



Propolis pada Imunopatobiologi Penyembuhan Periodontitis Apikalis Kronis

Tamara Yuanita

Buku ini diterbitkan atas kerja sama
Airlangga University Press dengan PIPS UNAIR

Propolis pada Imunopatobiologi Penyembuhan Periodontitis Apikalis Kronis

Dr. Tamara Yuanita, drg., M.S., Sp.KG(K)

*Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Airlangga*

Buku ini diterbitkan atas kerja sama
Airlangga University Press dan PIPS UNAIR

Propolis pada Imunopatobiologi: Penyembuhan Periodontitis Apikalis Kronis

Dr. Tamara Yuanita, drg., M.S., Sp.KG(K)

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Yuanita, T.

Propolis pada Imunopatobiologi: Penyembuhan
Periodontitis Apikalis Kronis/Tamara Yuanita.
-Cet.1- Surabaya: Airlangga University Press,
2017.

110 hlm.; 23 cm.

ISBN 978-602-6606-68-6

1.Periodontitis.

I. Judul.

617.632

Penerbit:

Airlangga University Press

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248 E-mail: aup.unair@gmail.com

ANGGOTA IKAPI: 001/JTI/95

ANGGOTA APPTI: 001/KTA/APPTI/X/2012

AUP 600/67.707/11.17 (0.045)

Pusat Inovasi Pembelajaran dan Sertifikasi (PIPS) UNAIR

Kampus C Unair, Gedung Kahuripan Lt. 2, Ruang 203, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 59204244 Fax. (031) 5920532 E-mail: adm@pips.unair.ac.id

Dicetak oleh:

Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (AUP)

(RK 234/06.17/AUP-45E)

Cetakan pertama — 2017

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari
Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

PRAKATA

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh. Alhamdulillah Rabbil' aalamin, segala puji dan syukur saya panjatkan kehadiran Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala rahmat dan Karunia-Nya sehingga buku ini dapat terselesaikan dan diterbitkan. Buku ini terdiri dari sepuluh BAB yang membahas tentang propolis Lawang Jawa Timur beserta komposisinya, kegunaan propolis sebagai antibakteri, antibiofilm dan anti inflamasi, BAB yang lain membahas tentang mikrobiologi saluran akar gigi, macam-macam infeksi endodontik, inflamasi pulpa dan periapikal, imunopatobiologi periodontitis apikalis kronis, proses terjadinya periodontitis apikalis kronis dan respons imun penyembuhan periodontitis apikalis kronis oleh propolis. Tujuan penulisan buku ini supaya dapat meningkatkan ilmu pengetahuan sejawat dokter gigi dan praktisi kesehatan lain yang memerlukan tambahan ilmu pengetahuan Konservasi Gigi.

Periodontitis Apikalis Kronis merupakan suatu pertahanan aktif *host* terhadap invasi bakteri dan toksinnya. Infeksi yang persisten setelah preparasi saluran akar merupakan etiologi utama pada kegagalan perawatan saluran akar. Lesi periapikal (Periodontitis Apikalis) sebagai indikator kegagalan perawatan saluran akar seringkali terjadi tanpa gejala klinik atau dikenal sebagai Periodontitis Apikalis Kronis, sehingga gambaran radiografik merupakan satu-satunya jalan untuk melihat adanya lesi periapikal. Prevalensi radiolusensi periapikal cukup tinggi, yaitu sebesar 36% pada gigi yang telah dilakukan perawatan saluran akar. Pada perawatan saluran akar yang mengalami kegagalan ditemukan bakteri *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) sebagai spesies terbanyak. Prevalensi bakteri *E. faecalis* pada *re-treatment* sebesar 89,6%, sehingga dapat dikatakan bahwa bakteri *E. faecalis* mampu bertahan hidup untuk menjadi penyebab penyakit periapikal setelah dilakukan perawatan saluran akar. Mengingat

DAFTAR ISI

Prakata.....	v
Daftar Isi	ix
Daftar Gambar	xiii
Daftar Tabel	xv
Daftar Singkatan	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
BAB 2 PROPOLIS	7
Komposisi Propolis Lawang, Jawa Timur	10
Apigenin.....	10
Tt-Farnesol.....	10
Flavonoid.....	11
Cape.....	13
Propylene Glycol	13
Gliserol.....	14
Jenis-Jenis Propolis	14
Beberapa Kegunaan Propolis Di Bidang Konservasi Gigi.....	14
Propolis Sebagai Antibakteri Dan Antibiofilm	15
Propolis Sebagai Antibakteri.....	15
Propolis Sebagai Antibiofilm	17
Propolis Sebagai Antiinflamasi	18
Dosis Penggunaan dan Efek Samping Propolis	20
Daftar Pustaka	20

BAB 3 BIOLOGI JARINGAN PULPA DAN PERIRADIKULER..	23
Biologi Pulpa Gigi.....	23
Anatomi Pulpa	23
Histologi Jaringan Pulpa	25
Morfologi Jaringan Pulpa	25
Struktur Elemen Pulpa	27
Sel-Sel Jaringan Pulpa.....	27
Komponen Ekstraseluler Jaringan Pulpa.....	28
Substansi Dasar.....	29
Fungsi Pulpa Gigi	29
Vaskularisasi Pulpa	30
Sistem Limfatik Pulpa.....	31
Inervasi Pulpa.....	31
Persarafan Pulpa dan Dentin	31
Jalur Transmisi Sensasi dari Pulpa Ke Cns.....	32
Fisiologi VASKularisasi Pulpa.....	32
Pengaruh Temperatur pada Pulpa	33
Persarafan/Inervasi Dentin.....	33
Mekanisme Sensitivitas Dentin	34
Dentin Hipersensitif.....	34
Biologi Jaringan Periradikuler	35
Daftar Pustaka	38
 BAB 4 MIKROBIOLOGI SALURAN AKAR GIGI	 39
Flora Bakterial Saluran Akar.....	39
Mikroorganisme Pada Jaringan Periapikal Gigi.....	43
Bakteri Gram Positif <i>Enterococcus Faecalis</i>	44
Bakteri dan Hubungannya Dengan Infeksi Endodonsi.....	45
Jalan Masuk Bakteri Melalui Mahkota atau Saluran Akar ...	46
Jalan Masuk Bakteri Melalui Jaringan Periodontal.....	46
Jalan Masuk Bakteri Melalui Anakoresis.....	46
Reaksi Pulpa terhadap Bakteri.....	46
Ekosistem Mikroba di Dalam Saluran Akar	47
Daftar Pustaka	47
 BAB 5 MACAM-MACAM INFEKSI ENDODONTIK	 49
Infeksi Intraradikuler Primer	49
Infeksi Intraradikuler Sekunder	51

Infeksi Intra Radikuler Persisten	51
Daftar Pustaka	52
BAB 6 INFLAMASI PULPA GIGI	53
Inflamasi Akut.....	56
Inflamasi Kronis	58
Nekrosis.....	59
Daftar Pustaka	61
BAB 7 LESI PERIAPIKAL GIGI	63
Keradangan Jaringan Pulpa dan Periapikal.....	63
Tahapan Respons Imun terhadap Antigen.....	65
Klasifikasi Lesi Periapikal.....	65
Periodontitis Apikalis	66
Etiologi Periodontitis Apikalis	67
Variasi Kategori Periodontitis Apikalis	68
Daftar Pustaka	69
BAB 8 IMUNOPATOLOGI PERIODONTITIS APIKALIS KRONIS	71
Pengertian Immunopatologi.....	71
Beberapa Komponen Imunitas yang Terlibat pada Proses Keradangan.....	72
TLR pada <i>Innate Immunity</i>	72
<i>Nuclear Factor-Kappa B</i> (NF- κ B).....	73
Interleukin-12 (IL-12)	75
<i>Interferon Gamma</i> (IFN- Γ)	76
<i>Nitric Oxide</i> (No).....	77
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-A).....	79
Rank-Opg-Rankl pada Diferensiasi Osteoklas (Osteoklastogenesis).....	82
NFATc1 (<i>Nuclear Factor of Activated T Cells C1</i>).....	84
Diferensiasi Sel Osteoklas dan Osteoblas	85
Sel Osteoklas.....	85
Sel Osteoblas.....	86
Pengaruh Bakteri <i>Enterococcus Faecalis</i> terhadap Respons Imun Tulang Alveol pada Resorpsi Periapikal Gigi	86
Daftar Pustaka	87

BAB 9 PROSES TERJADINYA PERIODONTITIS APIKALIS KRONIS	91
Daftar Pustaka	102
BAB 10 RESPONS IMUN PENYEMBUHAN PERIODONTITIS APIKALIS KRONIS OLEH PROPOLIS	105
Daftar Pustaka	107
PENUTUP	109

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kimia flavonoid utama dalam madu dan propolis (<i>Viuda et al., 2008</i>)	12
Gambar 2. Daerah anatomis pulpa gigi diambil dari (<i>Bhatia, 2014</i>).	24
Gambar 3. Gambaran histologis daerah pulpa dentin (<i>Ingle, 2008</i>).	25
Gambar 4. Morfologi jaringan pulpa (<i>Ingle, 2008</i>)	27
Gambar 5. Berbagai cara masuk bakteri ke dalam saluran akar dan periapikal (<i>Love dan Jenkinson, 2002</i>)	50
Gambar 6. Peranan RANK dan RANK- <i>Ligand</i> dalam aktivasi sel osteoklas dan peran OPG menghambat proses tersebut (<i>Kearns et al., 2008</i>).....	83

PENDAHULUAN

Perawatan saluran akar dan restorasinya merupakan salah satu cara terbaik untuk mempertahankan gigi di dalam rongga mulut. Keberhasilan perawatan saluran akar tergantung dari bagaimana seorang dokter gigi menentukan faktor penyebab, diagnosis, dan rencana perawatan yang dilakukan. Dengan berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang konservasi gigi, masyarakat mulai memahami bahwa perawatan saluran akar dan restorasinya merupakan suatu solusi yang sangat baik untuk mencegah terjadinya kehilangan gigi di dalam rongga mulut. Untuk mencapai hal tersebut selain keterampilan operator, penderita juga harus mengerti tentang pentingnya perawatan saluran akar sehingga terjalin kerja sama yang baik antara dokter gigi yang merawat dengan pasiennya.

