberapa karakteristik yang membuatnya menjadi agen ideal untuk infeksi nosokomial antara lain karena ketahanannya terhadap suhu yang tinggi,

pengeringan, beberapa bahan kimia, dan kemampuannya untuk bertahan hidup di berbagai permukaan pada rumah sakit (Portela, 2014). Selain itu bakteri ini juga berperan dalam infeksi endodontik. *Enterococcus faecalis* sedikit ditemukan dalam kasus infeksi primer endodontik, tetapi bakteri ini lebih sering ditemukan dalam kasus-kasus kegagalan perawatan endodontik (infeksi sekunder). *Enterococcus faecalis* adalah yang paling banyak berperan dalam infeksi rongga mulut termasuk periodontitis marginalis, infeksi saluran akar, dan abses periradikuler (Sreevidhya, 2015).

Beberapa faktor virulensi yang dimiliki oleh *Enterococcus faecalis* antara lain *Enterococcal Surface Protein* (Esp), *cytolysin* (CylA), *Aggregation Substance* (AS), protein pengikat kolagen (Ace), dan *gelatinase* (GelE). Faktor-faktor ini berfungsi untuk perlekatan, kolonisasi, respon penghindaran imun host, produksi ekstraseluler enzim, patogenisitas, dan keparahan infeksi yang disebabkan oleh *Enterococcus faecalis* (Heidari, 2017). Penjelasan faktor tersebut adalah sebagai berikut:

1) *Aggregation Substance* (AS)

Aggregation Substance merupakan protein permukaan yang di induksi oleh *pheromone* bakteri *Enterococcus faecalis* yang terlibat dalam aggregasi bakteri *Enterococcus* karena fungsinya sebagai zat pengikat antar bakteri *Enterococcus* atau *Enterococcal Binding Substance* (Madsen, 2017).

2) *Cytolysin*

Toksik yang di akibatkan oleh *cytolysin* (contohnya *hemolysin*) dapat menyebabkan kerusakan pada membran sel target oleh tiga mekanisme yang berbeda antara lain; dengan degradasi lipid pada membran sel target secara enzimatik, melarutkan membran melalui aksi detergen (*surfactant*), atau pembentukan pori pada membran (Furumura, 2006).

3) *Gelatinase*

Gelatinase merupakan *metalloprotease* ekstraseluler yang disekresikan oleh *Enterococcus faecalis* yang dapat menghidrolisis gelatin, kolagen, dan kasein, yang terlibat dalam faktor virulensi yang dimiliki bakteri ini. Kemampuan dari enzim ini dalam menghidrolisis kolagen dan peptida bioaktif tertentu menunjukkan keterlibatannya dalam inisiasi dan propagasi dari proses inflamasi yang melibatkan *Enterococcus faecalis* (Furumura, 2006).

4) *Enterococcal surface protein*

Adalah protein pengikat kolagen yang berfungsi sebagai perlekatan dinding sel bakteri terhadap kolagen pada host sehingga bakteri *Enterococcus faecalis* dapat melekat pada kolagen host (Madsen, 2017). *Enterococcal surface protein* ini memiliki peran juga pada patogenesis penyakit endokarditis (Koch, 2004).

5) *Pheromone*

Sebagai *chemoattractant* neutrofil yang dapat menginisiasi reaksi inflamasi (Murray *et al.*, 2009)

d. Mekanisme Resistensi

Enterococcus faecalis memiliki resistensi terhadap aksi kalsium hidroksid sebagai bahan medikamen saluran akar dan beberapa antibiotik seperti minocycline, tetracycline, quinupristin atau dalfoipristin dan chloramphenicol (Jia, 2014). Mekanisme resistensi *Enterococcus faecalis* terhadap bahan medikamen saluran akar berupa kalsium hidroksida dengan pH 11,1 atau dibawahnya adalah dengan adanya respon adaptif dari bakteri tersebut pada pH alkali dan adanya sintesis protein di yang diinduksi stres yang mempengaruhi pemompaan proton yang dapat mengasamkan sitoplasma bakteri *Enterococcus faecalis* sehingga pada pH yang tinggi bakteri ini dapat hidup (Evans, 2002).

Resistensi bakteri terhadap antimikroba secara umum terbagi menjadi dua cara, secara intrinsik atau alamiah atau pasif dan secara didapatkan atau *acquired* atau aktif. Secara Intrinsik atau alami, mikroorganisme terutama bakteri secara alami tidak memiliki *target-site* untuk suatu antimikroba sehingga antimikroba memiliki pengaruh terhadap bakteri atau secara alami bakteri tersebut memiliki permeabilitas rendah terhadap agen antimikroba karena perbedaan sifat kimia antara antimikroba dan struktur membran bakteri, terutama pada antimikroba yang diharuskan masuk ke dalam sel bakteri terlebih dahulu untuk dapat

mempengaruhi aktifitas seluler bakteri tersebut. Sedangkan pada resistensi yang diperoleh atau *acquired*, mekanisme utama resistensi antimikroba adalah hasil dari evolusi spesifik untuk mengembangkan mekanisme serangan balik terhadap antimikroba sehingga populasi bakteri yang sebelumnya sensitif terhadap antimikroba menjadi resisten. Jenis resistensi ini dihasilkan dari perubahan genom bakteri karena adanya mutasi gen (Toma, 2015). Mekanisme resistensi yang dimiliki bakteri *Enterococcus faecalis* terhadap antibiotik dapat dilakukan dengan berbagai cara antara lain dengan melakukan modifikasi enzimatik target dan antibiotik itu sendiri, memproduksi enzim yang dapat merusak struktur antibiotik, dan melakukan transport antibiotik secara cepat keluar sel bakteri (Seputiene, 2012)

