

**INAKTIVASI GLUKOSILTRANSFERASE
SEBAGAI PENCEGAHAN KARIES
PADA ANAK**

Presented in Pertemuan Ilmiah Nasional Ilmu Kedokteran Gigi Anak di Makassar,

Yetty Herdiyati Nonong

NIP. 19530416 198002 2 001

Arlette Suzy Puspa Pertiwi

NIP. 19730801 200312 2 002



**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS PADJADJARAN
BANDUNG 2011**

INAKTIVASI GLUKOSILTRANSFERASE SEBAGAI PENCEGAHAN KARIES PADA ANAK

ABSTRAK

Karies gigi merupakan penyakit paling utama dalam rongga mulut yang banyak diteliti. Asam metabolik yang dihasilkan oleh *Streptococcus mutans*. mendemineralisasi permukaan gigi yang selanjutnya menimbulkan karies gigi. *S. mutans* menghasilkan suatu enzim yang disebut glukosil transferase (Gtf) yang merupakan faktor kunci proses terjadinya karies. Gtf yang dihasilkan bakteri rongga mulut menggunakan sukrosa sebagai substrat dalam mensintesis glukan larut air maupun tidak larut air. Beberapa studi menyebutkan bahwa ion logam menunjukkan afinitas ikatan yang kuat pada Gtf. Ion logam terbukti sebagai inhibitor kuat enzim Gtf. Inaktivasi enzim Gtf tersebut dapat dilakukan sebagai usaha mencegah terjadinya karies.

Kata kunci: karies, glukosiltransferase, inaktivasi

INACTIVATION GLUCOSYLTRANSFERASE CARIES AS PREVENTION IN CHILDREN

ABSTRACT

Dental caries is the most dominant disease in the oral cavity which invites many researches. Metabolic acid resulted from Streptococcus mutans demineralized the tooth surface which lead to dental caries. S mutans produce an enzyme called glucosyltransferase (Gtf) which is the key factor of the caries process. Gtf resulted from oral bacterial use the sucrose as a substrate in synthesizing both soluble and insoluble glucan. Several studies stated that metal ion showed the strong binding affinity to Gtf. Metal ion was proved to be the strong inhibitor against Gtf enzyme. Inactivate this enzyme can be done in order to prevent dental caries.

Keywords: Caries, glucosyltransferase, inactivating.

PRAKATA

Bismillaahirrahmannirrahiim,

Pertama-tama, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada Allah SWT sehingga dapat terselesaikan naskah ini. Naskah ini ditulis untuk presentasi makalah utama pada Pertemuan Ilmiah Nasional Ilmu Kedokteran Gigi Anak (PIN IKGA) di Makassar. Terimakasih khusus dan syukur kepada :

1. Prof DR. H. Eky S. Soeria Soemantri, drg, Sp.Ort. sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, yang telah menyediakan kesempatan dan memberi izin untuk melakukan pembuatan naskah ini.
2. Seluruh staf Pengajar bagian Kedokteran Gigi Anak Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran yang telah membantu dalam penyusunan naskah ini.
3. Panitia Pertemuan Ilmiah Nasional Ilmu Kedokteran Gigi Anak (PIN IKGA) di Makassar.

Semoga Allah SWT memberkatinya atas dukungan dan bantuannya. Dan semoga naskah ini bermanfaat bagi kita semua.

Bandung, Desember 2011

Penulis

DAFTAR ISI

	Hal
ABSTRAK	ii
ABSTRACT	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Tinjauan Tentang Glukosiltransferase	3
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN	4
3.1 Gtf Sebagai Vaksinasi Karies	6
BAB IV KESIMPULAN	8
BAB V REFERENSI	9

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karies gigi merupakan penyakit paling utama di rongga mulut. Penyakit karies bukan penyakit baru yang hingga saat ini masih diidentifikasi sebagai masalah yang cukup penting di berbagai belahan dunia, terutama di negara berkembang. Penelitian Suwelo menunjukkan 85,07% anak pra sekolah di DKI Jakarta menderita karies. Jumlah tersebut menunjukkan besarnya frekuensi karies anak di Indonesia.¹ Prevalensi karies gigi masyarakat di Jawa Barat adalah 78,9% dengan angka DMF-T sebesar 5,74. Hal tersebut berarti tiap orang rata-rata terdapat 5 sampai 6 gigi yang berlubang akibat karies, gigi yang ditambal maupun yang dicabut akibat karies.^{1,2,3}

Karies gigi adalah penyakit infeksi dan dapat ditularkan (*transmissible*), merupakan interaksi faktor genetik, lingkungan dan perilaku dan merupakan fenomena multifaktorial. Faktor tersebut saling berinteraksi selama kehidupan seseorang. Karies gigi tidak akan terjadi apabila terdapat keseimbangan antara daya tahan gigi dan faktor kariogenik.^{1,3,5}