Pulpa gigi merupakan jaringan lunak yang berasal dari mesenkim yang terletak di bagian tengah gigi. Terdiri dari sel-sel khusus yaitu odontoblas yang tersusun di daerah tepi yang berhubungan dengan matriks dentin dan dikenal sebagai kompleks dentin pulpa. Secara histologis, pulpa gigi dibagi menjadi beberapa zona (wilayah) yaitu lapisan odontoblastik yang mengelilingi perifer pulpa, daerah bebas sel, daerah kaya sel, dan daerah sentral (Cohen dan Hargreaves, 2011).

Pulpa gigi merupakan struktur yang unik di antara organ-organ dan jaringan tubuh yang lain. Pulpa gigi sangat kecil tetapi mampu memenuhi fungsi sensoris dan nutrisi gigi. Pulpa juga dapat membentuk dentin tambahan (dentin reparatif) untuk memberikan perlindungan terhadap infeksi. Dentin yang dipasok makanan dan mempunyai persarafan melalui pulpa juga bertindak sebagai pelindung pulpa dari pengaruh eksternal. Kapasitas pertahanan ini bersifat mekanik bila membentuk dentin tambahan akibat respons eksternal atau seluler serta memproduksi sel-sel

makrofag yang diperlukan untuk melawan infeksi. Sel-sel odontoblas yang membentuk dentin adalah bagian dari jaringan pulpa.

Lapisan odontoblastik merupakan lapisan terluar dari pulpa yang terletak langsung di bawah predentin, terdiri dari badan sel odontoblas dan sitoplasmik. Odontoblas mengelilingi perifer pulpa, berbentuk kolumnar panjang yang mempunyai nukleus terpolarisasi ke arah pusat pulpa di daerah koronalnya kemudian berangsur-angsur berubah di daerah tengah dari pulpa radikuler menjadi bentuk kuboid kemudian menjadi pipih dilokasi sepertiga apikal. Sel odontoblas memiliki fungsi utama yaitu membentuk dan memelihara dentin serta berperan pada pertahanan *host* (Bergenholtz *et al.*, 2010).

Daerah bebas sel atau daerah weil (zona weil) terletak langsung di bawah lapisan odontoblas dalam koronal pulpa gigi. Sering terlihat sebagai zona sempit yang relatif bebas sel. Dilalui oleh kapiler darah, serabut saraf tidak bermielin dan prosesus sitoplasma fibroblas. Meskipun disebut daerah bebas sel tetapi daerah ini berisi beberapa fibroblas, sel mesenkim, dan makrofag.

Daerah kaya sel terletak di bagian sentral dari daerah bebas sel. Pada daerah ini paling banyak terdapat sel-sel fibroblas dan sel-sel yang tidak berdiferensiasi yang banyak mengandung odontoblas. Fungsi utama fibroblas adalah membuat substansi dasar dan serabut kolagen yang merupakan matriks pulpa. Matriks protein yang dihasilkan ini terlibat dalam proses penyembuhan luka dan perbaikan jaringan epitel. Selain itu fibroblas juga berpartisipasi dalam respons imun yaitu respons langsung terhadap sinyal proinflamasi misalnya pada remodeling jaringan yang terinfeksi bahkan juga berperan pada pembentukan sitokin. Daerah sentral adalah massa pusat pulpa, terdiri dari jaringan ikat longgar dan berisi pembuluh darah besar dan saraf; yang paling menonjol pada zona ini adalah banyaknya fibroblas (Cohen dan Hargreaves, 2011).

Infeksi oleh mikroorganisme memegang peranan penting pada terjadinya nekrosis pada pulpa gigi yang kemudian akan berlanjut hingga mencapai daerah periapikal gigi. Keadaan tersebut lama-kelamaan akan menyebabkan terjadinya suatu infeksi di daerah periapikal. Pada perawatan saluran akar, pembersihan secara menyeluruh mikroorganisme dari dalam saluran akar sangat sulit dilakukan, hal ini dikarenakan adanya bentuk saluran akar yang kompleks serta adanya ramifikasi dan saluran akar tambahan di daerah apikal saluran akar, oleh karena itu diperlukan

Propolis adalah resin yang lengket, berwarna coklat dan bersifat termoplastik. Kata propolis berasal dari bahasa Yunani, yaitu *pro* berarti sebelum dan *polis* berarti kota, sehingga propolis berarti sebelum kota atau bermakna pertahanan kota terdepan pada sarang lebah, propolis berguna untuk melindungi sarang dari perubahan suhu serta dari serangan bakteri, jamur, dan virus. Propolis atau lem lebah adalah suatu zat yang dihasilkan oleh lebah madu, mengandung resin dan lilin lebah, bersifat lengket yang dikumpulkan dari sumber tanaman, terutama dari bunga dan pucuk daun. Lebah mencampur bahan resin ini dengan enzim yang disekresikan dari kelenjar mandibula lebah, meskipun demikian komponen yang terdapat di dalam propolis tidak mengalami perubahan. Pada struktur sarang lebah, propolis merupakan resin berbentuk pasta yang lengket, sehingga disebut sebagai *bee-glue* (Sabir, 2005).

Propolis yang dihasilkan oleh lebah madu telah dilaporkan oleh beberapa peneliti mempunyai kandungan yang berfungsi sebagai antibakteri berbagai bakteri rongga mulut seperti *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* dan *Enterococcus faecalis*. Selain itu propolis juga memacu sistem imun dan memperbaiki kerusakan jaringan pada berbagai organ. Berbeda dengan pollen yang akhir-akhir ini digunakan dalam bidang kesehatan, propolis telah digunakan sejak abad ke-17 di London, tetapi popularitasnya mengalami pasang surut dan mulai digunakan lagi pada akhir-akhir ini.

Lebah madu mengeruk resin pelindung dari bunga dan tunas daun dengan menggunakan rahang bawahnya kemudian membawa ke sarang dengan kaki belakang mereka. Ketika lebah mengumpulkan resin tersebut dapat tercampur dengan sekresi saliva dari lebah dan dengan lilin yang digunakan oleh lebah untuk melapisi sarangnya. Komponen dari propolis

sangat tergantung pada musim dan sumber di mana resin tersebut dikumpulkan oleh lebah (Surendra *et al.*, 2012).

Komponen propolis sangat tergantung pada musim dan sumber di mana eksudat resin telah dikumpulkan oleh lebah. Lebah menggunakan propolis untuk melindungi sarangnya terhadap faktor pengganggu dari luar, misalnya: serangga, kumbang dan tikus, sebagai bahan perekat celah yang terdapat pada sarang lebah dan untuk melindungi larva lebah dari penyakit dan bakteri. Komposisi kimia dari propolis, warna, dan aromanya sesuai dengan tempat geografinya. Komposisi propolis juga sangat bervariasi dan erat hubungannya dengan jenis tumbuhan tempat propolis tersebut berasal. Komponen utama propolis adalah flavonoid yang merupakan salah satu golongan fenol alam yang terbesar. Efek hambatan propolis pada mikroorganisme tergantung pada sinergi dari banyak kompoen. Daya antimikroba yang dimiliki oleh ekstrak propolis dipengaruhi oleh adanya senyawa aktif dalam ekstrak yaitu flavanoid, polifenol, terpenoid, galangin, *quercetine*, *myrecetine*, *robinetin*, *epighalocatechin*, *litchalcones A-B*, *caffeic acid*, tannin, dan minyak atsiri. Setiap bahan aktif memiliki mekanisme tersendiri dalam aktivitasnya sebagai antimikroba (Fokt *et al.*, 2010). Propolis juga mengandung terpenoid atau tt-farnesol yang merupakan alkohol seskuioterpen yang ditemukan dalam minyak esensial dari berbagai ekstrak tanaman yang dapat memengaruhi pertumbuhan banyak bakteri (Gomes *et al.*, 2011).

Masyarakat dunia dan juga Indonesia khususnya Jawa Timur sekarang ini mulai mengutamakan penggunaan obat dari bahan alam (*back to nature*). Pemanfaatan *herbal medicine* mulai menjadi pilihan masyarakat karena selain mengurangi penggunaan substansi kimia dan sintetis yang berbahaya, harga murah serta dapat meningkatkan potensi pemanfaatan bahan alam yang mudah diperoleh. Di Jawa Timur, propolis *Apis mellifera* dikumpulkan dari sarang lebah yang terdapat di daerah Lawang yang terletak di dataran tinggi yang didominasi oleh tanaman *cotton silk tree* (*Ceiba pelandra* L).

Asal tanaman penghasil propolis belum dapat diketahui semuanya, yang saat ini diketahui adalah berasal dari getah resin tanaman kelompok pinus dan akasia. Propolis digunakan untuk menutup sel-sel atau ruang heksagonal pada sarang lebah. Propolis umumnya menutup celah kecil berukuran 4–6mm, sedangkan celah yang lebih besar diisi oleh lilin lebah. Peternak lebah di Amerika Serikat dahulu menganggap propolis sebagai bahan pengganggu, sebab melekat di tangan, pakaian, dan sepatu ketika cuaca panas, serta berubah keras dan berkerak ketika dingin.

Salah satu jenis lebah yang mampu menghasilkan propolis dalam jumlah banyak yaitu jenis *Trigona spp* (Sabir, 2005). Spesies lebah madu yang juga aktif menghasilkan propolis adalah *Apis mellifera spp*. Lebah *Apis mellifera spp* dipelihara masyarakat dalam tempat-tempat pengembangan lebah. Lebah *Apis mellifera spp* menghasilkan lebih banyak madu dibandingkan dengan lebah lokal jenis lain, seperti *Trigona spp*, yang menghasilkan lebih sedikit propolis. *Apis mellifera spp* diklasifikasikan dalam divisi *animalia*, filum *arthopoda*, kelas *insecta*, ordo *hymenoptera*, famili *apidae*, genus *apis*, dan spesies *mellifera*.

Lebah *Apis mellifera spp* betina pekerja bertugas mencari polen sebagai bahan baku propolis, mengolah propolis dari berbagai bahan seperti pucuk daun, getah tumbuhan, dan kulit beragam tumbuhan seperti akasia dan pinus. Lebah jantan tidak mempunyai kantong polen di bagian *tibia* atau tungkai kaki dan tanpa kelenjar malam sehingga tidak mampu mencari dan mengangkut polen ke sarang. Lebah madu cenderung menyesuaikan jadwal penerbangannya pada saat bunga-bunga dari spesies yang dikunjungi mulai mekar dan menghasilkan serbuk sari, dan di luar waktu tersebut tetap berada di sarang (Al-Qathami, 2003).