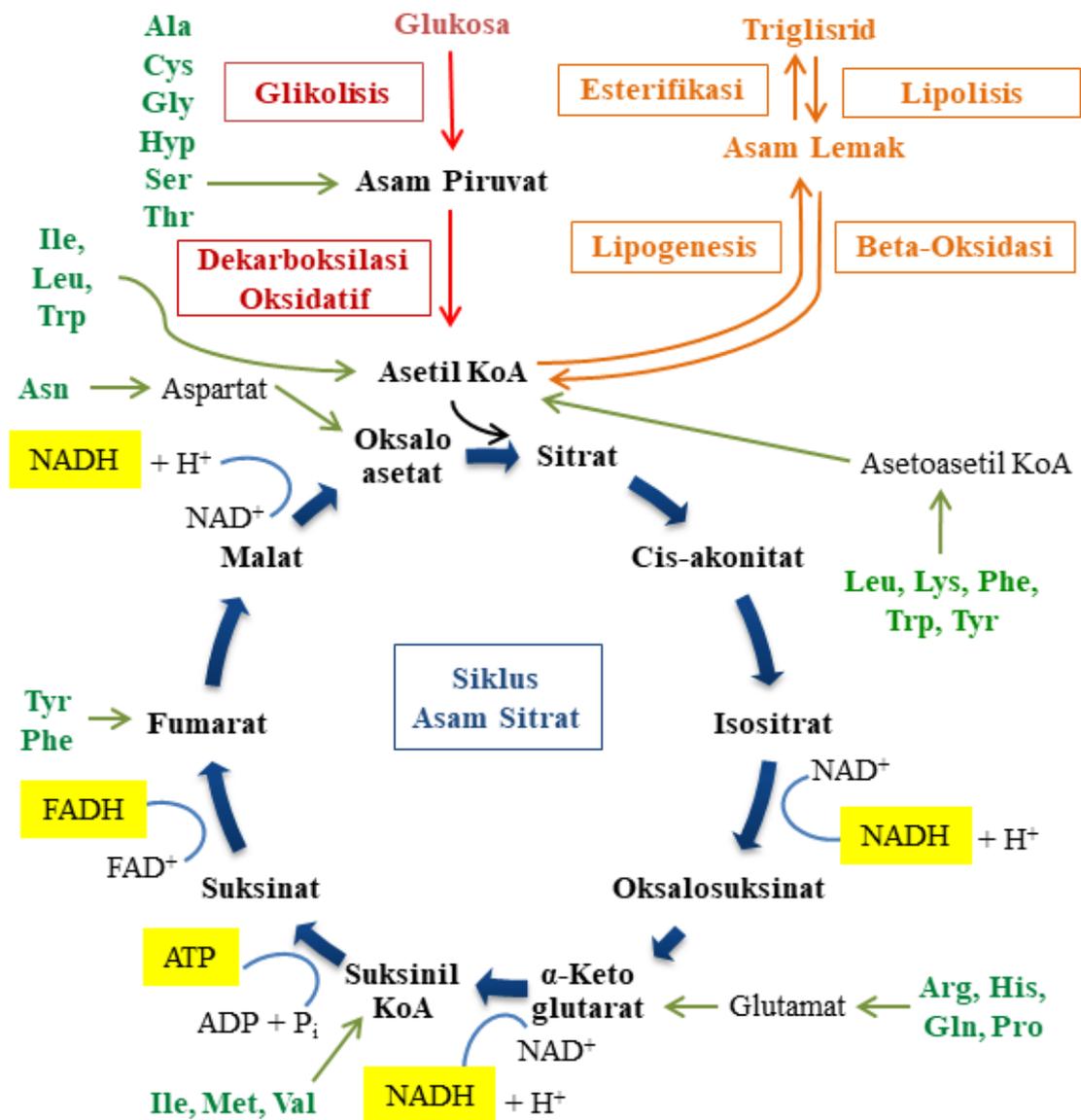
3. Metabolisme Arginin

a. Metabolisme Energi

Energi dibutuhkan dalam sebagian besar proses intraseluler seperti pertumbuhan sel, untuk sintesis protein seluler, organisasi struktur seluler & dinding sel, sekresi protein, menjaga integritas membran dan konsentrasi ion (Cloutier, 2010). Energi yang dibutuhkan sel ini adalah dalam bentuk *adenosin triphosphate* (ATP) yang merupakan produk metabolisme energi dari berbagai substrat seperti karbohidrat, protein dan lipid. Proses memecah dan mengkonversi zat agar bisa digunakan sebagai energi disebut dengan katabolisme. Sedangkan proses sintesis zat-zat seluler ini disebut dengan anabolisme. Secara umum proses metabolisme

diawali dengan hidrolisis makromolekul ekstraseluler dengan enzim-enzim yang spesifik. (Murray et al., 2009).

Siklus asam sitrat adalah jalur akhir untuk oksidasi karbohidrat (berupa glukosa), lipid (berupa asam lemak) dan protein (berupa asam amino). Pada metabolisme glukosa, glukosa harus dirubah menjadi dua asam piruvat melalui proses glikolisis lalu asam piruvat tersebut dirubah menjadi asetil KoA melalui proses dekarboksilasi oksidatif. Pada katabolisme lemak, asam lemak akan melalui reaksi beta-oksidasi sehingga menghasilkan asetil KoA. Sedangkan pada katabolisme asam amino, asam amino akan mengalami transaminasi sehingga dapat masuk ke siklus asam sitrat. Metabolit akhir dari ketiga substrat tersebut adalah asetil KoA, yang nantinya akan masuk dalam siklus asam sitrat untuk menghasilkan NADH , FADH, dan ATP. NADH dan FADH ini nantinya akan masuk dalam reaksi fosforilasi oksidatif yang pada akhirnya akan diubah menjadi ATP. Oleh karena itu, siklus asam sitrat ini merupakan jalur utama pembentukan ATP (Murray, 2012).



Gambar 2 : Rangkuman metabolisme energi melalui sumber karbohidrat, lipid, dan protein (Murray, 2012 yang telah dimodifikasi).

Metabolisme energi pada sel eukaryotik dan prokaryotik memiliki perbedaan. Pada sel eukaryotik, enzim oksidatif untuk proses metabolisme energi dikemas di dalam mitokondria dan memiliki pola metabolisme oksidatif yang lebih terpadu. Sedangkan pada sel prokaryotik, enzim

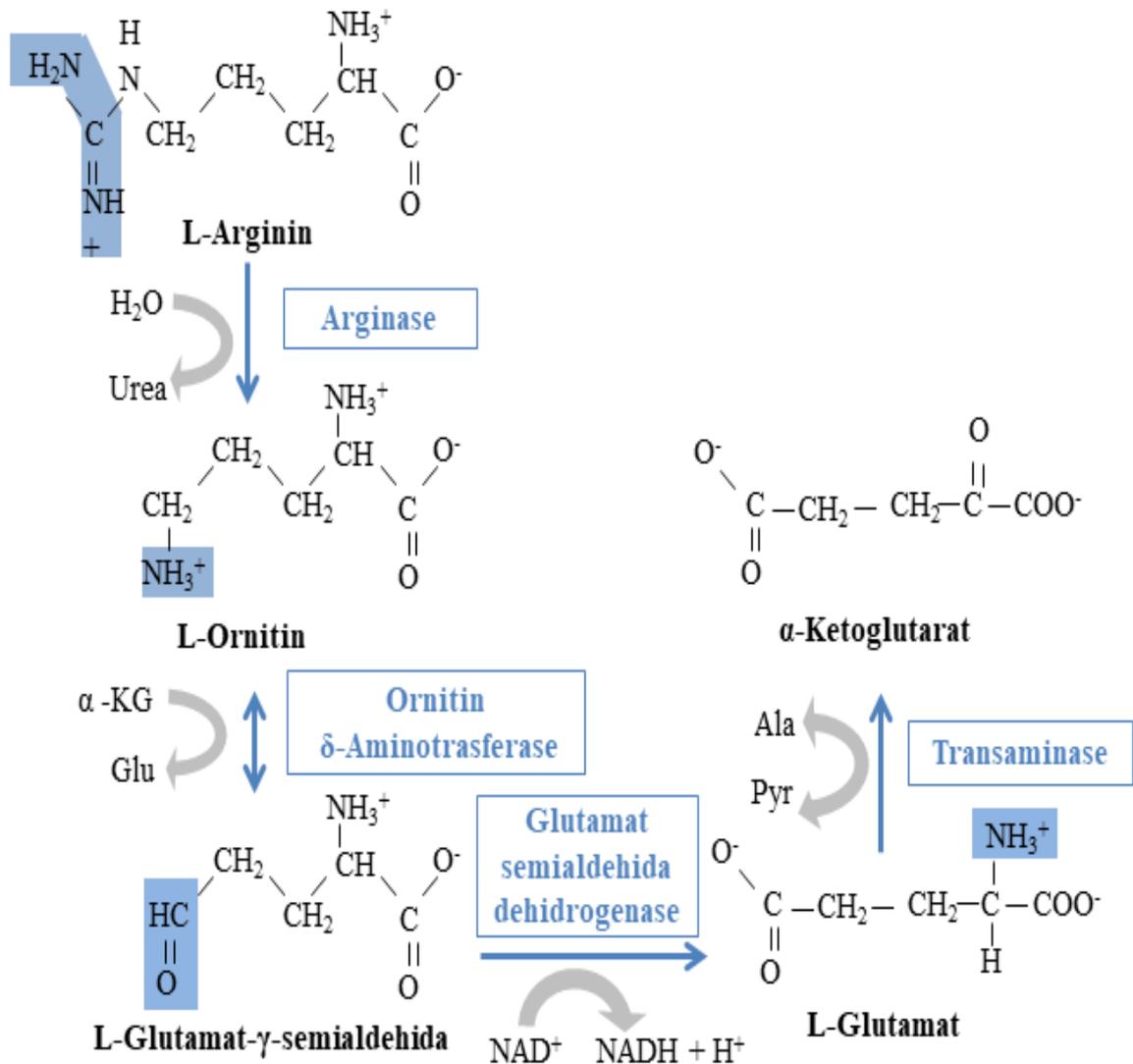
oksidatif terikat pada membran plasma karena prokaryotik tidak memiliki mitokondria, sehingga terdapat banyak variasi pada pola metabolisme energi yang berlangsung pada sel tersebut (Lehninger et al., 2006).