Propolis lebah madu *Apis mellifera spp* bersifat antibakteri yang membunuh semua kuman penyakit yang masuk ke sarang lebah. Propolis digunakan oleh lebah pekerja untuk melapisi bagian dalam rongga sarang dan mengurangi ukuran pintu masuk sarang. Hal tersebut bertujuan sebagai efek antibakteri dan antifungi propolis sehingga melindungi koloni lebah dari penyakit. Propolis sering disebut dengan *Russian penicillin* karena terkait dengan penelitian intensif para ilmuwan Rusia pada lebah pekerja. Karena kemampuan antibakteri yang dimilikinya, propolis disebut "antibiotik alami" (Parolia *et al.*, 2010).

Propolis memiliki karakteristik sebagai substansi resin alami yang mempunyai aroma wangi, sangat lengket pada suhu sarang yang baru dibentuk, dan mengeras pada suhu di bawah 15 derajat Celcius. Pada suhu 25–45 derajat Celcius, propolis bersifat lembut, elastis, dan sangat lengket. Di atas suhu 45 derajat Celcius akan semakin lengket dan pada suhu 60-100 derajat Celcius propolis akan mencair.

Warna propolis bervariasi dari kuning terang, hijau, hingga cokelat kemerahan tergantung pada sumber tumbuhannya. Propolis yang baru diambil dari sarangnya cenderung berwarna kemerahan dan seiring dengan waktu lama kelamaan akan berubah menjadi gelap. Aroma propolis juga berbeda-beda tergantung pada tumbuhannya. Namun dari sekian banyak

BIOLOGI JARINGAN PULPA DAN PERIRADIKULER

BIOLOGI PULPA GIGI

Pulpa gigi adalah jaringan lunak yang terletak di bagian tengah gigi yang membentuk, mendukung, dan merupakan suatu kesatuan dengan dengan dentin jaringan pendukungnya. Fungsi utama jaringan pulpa adalah fungsi formatif yaitu pembentukan odontoblas yang tidak hanya membentuk dentin tetapi dapat berinteraksi dengan epitel dental pada permulaan perkembangan enamel. Fungsi sekunder pulpa adalah untuk sensitivitas, hidrasi, dan perlindungan. Jejas pada pulpa dapat menyebabkan ketidaknyamanan dan penyakit.

Pulpa gigi merupakan jaringan lunak yang berasal dari mesenkim, terdiri dari sel-sel khusus yaitu odontoblast. Odontoblast tersusun mengelilingi ruang pulpa dan berkontak langsung dengan matriks dentin. Hubungan yang erat antara odontoblast dan dentin dikenal sebagai "kompleks dentin-pulpa / *pulp-dentin complex*". Pulpa dikelilingi oleh dinding yang keras sehingga tidak dapat meluas saat pulpa terkena jejas dan mengalami peradangan.

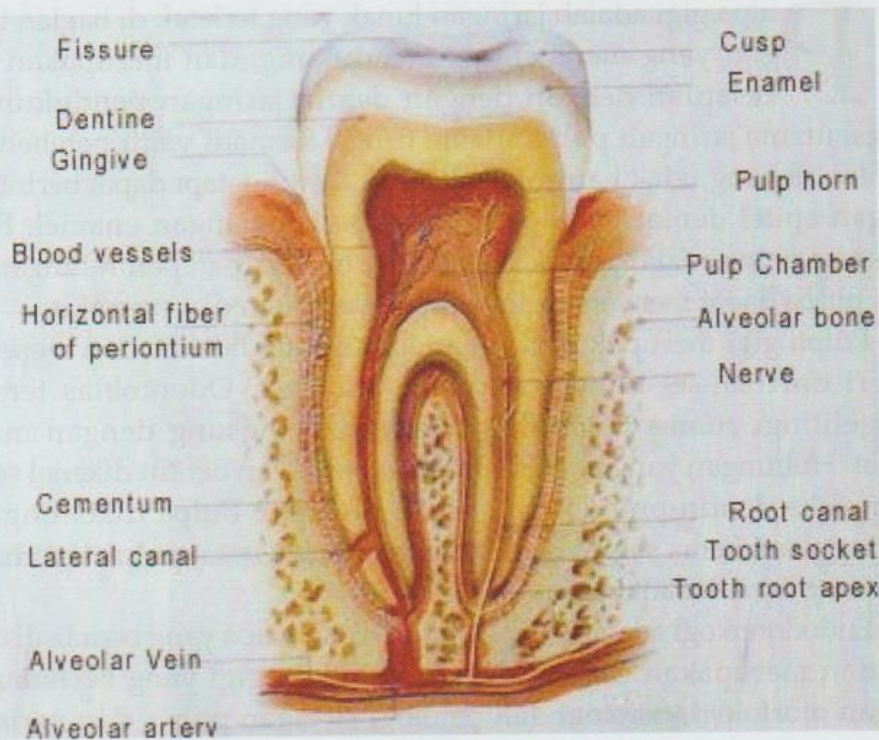
Endodontologi adalah pengetahuan tentang apa yang berada di dalam gigi dan merupakan cabang ilmu kedokteran gigi yang berhubungan dengan morfologi, fisiologi dan patologi jaringan pulpa, dan periapikal gigi. Perawatan Endodontik meliputi diagnosis dan perawatan penyakit pulpa sehingga mengetahui biologi dan anatomi pulpa penting untuk menentukan rencana perawatan.

Anatomi Pulpa

Jaringan pulpa dikelilingi oleh dentin dan berhubungan dengan peridonsium melalui foramen apikal dan asesori atau kanal lateral.

Bagian-bagian dari pulpa disajikan dalam Gambar 3.1. Penjelasan tiap bagian pulpa sebagai berikut:

- a. Ruang pulpa, adalah rongga pulpa yang terdapat pada bagian tengah korona gigi dan selalu tunggal.
- b. Tanduk pulpa, adalah ujung dari ruang pulpa.
- c. Pulpa koronal, adalah pulpa di bagian mahkota gigi.
- d. Pulpa radikuler/Saluran pulpa/Saluran akar, adalah pulpa di bagian akar gigi.
- e. Foramen apikal, merupakan ujung dari saluran pulpa yang terdapat pada apeks akar yang berupa suatu lubang kecil.
- f. *Supplementary* kanal, Beberapa akar gigi mempunyai lebih dari satu foramen, sering disebut lateral kanal, asesori kanal, atau percabangan kanal (ramifikasi).



Gambar 2. Daerah anatomis pulpa gigi (Bhatia, 2014)

Anatomi dan ukuran pulpa berubah-ubah dipengaruhi umur, iritan, dan erupsi pasif.

Histologi jaringan pulpa

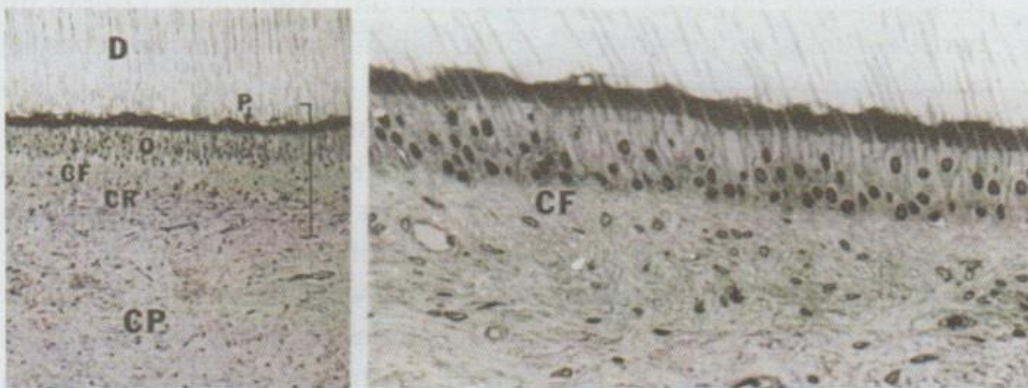
Elemen pulpa seperti jaringan ikat fibrous, terdiri dari sel-sel, jaringan dan substansi dasar. Perbedaan dengan jaringan ikat biasa adalah sifat fisiopatologisnya karena pulpa berada pada tempat tertutup. Gambaran histologi pulpa bervariasi berdasarkan umur, aktivitas formasi dentin, lokasi dan spesies.

Gambaran histologis daerah pulpa-dentin (Ingle, 2012), terdiri dari:

Mineralized dentin, predentin, ujung saraf, odontoblas, zona sub odontoblas (plexus saraf dan kapiler), Cell free zone of Weil, Cell-rich zone, dan pulp core.

Ada 4 zona yang berbeda dari tepi ke pusat pulpa (lihat Gambar 3):

- Odontoblastic layer
- Cell free zone of Weil
- Cell rich zone
- Pulp core



Gambar 3. Gambaran histologis daerah pulpa dentin (Ingle, 2008). Keterangan: D: dentin, P: predentin, O: odontoblas layer, CF: Cell free zone, CR: Cell-rich zone, dan CP: central pulpa.

Morfologi jaringan pulpa

Morfologi jaringan pulpa secara garis besar dibagi empat yaitu:

- Zona sentral: daerah ini berisi pembuluh darah dan saraf yang tertanam di dalam matriks pulpa bersama-sama dengan fibroblas. Terdapat juga *undifferentiated mesenchymal cell* dan sel imunokompeten (sel dendrit, makrofag, limfosit), fibers dan substansi dasar. Daerah sentral adalah massa pusat pulpa. Terdiri dari jaringan ikat longgar dan berisi

MIKROBIOLOGI SALURAN AKAR GIGI

Penyakit jaringan pulpa dan jaringan sekitar akar gigi secara langsung maupun tidak langsung berhubungan dengan mikroorganisme. Pengetahuan tentang hubungan antara jaringan pulpa dan periapikal sangat penting untuk dapat memahami proses terjadinya penyakit jaringan pulpa dan jaringan sekitar akar gigi serta perawatannya.

FLORA BAKTERIAL SALURAN AKAR

Flora bakteri saluran akar telah diselidiki selama bertahun-tahun, pada awalnya terutama terdiri dari mikroorganisme aerob dan anaerob fakultatif, yang paling banyak ditemukan adalah *streptococcus alfa hemolyticus*, misalnya *streptococcus viridans* (82% dari 337 biakan). Sedangkan pada penelitian 5 tahun terakhir ditemukan dari 700 spesies bakteri flora mulut hanya sedikit yang dapat diisolasi dari pulpa terinfeksi. Mikroorganisme yang banyak ditemukan adalah bakteri anaerob sejati, beberapa anaerob fakultatif dan sedikit bakteri aerob (Tabel 1).

Teknik kultur dan biologi molekuler membuktikan bahwa infeksi primer endodontik disebabkan oleh mikroba majemuk (*polymicrobial*) yang didominasi oleh bakteri anaerob obligat. Beberapa jenis bakteri yang ditemukan pada infeksi endodontik mempunyai profil bakteri yang bervariasi antara satu individu dengan individu yang lain yang dapat menjadi penyebab suatu penyakit pulpa.

Penelitian terakhir memperlihatkan genera bakteri pada infeksi endodontik primer yang diambil dari Torabinejad and Walton tahun 2012.

Tabel 1. Mikroorganisme yang diisolasi dari saluran akar gigi dengan lesi periapikal

Spesies Bakteri	Jumlah Galur Yang Diisolasi	Karakteristik
<i>Eubacteriums spp,</i>	59	Batang gram positif, tidak bergerak
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	54	Kokus gram positif, tidak bergerak
<i>Fusobacterium spp.</i>	50	Fusiformis gram negatif, tidak bergerak
<i>Porphyromonas spp.</i> (pigmen hitam)	32	Batang gram negatif, tidak bergerak
<i>Prevotella spp.</i> (pigmen hitam)	24	Batang gram negatif, tidak bergerak
<i>Streptococcus spp.</i>	18	Kokus gram positif, tidak bergerak
<i>Lactobacillus spp.</i>		Batang gram negatif, tidak bergerak
<i>Wolinella spp.</i>		Batang gram negatif, bergerak
<i>Prevotella spp.</i> (tidak berpigmen)	15	Batang gram negatif, tidak bergerak
<i>Aclinomyces spp.</i>	14	Batang gram positif,tidak bergerak
<i>Propionibacterium spp.</i>	7	Batang gram positif,tidak bergerak
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	7	Fusiformis gram negatif, tidak bergerak
<i>Vellonelia parvula</i>	6	Kokus gram positif, tidak bergerak
<i>Selenomanas sputigena</i>	6	Batang gram negatif, bergerak
Spp. lain	3	
Jumlah seluruh galur	353 (rata-rata 5,2 strain setiap saluran akar)	

Sumber: Sundquist (1998)

Tabel 2. Genera bakteri pada infeksi endodontik primer

GRAM-NEGATIVE BACTERIA		GRAM POSITIVE BACTERIA	
Anaerobes	Facultatives	Ana Anaerobes	Facultatives
Rods		Rods	Actin Omyces
Dialister	Capnocytophaga	Actinomyces	Corynebacterium
Poryphyromonas	Eikenella	Pseudoramibacter	Lactobacillus
Tannerella	Haemophilus	Filifactor	
Prevotella		Eubacterium	
Fusobacterium		Mogibacterium	
Campylobacter		Propionibacterium	
Synergister		Eggerthella	
Catonella		Olsenella	
Selenomonas		Bifidobacterium	
Centipeda		Stackia	
		Atopobium	
		Solobacterium	
		Lactobacillus	
Cocci		Cocci	
Veillonella	Neisseria	Micromonas	Streptococcus
Megasphaera		Peptostreptococcus	Enterococcus
		Fingoldia	Granulicatella
		Peptoniphilus	
		Anaerococcus	
		Streptococcus	
		Gemella	
Spirillia			
Treponema			

Sumber: Torabinejad dan Walton (2012)

Perbedaan hasil ini disebabkan oleh banyaknya perbedaan variabel termasuk teknik pengadaan sampel, media transport, media kultur, jenis inkubasi, dan metode identifikasi yang digunakan.

Pada infeksi endodontik primer, banyak ditemukan bakteri gram negatif. Spesies bakteri gram negatif secara konsisten ditemukan pada infeksi primer yang berhubungan dengan kelainan periapikal yaitu periodontitis apikalis dan abses periapikal. Genera bakteri yang ditemukan adalah: *Dialister*, *Treponema*, *Fusobacterium*, *Porphyrromonas*, *Prevotella*, dan *Tannerela*.

MACAM-MACAM INFEKSI ENDODONTIK

Macam infeksi Endodontik:

Infeksi Endodontik dapat diklasifikasikan berdasarkan lokasi anatomi (intraradikuler atau ekstraradikuler). Infeksi intraradikuler dibagi menjadi 3 kategori yaitu: infeksi primer, sekunder, dan persisten, tergantung pada saat mikroorganisme berada dalam saluran akar. Komposisi mikrobiota bervariasi tergantung jenis infeksi dan perbedaan jenis periodontitis apikal.

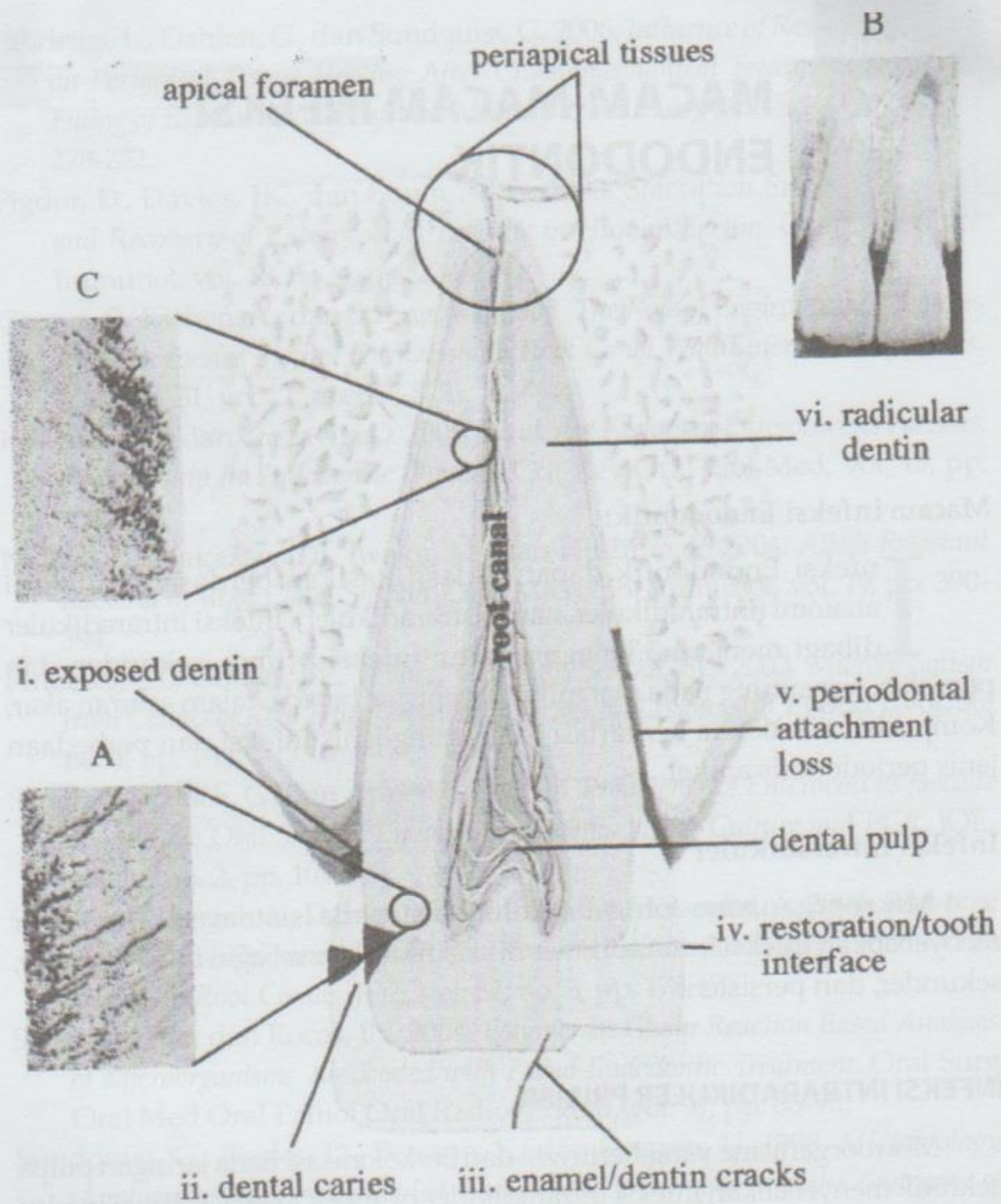
Infeksi Intraradikuler

Mikroorganisme yang berkolonisasi pada sistem saluran akar menyebabkan infeksi intraradikuler diklasifikasikan sebagai infeksi primer, sekunder, dan persisten.

INFEKSI INTRARADIKULER PRIMER

Mikroorganisme yang berinvansi dan berkolonisasi pada jaringan pulpa nekrotik menyebabkan infeksi intraradikuler primer. Dikenal sebagai infeksi awal atau *virgin infection*. Terdiri dari 10–30 spesies bakteri per saluran akar. Keterlibatan mikroorganisme pada tahap awal invasi pulpa akan memuncak pada saat inflamasi dan pada akhirnya terjadi nekrosis. Gambar 5.1 adalah gambar berbagai cara masuk bakteri ke dalam pulpa gigi.

Ada beberapa cara masuk bakteri ke dalam saluran akar dan jaringan periapikal yaitu melalui dentin yang terbuka, karies gigi, dentin yang retak, celah antara restorasi dan gigi, *periodontal attachment loss* dan sisa bakteri pada daerah apikal saluran akar (**Gambar 5**).



Gambar 5. Berbagai cara masuk bakteri ke dalam saluran akar dan periapikal (Love dan Jenkinson, 2002).