b. Metabolisme Asam amino

Setiap kerangka karbon pada asam amino dapat di ubah menjadi karbohidrat, lemak atau lemak dan karbohidrat yang nantinya bisa digunakan untuk produksi ATP. Transaminasi adalah suatu reaksi katabolik semua asam amino umum pertama (kecuali prolin, hidroksiprolin, treonin, atau lisin) yang dikatalisis oleh enzim *transaminase* atau *aminotransferase* melalui pengeluaran nitrogen α -amino sebelum asam amino memasuki siklus asam sitrat atau siklus Krebs. Proses transaminasi ini mengkonversi asam amino menjadi α -ketoglutarat, oksaloasetat, piruvat dan asetil KoA (Murray, 2012).

c. Metabolisme Arginin

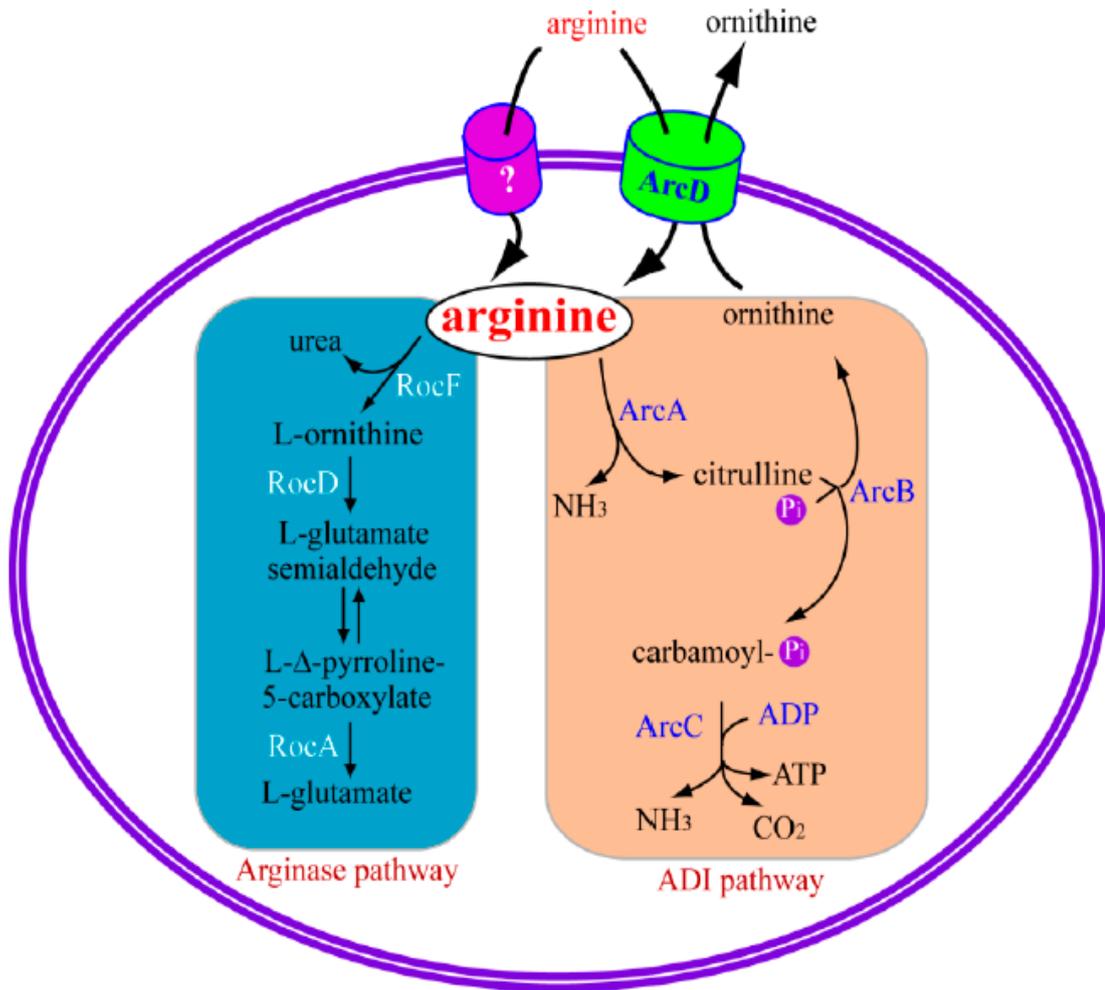
Tahap katabolisme asam amino arginin secara umum adalah dengan mengubah arginin menjadi ornitin dengan enzim *arginase* lalu ornitin mengalami transaminasi dengan enzim Ornitin δ -*Aminotransferase* menjadi *glutamat- γ -semialdehida*. Berikutnya *glutamat- γ -semialdehida* mengalami katabolisme lagi menjadi *alfa-ketoglutarat* yang selanjutnya nanti akan masuk dalam siklus krebs untuk metabolisme energi (Murray, 2012).



Gambar 3 : Katabolisme arginin menjadi α -ketoglutarat yang nantinya akan masuk kedalam siklus asam sitrat (Murray, 2012 yang telah dimodifikasi).