Keterangan gambar: (A) Dapat mengakibatkan infeksi penyakit pulpa dan periapikal (B) Periodontitis apikalis kronis terjadi melalui dentin yang retak (C) Infeksi saluran akar persisten

Inflamasi adalah respons dasar dari semua jaringan ikat pembuluh darah terhadap cedera atau jejas. Bila inflamasi terjadi pada jaringan pulpa, keadaan ini dikenal sebagai pulpitis yang dapat bersifat akut atau kronis.

Cedera atau jejas pada pulpa dapat mengakibatkan kerusakan sel atau kematian sel dan mengakibatkan terjadinya inflamasi. Cedera pulpa disebabkan oleh berbagai macam iritan pada pulpa. Iritan-iritan tersebut adalah mikroba atau mikroorganisme yang terdapat pada kavitas karies gigi dan saluran akar, iritan mekanis yang diantaranya disebabkan oleh prosedur operatif, trauma pada gigi yang menyebabkan fraktur atau berupa trauma mekanis lain misalnya tekanan berlebihan pada perawatan ortodontik dan prosedur kuretase. Sedangkan iritan kimia banyak terjadi karena pemakaian bahan sterilisasi, bahan irigasi, medikamen intrakanal, dan bahan obturasi (Torabinejad dan Walton, 2012).

Pulpitis adalah proses peradangan yang terjadi pada jaringan pulpa gigi dengan gejala klinik yang akut atau kronis. Pada umumnya peradangan pulpa atau pulpitis merupakan proses lanjutan dari karies. Dari berbagai penyebab terjadinya pulpitis pada umumnya yang terbanyak adalah bakteri penyebab karies gigi dan produk toksinnya. Ada beberapa jenis bakteri yang ditemukan pada jaringan pulpa yang mengalami infeksi yaitu dari golongan aerob maupun anaerob. Jenis bakteri aerob kebanyakan adalah jenis streptokokus yang berupa alfa hemolitik dan gama hemolitik sedangkan jenis anaerob yaitu kokus gram positif dan kokus gram negatif serta basil gram positif dan basil gram negatif.

Bakteri streptokokus mutan merupakan bakteri penyebab karies gigi yang dapat menimbulkan kerusakan struktur keras gigi yaitu enamel dan

dentin, hal ini diakibatkan oleh produk bakteri tersebut yang berupa asam laktat dan enzim proteolitik. Bakteri lain yang telah dibuktikan menjadi penyebab terjadinya karies gigi adalah *Porphyromonas* yang sebelumnya dikenal dengan nama *Bacteroides* serta bakteri *Peptoereptococcus* yang merupakan bakteri anaerob gram positif, bakteri ini sering dijumpai pada kasus-kasus abses jaringan pulpa dan periapikal (Mooduto, 2012).

Lipopolisakarida (LPS) dari bakteri *Porphyromonas endodontalis* dapat menyebabkan peradangan jaringan pulpa, pada pemeriksaan mikroskopik tampak adanya dilatasi pembuluh darah dan dapat menjadi penyebab suatu reaksi imunopatologi. Endotoksin bakteri dapat merusak fibroblas dan makrofag. Oleh karena itu, dikatakan bahwa LPS bakteri gram negatif memegang peranan penting pada terjadinya inflamasi jaringan pulpa dan periapikal.

Lipoteichoic acid (LTA) merupakan unsur pokok utama dari *outer envelope* bakteri gram positif. LTA merupakan molekul *amphipatic* yang terdiri dari hidrofilik dan hidrofobik *constituent*. Terdiri dari *lipid moiety* yang dasarnya tertanam pada membran sitoplasma.

Penelitian eksperimental yang dilakukan pada gigi pulpitis dibuktikan bahwa jaringan pulpa yang mengalami inflamasi banyak ditemukan berbagai metabolit asam arakidonat (prostaglandin, tromboksan, dan leukotrien) serta mediator inflamasi nonspesifik seperti histamin dan bradikinin, selain itu juga ditemukan produk-produk granula lisosom leukosit PMN.

Pada beberapa penelitian *in vivo* dan *in vitro* pada jaringan pulpa yang mengalami inflamasi menunjukkan adanya respons imun pada pulpitis *reversible* dan *irreversible* melalui ekspresi beberapa sitokin. Sitokin adalah polipeptida yang diproduksi oleh limfosit T dan B maupun sel-sel lain yang berfungsi sebagai respons terhadap mikroba dan antigen lain yang menjadi perantara dan mengatur reaksi imunologik dan reaksi inflamasi (Nair, 2004; Mooduto, 2012).

Beberapa sitokin yang memiliki peran penting pada reaksi inflamasi akut adalah *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), interleukin 1 (IL-1), dan interleukin 6 (IL-6). Baik TNF- α maupun IL-1 berperan penting terhadap peningkatan ekspresi molekul adhesi pada sel endothel yang mengakibatkan terjadinya migrasi dan perlekatan leukosit dan peningkatan produksi sitokin serta eikosanoid (prostaglandin dan leukotrien). IL-1 dan IL-6 juga berperan dalam mengaktivasi monosit yang telah berada di area inflamasi menjadi makrofag dan meningkatkan proliferasi dari makrofag. TNF- α disintesis

oleh makrofag dan sel T, IL-1 dihasilkan oleh makrofag, sedangkan IL-6 dihasilkan oleh makrofag dan limfosit di daerah inflamasi dan disintesis oleh induksi TNF- α dan IL-1 (Mooduto, 2012).

Pada pulpa gigi dan jaringan periradikuler, inflamasi dapat bersifat akut atau kronis. Kedua sifat ini hanya dapat dibedakan pada pemeriksaan histologi dan tergantung pada tipe atau jenis sel yang dominan pada lesi. Lekosit merupakan sistem pertahanan tubuh aktif yang dapat dibedakan menjadi agranulosit (terdiri dari limfosit dan monosit), serta granulosit (terdiri dari PMN, eosinofil dan basofil). PMN dan makrofag adalah lekosit utama yang menyerang dan menghancurkan bakteri, virus, dan bahan-bahan lain yang merugikan yang masuk ke dalam tubuh.

Neutrofil adalah sel darah putih pertama yang melakukan migrasi dari pembuluh darah ke tempat cedera. Fungsi netrofil adalah untuk memfagositosis bakteri dan debris selular. Neutrofil polinuklear (PMN) tertarik ke daerah inflamasi oleh faktor kemotaktik, yang dihasilkan oleh bakteri, komplemen (C5a), produk jalur lipo oksigenase, dan sitokin. Neutrofil juga melepaskan zat-zat kimia yang menarik sel darah putih lain ke tempat peradangan, dengan proses yang disebut kemotaksis.

Neutrofil merupakan lekosit granular yang paling banyak, jumlahnya mencapai 3.000–6.000 per mm^3 . Bentuk nukleusnya bervariasi sehingga disebut sebagai Leukosit Polimorfo Nukleus dan mempunyai diameter sebesar 7 μm dalam darah dan 10–12 μm dalam sediaan hapusan darah kering. Pada sediaan darah yang terpulas, sitoplasmanya terlihat bergranula. Sel ini mempunyai inti bersegmen dalam bentuk bermacam-macam, seperti kacang, tapal kuda, dan lain-lain. Segmen/lobus dari inti berkisar 2–4 buah. Inti terisi penuh oleh butir-butir kromatin padat sehingga mudah mengikat zat warna basa menjadi biru atau ungu.

Makrofag adalah monosit yang telah meninggalkan aliran darah dan memasuki jaringan. Pada pulpa gigi, makrofag ditemukan di daerah kaya sel (Mooduto, 2012). Sel ini berukuran 10–30 μm dan pada umumnya mempunyai inti lonjong atau berbentuk ginjal yang terletak eksentris.

Dengan pembacaan mikroskop cahaya dan pengecatan menggunakan pewarnaan H&E standar, sel ini tampak besar, pipih dan berwarna merah muda (Robbins, 2007). Makrofag yang teraktivasi menyebabkan ukuran sel bertambah besar, kandungan enzim lisosom menjadi meningkat, metabolismenya lebih aktif dan kemampuan membunuh mikroorganismenya lebih besar.

LESI PERIAPIKAL GIGI

KERADANGAN JARINGAN PULPA DAN PERIAPIKAL

Inflamasi merupakan mekanisme penting yang diperlukan tubuh untuk mempertahankan diri dari bahaya seperti kerusakan jaringan. Iritasi terhadap jaringan pulpa dapat disebabkan berbagai hal, antara lain adalah mikroorganisme yang dapat mengakibatkan respons tubuh pada jaringan pulpa yang dikenal sebagai pulpitis atau inflamasi jaringan pulpa.

Pulpa gigi dilindungi oleh enamel dan dentin dari serangan mikroorganisme patogen rongga mulut. Paparan dari mikroorganisme dan hasil produk toksin bakteri terhadap pulpa gigi akan menyebabkan terjadinya karies gigi, fraktur serta memicu terjadinya respons inflamasi lokal. Peningkatan infeksi dan peradangan lokal tersebut pada akhirnya bila berjalan terus menerus akan menyebabkan nekrosis pulpa serta dapat berlanjut ke jaringan periapikal yang menghasilkan lesi periapikal.

Pulpitis merupakan respons protektif yang sangat diperlukan untuk mengembalikan pada keadaan sebelum dan sesudah trauma untuk memperbaiki diri. Respons inflamasi pulpitis sangat tergantung pada pembuluh darah dan cairan yang beredar dalam pembuluh darah. Apabila tubuh berhasil mempertahankan homeostasis dan pengaruh yang merugikan, maka akan terjadi perbaikan jaringan yang rusak. Keadaan ini dikenal sebagai *Pulpitis Reversible*. *Pulpitis reversible* adalah suatu radang pulpa pada tingkat ringan sampai sedang, yang disebabkan oleh suatu rangsang dan sistem pertahanan jaringan pulpa masih mampu mengatasinya. Dapat sembuh kembali bila rangsang dihilangkan. Gejala klinik berupa rasa nyeri akan hilang bila penyebab nyeri dihilangkan. Pada pemeriksaan mikroskopik tampak adanya dentin reparatif, pecahnya

lapisan odontoblas, dilatasi pembuluh darah, udem, dan kadang-kadang terdapat sel radang akut maupun kronik.