Asam amino arginin dan agmatin adalah sumber energi alternatif untuk beberapa spesies bakteri *Enterococci* seperti *Enterococcus faecalis* dan beberapa bakteri gram-positif lainnya. Dibandingkan dengan glikolisis, perolehan energi dari katabolisme arginin lebih rendah, yakni hanya 1 mol ATP per mol substrat (Deibel, 1964). Katabolisme arginin bakterial melalui jalur *arginase* dan *Arginin Deiminase* atau *ADI*

Pathway. Pada jalur arginase, enzim arginase menghidrolisis arginin menjadi urea dan *ornithine*, lalu kemudian ornitin dihidrolisis oleh *ornithine aminotransferase (RocD)* dan *D-pyrroline-5-carboxylate dehydrogenase (RocA)* menjadi glutamat dan akan dirubah menjadi α -*ketoglutarat* sehingga dapat masuk dalam siklus asam sitrat untuk memproduksi ATP. Pada jalur Arginin Deiminase atau ADI *Pathway*, arginin di hidrolisis oleh enzim *arginine deiminase (ArcA)* menjadi *citruilin*. *Citruilin* akan diubah lagi oleh enzim *ornithine carbamoyltransferase (ArcB)* menjadi karbamoil fosfat dan ornitin. Pada jalur ini ornitin yang dihasilkan dapat diangkut keluar dan bertukar dengan satu molekul arginin dalam sel oleh *arginin-ornithine antiporter (ArcD)* yang terletak di membran bakteri. Arginine juga dapat diangkut oleh beberapa transporter yang tidak dikenal (Xiong, 2016). Sedangkan karbamoil fosfat pada akhirnya digunakan untuk fosforilasi ADP didalam reaksi katalisasi oleh enzim karbamat kinase yang menghasilkan ATP sebagai energi dan produk sampingan berupa CO₂ dan NH₃ (Andres, 2002).



Gambar 4 : Katabolisme arginin pada bakteri *Enterococcus faecalis* (Xiong, 2016).

d. Arginin Dehidrolase

Jalur arginin dihidrolase biasanya dideteksi oleh pengamatan suatu perubahan pH medium ke arah alkali saat dilakukan penambahan arginin. Peningkatan pH ini disebabkan oleh pelepasan 2 mol NH_3 ketika 1 mol arginin diubah melalui *citrulline* ke *ornithine*, NH_3 , dan CO_2 . Pada spesies yang menggunakan glukosa dan arginin, seperti *Mycoplasma fermentans*, perubahan pH tidak dapat diprediksi karena persaingan antara produksi asam dari fermentasi gula dan pelepasan NH_3 dari arginin. Oleh karena itu,

deteksi spesifik dari produk reaksi berupa *citrulline* dan *ornithine*, mungkin diperlukan untuk menunjukkan bahwa jalur arginin dihidrolase itu ada. Deteksi *citrulline* sangat penting, karena produksi *citrulline* dari arginin adalah unik untuk jalur arginin dihidrolase, sedangkan *ornithine* dapat timbul dari arginin oleh jalur lain, termasuk arginase. dan jalur *arginine transamidinase* (Sjostrom, 1986). Pertumbuhan *E. faecalis* pada medium dengan arginin sebagai sumber energi tunggal masih membutuhkan konsentrasi kecil dari karbohidrat yang dapat difermentasi (0,05%), yang kemungkinan digunakan untuk biosintesis (Deibel, 1964).

4. Propolis

a. Pengertian

Propolis adalah produk yang dihasilkan oleh lebah madu *Apis sp* yang biasa dikenal sebagai “lem lebah”. Bagi lebah madu, propolis berfungsi untuk menyegel retakan dan lubang dalam rekonstruksi sarang lebah, merapikan permukaan dalam sarang lebah, mempertahankan suhu sarang dan berkontribusi sebagai aseptik lingkungan internal sarang. Komposisi propolis mentah terdiri dari 50% resin tanaman, 30% wax, 10% minyak esensial dan aromatik, dan 5% zat organik lainnya (Huang, 2014). Kualitas, kandungan, dan warna dari propolis tergantung dari sumber vegetasi lebah, letak geografis dan tempat tinggal lebah *Apis*. Pada suhu tinggi propolis bersifat lunak, lentur, dan lengket. Namun, ketika didinginkan, dan terutama ketika beku atau hampir beku, propolis menjadi keras dan rapuh. Propolis akan menjadi cair pada 60 hingga 70 ° C,

sedangkan titik lebur propolis adalah pada suhu 100 ° C (Kuropatnicki, 2013).

b. Sejarah

Kata propolis (dahulu dikenal dengan Penicillin Rusia) berasal dari bahasa Yunani yaitu “pro” berarti sebelum dan “polis” yang berarti kota atau pembela kota. Pada awal mulanya propolis digunakan pada zaman peradaban Mesir dan Yunani yang dikenal dapat menyembuhkan berbagai penyakit. Hippocrates menggunakan propolis secara internal dan eksternal untuk penyembuhan luka dan ulkus. (Parolia, 2010). Selain untuk pengobatan, orang-orang pada zaman dahulu menggunakan propolis untuk berbagai macam kegunaan. Orang Mesir kuno menggunakan propolis untuk pembalseman jenazah. Orang Yunani menggunakan propolis sebagai bahan utama *polyanthus* yakni pengharum yang dikombinasikan propolis (Kuropatnicki, 2013).

c. Kegunaan

Propolis memiliki kegunaan sebagai antiseptik, antibakteri, anti-inflamasi, antimikotik, spasmolitik, antioksidan, antitumoural, antifungal, anestesi, *antiulcer*, anti-kanker, dan efek imunomodulator. Dalam aplikasinya, propolis telah digunakan dalam berbagai sediaan seperti, salep dan krim dalam untuk menyembuhkan luka, perawatan luka bakar, ulkus dan permasalahan kulit. Berbagai persiapan propolis telah digunakan dalam pengobatan berbagai penyakit seperti laringologis, penyakit ginekologi, asma, dan diabetes. (Kuropatnicki, 2013). Propolis berpotensi untuk

diaplikasikan dalam bidang kedokteran gigi antara lain sebagai penyembuhan luka, bahan capping, bahan irigasi saluran akar, bahan medikamen, mengurangi hipersensitivitas dentin, bahan *cariostatic*, perawatan periodontitis, perawatan untuk infeksi *Candida albicans*, perawatan denture stomatitis, dan stomatitis aphousa (RAS). (Parolia, 2010)

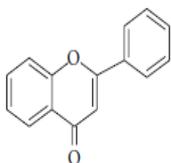
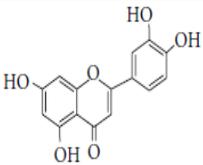
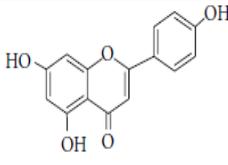
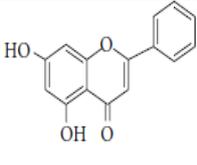
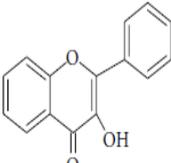
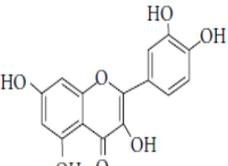
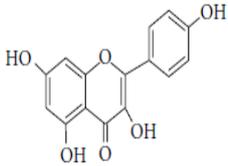
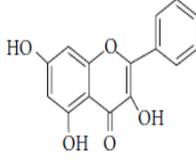
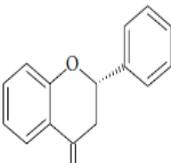
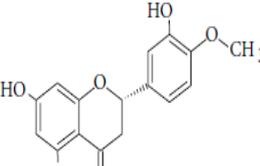
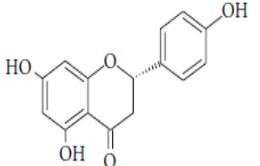
d. Kandungan

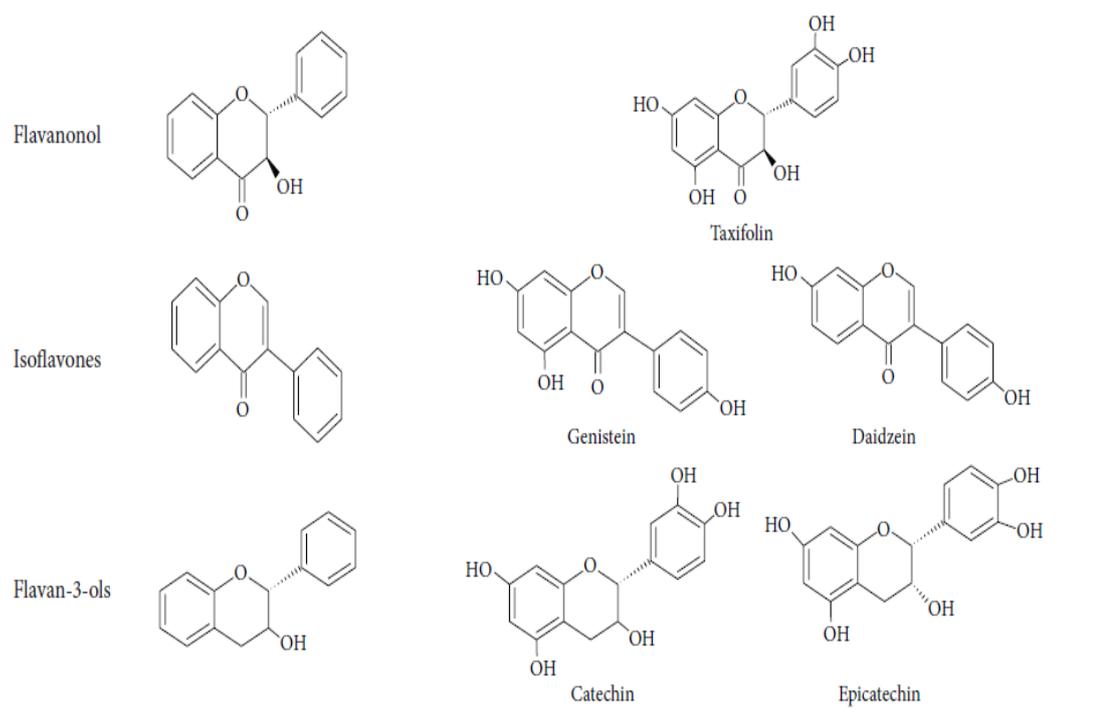
Propolis mengandung banyak senyawa kimia seperti flavonoid, terpenes, fenol, ester, gula, hidrokrabon dan elemen mineral lainnya.

1) Flavonoid

Menurut struktur kimianya, flavonoid dalam propolis diklasifikasikan menjadi *flavonol*, *flavanon*, *flavon*, *flavans*, *flavanonol*, *dihydrochalcones*, *isodihidroflavon*, *isoflavans*, *chalcones*, *isoflavon*, dan *neoflavonoid* (Huang, 2014).