Iritan/mikroba bila berjalan terus atau intensitasnya meningkat, maka akan terjadi inflamasi pulpa yang parah atau dikenal sebagai *Pulpitis irreversible*. *Pulpitis irreversible* adalah inflamasi parah yang tidak akan menyembuh kembali meskipun penyebabnya dihilangkan. *Pulpitis irreversible* merupakan akibat atau kelanjutan dari *pulpitis reversible*. Gejala kliniknya berupa rasa nyeri yang hebat dan tidak mereda walaupun penyebabnya dihilangkan. Keadaan ini disebabkan oleh kuman atau toksin kuman karies gigi yang mengakibatkan reaksi inflamasi atau imunologik. Keradangan yang berat dan melampaui mekanisme pertahanan tubuh dapat menyebabkan kematian jaringan pulpa atau nekrosis dan dapat berlanjut pada keradangan di daerah periapikal.

Lesi periapikal bermula dari respons singkat inflamasi akut yang intensitasnya bervariasi disertai rasa nyeri, penyimpangan pada gigi, serta nyeri pada saat perkusi. Perubahan jaringan ini ditandai dengan adanya hiperemia dan pengerahan neutrofil yang biasanya terbatas pada ligamen periodontal. Iritasi yang terjadi secara terus menerus di daerah apikal akan memberikan respons akut yang mengakibatkan perubahan menjadi jaringan granulomatososa dengan inflamasi kronis sel-sel fibroblas granuloma apikal. Kondisi ini bersifat asimtomatik yang disertai dengan pembentukan daerah radiolusen sebagai akibat dari penyerapan tulang periapikal. Sebuah granuloma dapat berbentuk laten atau berubah menjadi inflamasi kista yang mekanismenya belum diketahui secara pasti. Kista didiagnosis sebagai adanya suatu pembentukan kavitas yang dibatasi oleh lapisan epitel skuamous bertingkat dengan ketebalan tertentu dan kapsul fibrous.

Perubahan patologis pada jaringan periapikal merupakan reaksi pertahanan tubuh terhadap bakteri yang keluar dari pulpa gigi terinfeksi melalui foramen apikal. Respons ini ditandai oleh perpindahan terus menerus dari leukosit, polimorfonuklear, monosit, plasma dan sel mast menuju ke daerah yang terinfeksi dan sebagian besar untuk mencegah masuknya mikroba ke dalam jaringan periapikal. Terdapat kemiripan antara respons imunologi dengan reaksi lain terhadap infeksi bakteri, kecuali pada penyerapan tulang periapikal. Dalam hal ini, meskipun tanggung jawab dari sel imun dan produksi mediator inflamasi untuk melindungi sel *host* dari invasi patogen, ternyata banyak terjadi penyerapan tulang periapikal (Kawashima *et al.*, 2007).

TAHAPAN RESPONS IMUN TERHADAP ANTIGEN

Setelah masuknya antigen ke dalam tubuh, maka akan terjadi respons untuk mengeliminasi dan membuat tubuh kembali kepada keseimbangan semula. Antigen yang masuk dapat berupa suatu jejas kimia, mekanis maupun biologis seperti bakteri, virus dan jamur. Setelah adanya antigen, pada hari ke 0–3 terjadi *recognition and activation phase*. Sel yang berperan pada fase ini adalah limfosit B naif, limfosit T naif, *Antigen Presenting Cell* (APC) yang berfungsi untuk mengenali dan merespons antigen yang masuk lalu menyeleksi dan mengaktifkan sel-sel respons imun agar nantinya dapat bekerja mengeliminasi antigen. Fase ini adalah *innate immunity* yang merupakan baris terdepan perlindungan tubuh.

Pada hari ke-7 sampai ke-14 terjadi *activation and effector phase*. Sel yang berperan adalah *effector T lymphosit* dan sel-sel pada *adaptive immunity*. Antibodi dan limfosit T mengeliminasi ekstraseluler dan intraseluler. Fungsi dari *innate immunity* sama dengan *adaptive immunity*, tetapi *adaptive immunity* dapat membantu meningkatkan fungsi dari *innate immunity*.

Pada hari ke-14 sampai ke-30 merupakan *effector phase* dan homeostasis, sel-sel yang berperan pada fase efektor mulai menurun diikuti oleh peningkatan fase homeostasis. Pada proses ini terjadi suatu apoptosis di mana banyak sel limfosit yang mati (Abbas dan Litchman, 2010).

KLASIFIKASI LESI PERIAPIKAL

Lesi periapikal dapat diklasifikasikan berdasarkan temuan klinis dan histologis. Sama dengan penyakit pulpa, terjadi korelasi antara gejala klinis dengan simptom dan durasi lesi dibandingkan dengan gambaran histologis. Berdasarkan hal tersebut maka lesi periapikal diklasifikasikan menjadi enam kelompok, yaitu: jaringan periapikal normal, periodontitis apikalis simptomatik (akut), periodontitis apikalis asimtomatik (kronis), *condensing osteitis*, abses apikal akut, dan abses apikal kronis (Torabinejad dan Walton, 2012).

Lesi dapat dihubungkan dengan simptom seperti rasa sakit atau tidak nyaman digolongkan sebagai keadaan akut (simptomatik), sedangkan gejala ringan atau tidak ada simptom diidentifikasi sebagai kronis (asimptomatik). Periodontitis Apikalis dapat juga terjadi sebagai akibat dari infeksi sekunder pada prosedur perawatan saluran akar, hal ini diakibatkan karena kurangnya kontrol infeksi pada saat dilakukan perawatan sehingga terjadi reinfeksi pada sistem saluran akar akibat obturasi yang tidak hermetis atau

IMUNOPATOLOGI PERIODONTITIS APIKALIS KRONIS

PENGERTIAN IMUNOPATOLOGI

Imunopatobiologi merupakan suatu ilmu yang berasal dari perkembangan Patobiologi dan Imunologi yang mempunyai spektrum luas dan merupakan sumber konsep, baik dalam pengkajian maupun untuk penelitian. Akhir-akhir ini, dengan perkembangan biologi seluler dan molekuler, maka muncul Patobiologi Seluler dan Patobiologi Molekuler. Imunopatobiologi merupakan hibrida dari Imunologi dan Patobiologi. Patobiologi adalah ilmu yang mempelajari perubahan biologis yang tidak seimbang (*imbalance*), mulai dari sistem sampai molekul yang dalam kondisi ekstrem dapat menyebabkan penyakit. Sedangkan Imunologi adalah ilmu yang mempelajari tentang imunitas. Jadi Imunopatobiologi merupakan ilmu yang mempelajari perubahan *imbalance* imunitas yang dalam keadaan ekstrem dapat menimbulkan suatu penyakit (Mooduto, 2012).

Berdasarkan istilah Imunopatobiologi, maka dimunculkan istilah Imunopatobiogenesis yang berkonsep pada genesis dari perubahan biologis imunitas yang *imbalance*, mulai dari sistem sampai molekul yang dalam keadaan ekstrem akan menimbulkan gejala dan keluhan. Imunopatobiogenesis resorpsi periapikal gigi akibat suatu jejas oleh bakteri *Enterococcus faecalis* dapat menyebabkan perubahan *imbalance* imunitas yang dalam keadaan ekstrem dapat menimbulkan penyakit peradangan kronik daerah periapikal gigi. Pada konsep Imunopatobiogenesis dikonsepsikan sebagai genesis perubahan biologis imunitas yang *imbalance* sampai tingkat molekul.

BEBERAPA KOMPONEN IMUNITAS YANG TERLIBAT PADA PROSES KERADANGAN

TLR pada *Innate Immunity*

Mamalia memiliki dua tipe imunitas untuk menyingkirkan patogen, yaitu *innate immunity* dan *adaptive immunity*. *Innate immunity* berperan sebagai sensor atau primer eliminasi patogen, sedangkan *adaptive immunity* berperan menimbulkan memori imunologis. *Toll-like receptors* adalah *membran signaling receptor* yang berperan penting dalam pertahanan tubuh alami untuk melawan mikroba. Fungsi tersebut sangat tergantung pada peran PRR (*pattern recognition receptors*) untuk mengenali *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) yang spesifik pada tiap mikroba. PRR secara fungsional dapat diklasifikasikan ke dalam 2 kelas, yaitu *signaling* dan *nonsignaling* PRR yang meliputi faktor *soluble* dan faktor protein trans-membran (Carpenter dan O'Neill, 2007).

Signaling PRR terdiri dari protein trans-membran dan protein sitosolik. Protein *nonsignaling* PRR trans-membran yang terkenal adalah TLRs yang terdiri dari komponen ekstraseluler yang kaya *leucine* (terdiri dari 550 sampai 980 asam amino, mempunyai kapasitas mengikat ligan) dan komponen intraseluler yang dikenal sebagai TIR (*Toll/IL-1R-like*) dengan panjang sekitar 200 asam amino yang berfungsi meneruskan sinyal untuk respons selanjutnya (Kawai and Akira, 2006). Sedangkan protein sitosolik dari *signaling* PRR contohnya adalah *nucleotide binding oligomerization domain* (Nod) yang terdiri dari Nod 1 dan Nod 2.

TLR dibagi menjadi dua golongan menurut lokasinya yaitu yang terdapat pada membran plasma dan yang terletak pada membran endosomal. TLR yang terletak pada membran plasma adalah TLR-1,2,3,4,5 dan 6, sedangkan yang terletak pada membran endosomal adalah TLR-7,8 dan 9. (Abbas dan Lihtman, 2007). TLR pada umumnya bersifat homodimer tetapi TLR-2 dapat berfungsi sebagai dimer dan dapat sebagai heterodimer dengan TLR-1 atau TLR-6 dan memiliki spesifikasi yang berbeda pada tiap dimernya. TLR-2 merupakan Peptidoglycan (PGN) yang dapat menginduksi TLR-2 dan aktivasinya melalui Myd 88 (*Myeloid differentiation protein 88*), IRAK (*IL-1 receptor-associated kinase*). TRAF6 (*TNF-Receptor Associated Factors-6*) dan IKK (*I kappa B kinase*) untuk menginduksi NF kappa B sinyal transduksi (Wang *et al.*, 2006). TLR merupakan bagian dari struktur umum dan komponen sinyal yang menimbulkan aktivasi NF-kB. Berbagai literatur terkini menunjukkan bahwa aktivasi NF-kB tidak seragam dan ligan TLR

yang berbeda dapat mencetuskan jalur ganda yang polanya dapat berbeda. Inhibitor TLR dapat berupa molekul yang berbeda dan dapat mengintervensi tahap yang berbeda pula.