TABLE 1: Structure of flavonoids.

| Group of flavanoid | Structure backbone | Examples |
|--------------------|---|---|
| Flavones |  |  Luteolin  Apigenin  Chrysin |
| Flavonols |  |  Quercetin  Kaempferol  Galangin |
| Flavanones |  |  Hesperetin  Naringenin |



Gambar 5 : Struktur Flavonoid (Kumar & Pandey, 2013)

Flavonoid memiliki kontribusi yang besar pada aktivitas farmakologis propolis. Flavonoid memiliki spektrum sifat biologis yang luas, seperti antibakteri, antiviral, antioksidan, dan anti-inflamasi (Huang, 2014). Aktivitas antimikroba flavonoid adalah dengan cara menonaktifkan enzim, mengganggu perlekatan (adhesi) mikroba, menonaktifkan transport protein pada selubung sel bakteri, dan pada flavonoid lipofilik dapat merusak membran bakteri. Aktivitas anti-inflamasi pada flavonoid adalah dengan mempengaruhi fungsi sistem kekebalan tubuh dan sel-sel inflamasi. Flavonoid dapat mempengaruhi fungsi sistem enzim secara spesifik terlibat dalam proses inflamasi, terutama tyrosin dan *serine-threonine protein kinases*. Flavonoid mampu menghambat produksi *prostanoid*,

nitrit oksida, leukotrien, dan mediator inflamasi lainnya seperti sebagai sitokin dan kemokin. Flavonoid tertentu merupakan inhibitor kuat dari produksi prostaglandin sebagai mediator inflamasi. Sejumlah flavonoid seperti luteolin, hesperidin, quercetin, dan apigenin dilaporkan memiliki efek analgesik anti-inflamasi. (Kumar & Pandey, 2013)

2) *Terpenes*

Meskipun volatil hanya mewakili 10% dari konstituen propolis, *terpenes* memiliki bau resin yang khas dan berkontribusi terhadap efek farmakologis sebagai antioksidan dan antimikroba propolis. Sebagai senyawa utama di antara zat volatil, *terpenes* memainkan peran penting dalam membedakan propolis premium dan propolis palsu (Huang, 2014).

5. Anti Mikroba

Prinsip kerja dari antimikroba terbagi menjadi bakteriostatik dan bakterisidal. Antimikroba yang bersifat bakteriostatik kerjanya menghambat pertumbuhan dan replikasi bakteri sehingga dapat membatasi penyebaran infeksi saat sistem imun memerangi dan mengeliminasi bakteri patogen yang menyerang tubuh dalam arti lain antimikroba hanya menghambat saja dan tidak membunuh bakterinya, sedangkan yang membunuh bakterinya adalah sistem imun tubuh. Antimikroba yang bersifat bakterisidal mampu membunuh bakteri secara langsung karena kerja antimikrobanya lebih agresif dibandingkan dengan antimikroba yang bersifat bakteriostatik (Harvey, 2009). Adapun mekanisme aksi agen antimikroba dapat dikategorikan lebih

lanjut berdasarkan struktur bakteri atau fungsi yang dipengaruhi oleh agen secara umum adalah dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri, menghambat sintesis asam nukleat, menghambat metabolisme foliate, menghambat fungsi ribosom, dan menghambat fungsi membran sel bakteri (Toma, 2015).

6. Ekstraksi

Ekstraksi adalah pemisahan bagian dari suatu bahan yang aktif secara medis menggunakan pelarut selektif melalui prosedur yang terstandar. Tujuan dari ekstraksi adalah untuk memisahkan senyawa-senyawa yang ada didalam suatu bahan ke dalam pelarut yang digunakan pada proses ekstraksi tersebut (Azwanida, 2015). Macam pelarut yang biasa digunakan untuk ekstraksi adalah Air, Etanol, Kloroform, Metanol, Aseton dan Eter. Variasi teknik ekstraksi tergantung pada panjangnya periode ekstraksi, pelarut yang digunakan, pH pelarut, suhu, ukuran partikel dari bahan yang hendak di ekstraksi dan rasio pelarut dengan sampel. Ekstraksi dapat dilakukan dengan berbagai macam teknik, antara lain teknik maserasi, infusi, perkolasi, distilasi, digesti, perebusan, Soxhlet (ekstraksi secara kontinyu dengan pemanasan), dan lain sebagainya (Pandey, 2015).

Ekstraksi dengan maserasi digunakan untuk mengekstrak suatu bahan dalam bentuk cairan ekstrak. Prinsip prosedur ekstraksi ini dilakukan dengan mencampur bahan yang akan di ekstrak dalam bentuk bubuk atau kasar dengan pelarut atau *solvent* lalu disimpan dalam suatu tempat yang tertutup