Nuclear Factor-kappa B (NF-κB)

Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B Cells (NF-κB) adalah kompleks protein yang mengendalikan transkripsi DNA. NF-κB ditemukan pada hampir seluruh jenis hewan dan terlibat dalam respons selular terhadap rangsang seperti stres, sitokin, radikal bebas, radiasi ultra violet, oksidasi LDL, serta antigen bakteri atau virus.

Ada lima famili NF-κB pada mamalia (Lorenzo *et al.*, 2011):

- a. p50 yang diproses dari prekursornya p105, ditulis dalam kode NF-κB1
- b. p52 yang diproses dari prekursornya p100, ditulis dalam kode NF-κB2
- c. Rel A (juga dinamakan p65) ditulis dalam kode Rel A
- d. Rel B ditulis dalam kode Rel B
- e. c-Rel ditulis dalam kode REL.

NF-κB yang pertama kali diidentifikasi adalah p50 (NF-κB1) dan p65 (Rel A), bentuk paling aktif dan paling sering diketemukan pada NF-κB adalah heterodimer dari p65 (Rel A) dan p50 (NF-κB1) dan heterodimer tersebut merupakan bentuk klasik NF-κB dan family NF-κB sebagian besar terdapat dalam sitoplasma yang berikatan dengan protein inhibitor IκB. NF-κB dalam keadaan normal ditemukan dalam bentuk inaktif di sitoplasma sebagai heterodimer p50/p65 berikatan dengan unit inhibitor IκBα, pada sel yang tidak mengalami rangsangan, NF-κB terikat pada inhibitor κB (IκB) sehingga tidak mampu menuju inti, apabila terkena rangsangan IκB kinase kompleks akan memfosforilasi IκB yang akan mengakibatkan ubiquinisasi dan degradasi oleh proteosome. Akhir dari kaskade sinyal ini adalah IκB yang telah difosforilasi dan diubiquitinasi yang masih berikatan dengan NF-κB di sitoplasma akan didegradasi oleh proteosome 26S secara selektif. Keadaan ini akan menimbulkan NLS (*Nuclear Located Sequence*) menjadi terbuka sehingga NF-κB terlepas dari IκB. Dalam hal ini, NF-κB akan mentranskripsi berbagai mRNA gen target di antaranya adalah iNOS. Aktivasi yang tidak semestinya dari NF-κB dikaitkan dengan berbagai proses inflamasi di antaranya adalah inflamasi kronis dan periodontitis (Gilmore, 2006).

NF-κB terdapat dalam sitoplasma hampir seluruh sel dalam bentuk tidak aktif, terikat dengan protein inhibitor IκB dan seluruh protein dari NF-

PROSES TERJADINYA PERIODONTITIS APIKALIS KRONIS

Bakteri yang tertinggal pada saat dilakukan perawatan saluran akar merupakan penyebab utama pada kegagalan perawatan saluran akar. *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), adalah suatu habitat normal dalam rongga mulut, merupakan suatu bakteri *coccus* gram positif, tunggal, berpasangan, atau dalam rangkaian pendek. Mempunyai sifat fakultatif anaerob sehingga dapat hidup dengan atau tanpa oksigen. *E. faecalis* dapat masuk ke dalam saluran akar melalui karies atau disaat pengambilan tumpatan sementara antar kunjungan pasien. *E. faecalis* yang mungkin terdapat pada biofilm plak lidah, dapat masuk ke dalam saluran akar pada saat perawatan saluran akar dan selanjutnya menjadi patogen.

Bakteri *E. faecalis* mampu bertahan hidup pada kondisi *post endodontic treatment* karena kemampuannya dalam membentuk biofilm untuk mempertahankan diri pada kondisi yang keras juga mampu meningkatkan ion kalsium (Ca) pada struktur biofilm dalam lingkungan yang terbatas nutrisinya di lingkungan anaerob. Ketika bakteri tumbuh sebagai biofilm, proses genetik dan metabolisme bakteri berubah menjadi matriks yang kompleks, hal ini dapat mencegah *agent* mikrobial untuk bekerja. Resistensi terhadap antibiotik dapat meningkat sampai 1.500 kali ketika bakteri berkembang menjadi biofilm dibanding dalam bentuk sel plankton (George *et al.*, 2005).

Lingkungan mikro saluran akar pada saat perawatan saluran akar akan menstimulasi kalsifikasi biofilm bakteri sehingga Konsep biofilm bakteri merupakan keuntungan tambahan yang dikaitkan pada Infeksi yang persisten. Mengerti pola dan mekanisme pada permulaan kolonisasi bakteri *E. faecalis* pada tubuli dentin dapat membantu untuk mengembangkan prosedur klinik yang lebih efektif untuk manajemen dan eliminasi bakteri *E. faecalis*.

Perawatan saluran akar merupakan upaya agar gigi yang telah mengalami infeksi tidak dicabut. Apabila gigi telah mengalami infeksi sebelum dirawat, keberhasilan perawatan akan turun dibandingkan saluran akar yang dirawat tanpa peradangan periapikal. Hal ini disebabkan karena setelah pulpa mengalami nekrosis, sistem saluran akar yang terdiri dari saluran akar utama dan saluran akar tambahan atau ramifikasi di bagian apikal akan menjadi tempat terjadinya kolonisasi bakteri. Adanya hubungan antara pulpa dan daerah periapikal akan mengakibatkan bakteri yang tertinggal dalam saluran akar menjadi penyebab proses inflamasi pada jaringan periapikal, kemudian perkembangan proses tersebut akan menyebabkan resorpsi di daerah periapikal gigi yang dikenal sebagai Periodontitis Apikalis Kronis yang merupakan tanda suatu kegagalan perawatan saluran akar.

Bakteri *E. faecalis* merupakan bakteri yang mampu bertahan hidup setelah perawatan saluran akar (Rocas *et al.*, 2004). *E. faecalis* merupakan spesies yang paling sering terdeteksi pada infeksi rongga mulut, di antaranya adalah infeksi saluran akar gigi dan abses periapikal. Walaupun terdapat pada jumlah yang sedikit dalam keseluruhan flora dari gigi yang nekrosis tanpa dirawat, *E. faecalis* sering ditemukan dalam saluran akar yang telah dilakukan pengisian saluran akar dengan gejala Periodontitis Apikalis Kronis. *E. faecalis* mempunyai sistem adhesi yang baik pada dentin saluran akar karena mempunyai *Ace*, yaitu suatu *colagen binding protein* yang mempunyai target pada protein matriks ekstraselular sel *host* yang mampu berlekatan dengan kolagen tipe 1. Kolagen tipe 1 adalah komponen utama dentin yang terdiri dari sekitar 90% bentuk organik (Kowalski *et al.*, 2006). Tetapi sampai saat ini mekanisme imunopatobiologi resorpsi periapikal gigi akibat infeksi bakteri *E. faecalis* masih belum terungkap secara jelas.

Pada penelitian Yuanita (2012), terbukti bahwa bakteri *E. faecalis* meningkatkan jumlah sel pengeksresi TLR-2 pada jaringan periapikal gigi. Terdapatnya peningkatan sel pengeksresi TLR-2 pada jaringan periapikal yang mengalami inflamasi dibandingkan jaringan periapikal yang sehat. Hasil penelitian Yuanita (2012) membuktikan bahwa infeksi bakteri *E. faecalis* pada jaringan periapikal terbukti meningkatkan sel pengeksresi TLR-2.

Bakteri *E. faecalis* dapat bertahan hidup dalam kondisi nutrisi yang terbatas dalam jangka waktu yang lama (Ingle *et al.*, 2008). *E. faecalis* mengandung *Lipoteichoic Acid* (LTA) yang merupakan unsur pokok utama dari *outer envelope* bakteri gram positif. LTA dapat dikenali oleh molekul

signaling spesifik pada permukaan sel *host* yang disebut *Toll-like receptors* (TLR), menghasilkan stimulasi *innate* dan *immune defensive*. *Toll-like Receptors* adalah *membran signaling receptor* yang berperan penting dalam pertahanan tubuh alami terhadap mikroba. Stimulasi TLR oleh komponen mikroba mengakibatkan aktivasi *signaling pathways* dan dengan demikian akan menginduksi ekspresi beberapa gen yang terlibat dalam respons imun.

Pengenalan mikroba oleh TLR dilakukan oleh dimer TLR. TLR-2 membentuk *heterophilic* dimer dengan TLR-1 dan TLR-6 tetapi pada kasus lain membentuk homodimer. Dimerisasi TLR mengakibatkan aktivasi *signaling pathway* untuk mempertahankan domain sitoplasma TIR (*Toll/IL-1R-like*). Domain TIR mempunyai adaptor *Myeloid differentiation factor-88* (MyD-88), yang penting untuk induksi sitokin inflamasi seperti IL-12 dan TNF- α . Beberapa dari ligan spesifik yang luas dari TLR-2 mengadakan dimer dengan TLR lain untuk mendeteksi ligan dan menginduksi *signaling*. Dimerisasi domain *signaling* TLR-2 dapat gagal untuk menginduksi aktivasi respons proinflamasi, yaitu translokasi NF- κ B ke dalam nukleus, tetapi heterodimerisasi TLR-2 dengan salah satu TLR-6 atau TLR-1 dapat menginduksi *signaling*. *Signaling pathway* intraselular yang diaktivasi oleh TLR bekerja sama dengan *signaling* IL-1R untuk memelihara TIR (*Toll/IL-1R* homologi) domain. Aktivasi dan *signaling* melalui domain TIR mengakibatkan rekrutmen sitoplasmik adaptor molekul MyD 88, mengaktifkan famili IRAK (*IL-1 receptor-associated kinase*), menghasilkan rekrutmen TRAF6 kemudian mengakibatkan degradasi ik-B (I kappa B kinase) dan translokasi NF- κ B ke dalam nukleus. TLR-2 mengaktifkan NF- κ B sehingga menghasilkan peningkatan regulasi molekul yang diketahui penting misalnya *Nitric Oxide*.

Terdapat peningkatan ekspresi NF- κ B pada jaringan periapikal yang mengalami inflamasi dibandingkan jaringan periapikal yang sehat. Hasil penelitian Yuanita (2012) membuktikan bahwa keberadaan bakteri *E. faecalis* pada jaringan periapikal berpengaruh terhadap peningkatan NF- κ B. Kehilangan komponen NF- κ B mengakibatkan defisiensi imun dan peningkatan kerentanan terhadap infeksi.

Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) merupakan protein kompleks yang mengendalikan transkripsi DNA. NF- κ B ditemukan pada hampir seluruh jenis hewan dan terlibat dalam respons seluler terhadap rangsang termasuk bakteri (Brasier, 2006). Keberadaan bakteri *E. faecalis* pada jaringan periapikal berperan sebagai antigen sehingga memicu respons imunologis seluler dan humoral. *E. faecalis* dapat menjadi penyebab utama terjadinya Periodontitis Apikalis Kronis setelah dilakukan

RESPONS IMUN PENYEMBUHAN PERIODONTITIS APIKALIS KRONIS OLEH PROPOLIS

Konsep penyembuhan pada Periodontitis Apikalis Kronis disebabkan karena propolis mempunyai sifat antiinflamasi karena adanya kandungan senyawa flavonoid, asam amino, terpen, serta derivat asam sinamat pada propolis. Mekanisme propolis dalam menghambat inflamasi disebabkan karena propolis dapat menghambat sintesis eikosanoid. Penghambatan ini akan menyebabkan penurunan kandungan asam arakidonat pada jaringan membran fosfolipid sel 40 yang lebih lanjut akan mengakibatkan terhambatnya pelepasan sejumlah mediator inflamasi seperti prostaglandin, leukotrin, dan tromboksan (Sabir, 2005).

Propolis mempunyai komponen utama flavonoid dan asam fenolat termasuk *caffeic acid phenylethylester* (CAPE) yang kandungannya dapat mencapai sekitar 50% dari seluruh komponen. CAPE mempunyai sifat biologi dan farmakologi sebagai antiinflamasi karena dapat menurunkan umur leukosit yang berperan pada proses inflamasi dengan cara menginduksi apoptosis pada tikus yang mengalami peradangan pada subkutannya.

Seperti telah diketahui bahwa *Nuclear Transcription Factor kappa B* (NF- κ B) berperan penting pada beberapa proses fisiologis dalam tubuh seperti respons imun, proliferasi sel dan inflamasi melalui peningkatan transkripsi sejumlah sitokin, enzim, kemokin, faktor apoptotik, dan faktor pertumbuhan sel. Beberapa senyawa alami dan sintetis telah ditemukan untuk menghambat aktivasi NF- κ B dan memberi efek antiinflamasi secara *in vitro* dan *in vivo*. CAPE secara spesifik menghambat aktivasi NF- κ B dan menginduksi apoptosis.

Propolis terdiri dari resin (50%), *wax* (30%), *essential oils* (10%), *pollen* (5%) dan komponen organik (5%) (Gomez *et al.*, 2006). Resin mengandung

flavonoid, fenol, dan berbagai bentuk asam (Borelli *et al.*, 2002). Salah satu ikatan fenol yang ada dalam propolis yaitu *Caffeic Acid Phenethyl Ester* (CAPE). CAPE adalah senyawa fenolik, strukturnya berhubungan dengan flavonoid dan merupakan salah satu komponen utama propolis. CAPE dianggap mempunyai sifat antiinflamasi yang bersifat inhibitor kuat dari NF- κ B dan memberi efek antiinflamasi pada penelitian *in vitro* dan *in vivo*. Pengaktifan NF- κ B diinduksi oleh mitogen dan sitokin. CAPE menghambat sintesis DNA yang berikatan dengan NF- κ B yang menekan induksi ekspresi gen pada sitokin pro-inflamasi. CAPE juga telah terbukti secara langsung menghambat enzim COX-1 dan COX-2 dan menghambat aktivasi ekspresi gen COX-2 (prostaglandin) selain itu juga bersifat sebagai imunostimulan (Guilliams, 2006).

Pada beberapa tahun terakhir, penelitian *in vitro* tentang ekstrak propolis Jawa Timur di bidang Konservasi gigi membuktikan bahwa propolis bersifat antibakteri dan antibiofilm terhadap bakteri *E. faecalis* pada konsentrasi 12%. Selain itu aman digunakan pada konsentrasi 25% (Yuanita, 2013). Ekstrak propolis Jawa Timur dapat dimanfaatkan sebagai medikamen intrakanal yang biokompatibel dan potensial pada periodontitis apikalis kronis akibat resistensi bakteri *E. faecalis* karena pada penelitian Yuanita (2016a) terbukti bahwa ekstrak propolis Jawa Timur dapat meningkatkan Osteoprotegerin (OPG) secara bermakna ($p < 0,05$) dibanding kelompok yang diinduksi oleh bakteri *E. faecalis*, hal ini kemungkinan disebabkan karena propolis bersifat menghambat NF- κ B dan sitokin-sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 dan TNF- α . Ekstrak propolis secara signifikan menekan peradangan dengan memblokir aktivasi NF- κ B sebagai faktor transkripsi, sehingga tidak masuk ke dalam inti sel. OPG merupakan protein yang melindungi tulang dari proses penyerapan (*protector of the bone*), selain itu juga disebut sebagai *Osteoclastogenesis inhibitory factor* (OCIF), OPG merupakan anggota superfamili TNF yang berfungsi sebagai reseptor umpan terhadap RANKL yang berkompetisi dengan RANK agar tidak terbentuk ikatan RANK dengan RANKL. Selanjutnya peningkatan OPG akan mencegah terjadinya osteoklastogenesis dan aktivasi sel osteoklas dewasa. Peningkatan ekspresi OPG dan penurunan RANKL akan menghambat osteoklastogenesis.

Pada penelitian Yuanita (2016b) juga membuktikan bahwa kelompok propolis menurunkan secara bermakna NFATc1 ($p < 0,05$). NFATc1 merupakan regulator kunci pada tulang karena *signaling* NFAT merupakan faktor penting untuk diferensiasi osteoklas dan resorpsi tulang serta

PENUTUP

Inflamasi kronis di daerah periapikal gigi dikenal sebagai Periodontitis Apikalis Kronis adalah suatu pertahanan aktif *host* terhadap invasi bakteri dan toksinnya. Mengingat hal tersebut apabila proses perjalanan penyakit Periodontitis Apikalis Kronis dapat dicegah maka kegagalan perawatan saluran akar akan dapat diatasi.

Masyarakat dunia dan juga khususnya Jawa Timur sekarang mulai menggunakan obat dari bahan alam (*back to nature*). Pemanfaatan *herbal medicine* mulai menjadi pilihan masyarakat karena selain mengurangi penggunaan substansi kimia dan sintetis yang berbahaya juga dapat meningkatkan potensi pemanfaatan bahan alam. Di Jawa Timur, propolis *Apis mellifera* dikumpulkan dari sarang lebah yang terdapat di daerah Lawang yang terletak di dataran tinggi yang di dominasi oleh *cotton silk tree* (*Ceiba peltandra* L).

Propolis Lawang Jawa Timur mempunyai zat aktif flavonoid, apigenin, dan tt farnesol. Propolis mempunyai komponen utama flavonoid dan asam fenolat termasuk CAPE. CAPE mempunyai sifat sebagai antiinflamasi karena dapat menghambat aktivasi NF- κ B dan menginduksi apoptosis. CAPE dapat menghambat sintesis DNA yang berikatan dengan NF- κ B yang menekan induksi ekspresi gen pada sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α . Propolis juga dapat meningkatkan ekspresi Osteoprotegerin (OPG) sebagai protein pelindung pulpa pada proses resorpsi tulang di daerah periapikal gigi. Bila terjadi peningkatan OPG maka tidak terjadi ikatan antara RANK-RANKL. Hal tersebut akan menyebabkan terjadinya ikatan antara OPG dengan RANKL yang mengakibatkan menurunnya ekspresi NFATc1. NFATc1 adalah regulator kunci pada diferensiasi osteoklas dan resorpsi tulang. Bila NFATc1 dihambat pembentukannya

Propolis pada Imunopatobiologi Penyembuhan Periodontitis Apikalis Kronis



Dr. Tamara Yuanita, drg., M.S., Sp.KG(K) lahir di Surabaya, pada 25 Juni 1960. Menikah dan dikaruniai dua orang anak, Chitra Tania Anindita, S.E., dan Raden Panji Surya Putra, dr. Menjadi staff pengajar di Departemen Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya sejak tahun 1986 hingga sekarang dengan pangkat dan jabatan terakhir Pembina Tk. I, gol IV/B.

Menamatkan pendidikan Sekolah Dasar di SD GIKI Gubeng Surabaya, lulus tahun 1972. Pendidikan Sekolah Menengah Pertama di SMP Negeri VI Surabaya, lulus tahun 1975. Sekolah Menengah Atas di SMA Negeri II Surabaya, lulus tahun 1979. Menyelesaikan Pendidikan Tinggi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya, lulus Dokter Gigi tahun 1984. Lulus Magister Sains (S2) di Fakultas Pascasarjana Universitas Airlangga pada tahun 1993. Lulus Doktor (S3) Ilmu Kedokteran di Universitas Airlangga pada tahun 2012 dengan predikat Cum Laude. Mengikuti Pendidikan Profesi sebagai Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi (Sp.KG) di Universitas Airlangga lulus tahun 2002. Sebagai Konsultan (K) di bidang Endodontologi pada tahun 2006. Mendalami Penelitian tentang Propolis sejak tahun 2013. Sebagai Pembicara di APIMONDIA (Apicultural Congress) ke-43 di Ukraina tahun 2013, APIMONDIA ke-44 di Korea tahun 2015. Annual World Dental Congress (FDI) di Thailand tahun 2015. The Global Strategy to Combat Emerging Infectious Diseases (GSEID) di Surabaya tahun 2016 dan di Asean Endodontic Congress (AEC) di Bali tahun 2016.

Mendaftarkan hak paten Propolis sebagai medikamen sterilisasi pada perawatan saluran akar dan obat kumur anti karies gigi pada tahun 2017.



Airlangga University Press

Kampus C Universitas Airlangga
Mulyorejo, Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247
Fax. (031) 5992248
E-mail: aup.unair@gmail.com

ISBN 978-602-6606-68-6



9 786026 606686