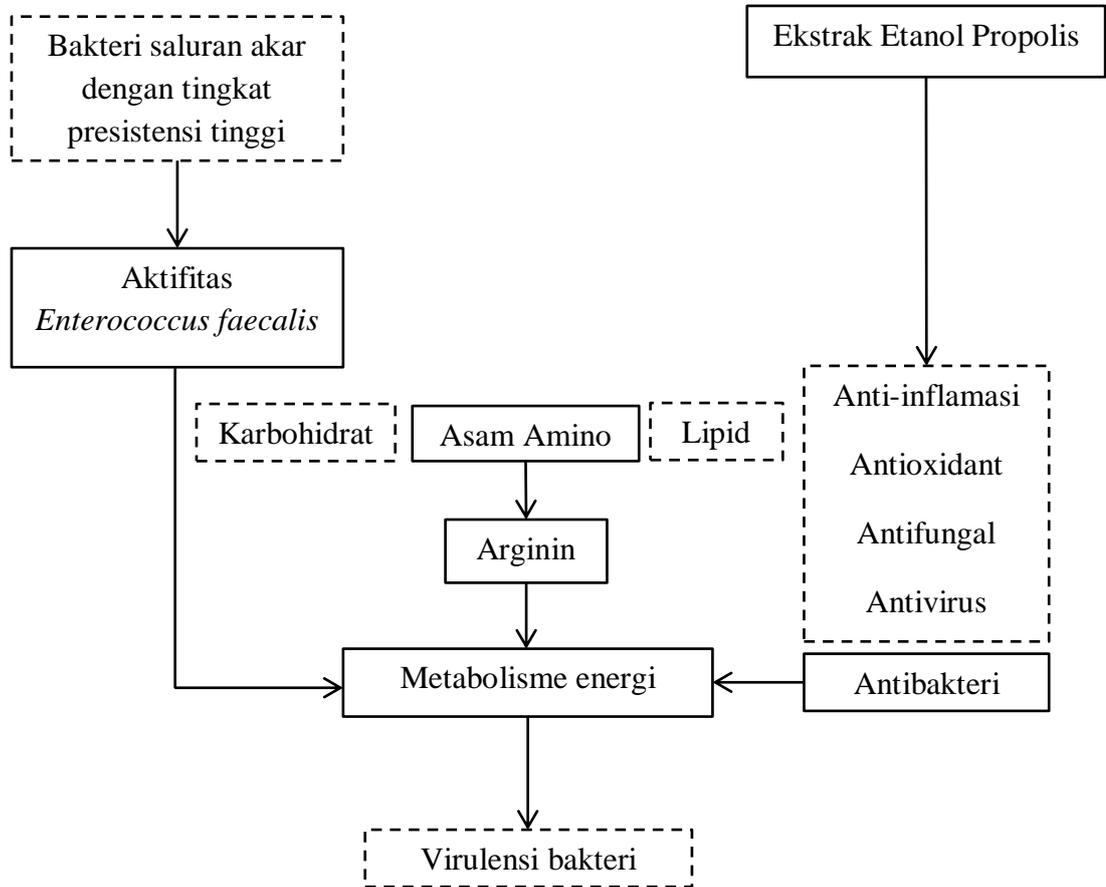
untuk periode tertentu dengan pengadukan yang sering sampai bahan larut. Metode ini paling cocok untuk digunakan pada obat-obatan atau bahan yang bersifat *thermolabil* (Pandey, 2015).

B. Landasan Teori

Kegagalan perawatan endodontik secara garis besar disebabkan oleh tiga faktor, yaitu faktor mekanis, kimiawi, dan mikrobial yang dalam hal ini paling banyak berperan adalah bakteri. Bakteri penyebab kegagalan endodontik yang paling sering ditemukan pada pasca perawatan saluran akar adalah bakteri *Enterococcus faecalis*. Bakteri kokus gram positif fakultatif anaerob ini dapat bertahan hidup pada pH alkali, dapat tumbuh pada lingkungan dengan suhu 5 sampai 50° C & dapat bertahan hidup pada suhu hingga 60 ° C selama 30 menit, serta memiliki resistensi terhadap beberapa antibiotik dan bahan medikamen kalsium hidroksida. Virulensi bakteri ini dapat menyebabkan reaksi inflamasi pada jaringan periradikuler atau periapikal sehingga menimbulkan gejala klinis pada pasca perawatan endodontik. Untuk mendukung virulensi dan aktifitas seluler dari *Enterococcus faecalis*, bakteri ini melakukan aktifitas metabolisme energi dari beberapa sumber energi antara lain karbohidrat, gliserol, laktat, malat, sitrat, agmatin, berbagai asam alfa-keto dan arginin. Metabolisme energi dari sumber asam amino arginin adalah salah satu ciri yang dimiliki *Enterococcus faecalis*. Hal ini ditandai dengan kemampuan bakteri tersebut menghidrolisis arginin.

Propolis adalah produk yang dihasilkan oleh lebah madu *Apis sp* yang biasa dikenal sebagai “lem lebah”. Propolis memiliki kegunaan sebagai antiseptik, antibakteri, anti-inflamasi, antimikotik, spasmolitik, antioksidan, antitumoural, antifungal, anestesi, *antiulcer*, anti-kanker, dan efek imunomodulator. Propolis mengandung banyak senyawa kimia seperti flavonoid, terpenes, fenol, ester, gula, hidrokrabon dan elemen mineral. Salah satu kandungannya yang memiliki kontribusi yang besar pada aktivitas farmakologis propolis adalah flavonoid. Flavonoid memiliki spektrum sifat biologis yang luas, seperti antibakteri, antiviral, antioxidant, dan anti-inflamasi. Aktivitas antimikroba flavonoid pada propolis adalah dengan cara menonaktifkan enzim pada bakteri, mengganggu perlekatan (adhesi) mikroba, menonaktifkan transport protein pada selubung sel bakteri, dan pada flavonoid lipofilik dapat merusak membran bakteri. Efek antimikroba yang dimiliki propolis ini diharapkan dapat menghambat metabolisme energi dari jalur arginin sehingga dapat mengurangi atau bahkan menghentikan virulensi bakteri-bakteri patogen terutama *Enterococcus faecalis*.

C. Kerangka Konsep



Keterangan:

Variabel yang diteliti : _____

Variabel yang tidak diteliti : - - - - -

D. Hipotesis

Berdasarkan uraian dalam landasan teori, didapatkan hipotesis bahwa ekstrak etanol propolis (EEP) lebah *Apis Trigona* dapat memberikan efek terhadap penghambatan aktivitas metabolisme arginin *Enterococcus faecalis*.