Salah satu faktor kariogenik adalah plak gigi. Plak gigi merupakan deposit lunak tempat tumbuh dan berkembang bakteri. Plak menempel dan melekat erat di permukaan gigi. Peranan bakteri dalam proses karies adalah memproduksi asam

organik. Asam organik menyebabkan penurunan pH plak, yang dapat menyebabkan larutnya mineral email gigi.^{3,5,6}

Bakteri plak mempunyai kemampuan unik yaitu merubah gula dari makanan menjadi asam organik dan dekstran yang lengket serta tidak larut dalam air. Mekanisme bakteri untuk menghasilkan energi disebut proses glikolisis. Glukosa dipecah secara enzimatik menjadi substrat untuk kelangsungan hidup bakteri. Proses tersebut menghasilkan polisakarida ekstraseluler yang disebut glukukan dan levan. Glukan ekstraseluler berperan penting dalam pembentukan plak dan proses karies. Bakteri plak penyebab utama karies gigi pada hewan dan manusia adalah *Streptococcus*. *Streptococcus* mempunyai enzim yang disebut transferase atau glukosiltransferase (GTF). GTF merubah disakarida (terutama sukrosa) menjadi glukukan. Glukan ekstraseluler merupakan komponen struktural matriks plak gigi, serta bertindak sebagai *biologic glue* yang menyatukan seluruh massa plak sehingga dapat melekat di permukaan gigi. Glukan ekstraseluler juga dapat berperan sebagai cadangan gula.^{3,4,6,9}

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Glukosiltransferase

Karies gigi, sebagai penyakit infeksi bakteri yang terutama disebabkan oleh bakteri mulut, yaitu *Streptococcus mutans*. GTF dari *S. mutans* berperan penting dalam pembentukan karies gigi. Bakteri tersebut secara normal terdapat pada hampir semua individu. Hubungan GTF dengan karies gigi adalah sukrosa yang terdapat dalam plak gigi merupakan sumber energi untuk enzim ini, dan GTF merupakan enzim kunci yang mengkatalisasi perubahan sukrosa menjadi polisakarida rantai panjang. Ikatan glukosida dalam sukrosa merupakan ikatan energi tinggi yang memiliki energi mendekati energi ATP (-6600 kal/mol). Email gigi tersusun atas kristal hidroksiapatit. Asam metabolik yang dihasilkan oleh koloni bakteri mendemineralisasi kristal hidroksiapatit yang pada akhirnya menjadi awal terbentuknya karies gigi.^{10,12,15}

BAB III

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dental caries adalah penyakit kronik, proses yang berjalan sangat lambat pada semua individu. Karies gigi adalah penyakit multifaktorial yang disebabkan oleh gabungan 3 faktor utama : gigi, bakteri kariogenik dan gula fermentasi. Studi epidemiologi memaparkan hubungan antara prevalensi karies dan konsumsi gula.^{1,8} Karies gigi adalah penyakit infeksi dan ditularkan oleh streptococcus mutans. Streptococcus mutans terdiri dari beberapa spesies yang berbeda. Streptococcus mutans dan streptococcus yang terdapat pada karies di gigi manusia. Faktor virulensi utama streptococci mutans adalah glukosil transferase yang mensintesis glucans yang lengket dan tidak larut dalam air dari sukrosa. Streptococcus mutans dan streptococcus sobrinus menghasilkan 3 dan 4 glukosil transferase, secara berurutan dengan aksi kerjasamanya penting dalam sintesis glukosa yang lengket. Glukon yang lengket memperantarai perlekatan bakteri ke permukaan gigi sebagai habitat, pada bayi tidak terdapat organisme ini sampai tumbuh gigi.^{12,15}

Hasil penelitian terbaru menunjukkan bahwa sukrosa dan glukosil transferase (GTF) ikut terlibat pada proses pembentukan biofilm oleh spesies *streptococcus* . sukrosa berperan sebagai mediator untuk terjadinya akumulasi *streptococcus mutans* pada permukaan. Inisiasi perlekatan bakteri ini terjadi

akibat adanya sukrosa independen sedangkan peningkatan perlekatan bakteri pada permukaan disebabkan oleh sukrosa dependen.^{1,7,9}

Proses akumulasi *Streptococcus mutans* tidak lepas dari peran enzim-enzim GTF. *Streptococcus mutans* mempunyai 3 macam enzim GTF, yaitu GtfB, GtfC, dan GtfD. Enzim GtfB dan C disandikan oleh gen homolog yang tersusun dalam bentuk sekuensial operon yang terlibat dalam proses sintesis *glucan insoluble water* (glukan ikatan alfa 1-3). Sedangkan enzim GtfD terlibat dalam sintesis *glucan soluble water* (glukan ikatan alfa 1-6). Enzim GtfB dan GtfC pada *streptococcus mutans* yang menghasilkan *glucan insoluble water* bersifat lebih patogen karena polimer glukosa yang dihasilkan oleh kedua enzim ini merupakan mediator agregasi bagi *streptococcus mutans* dan streptokokus mulut lainnya.^{10,11,12,15}

Glukan ekstraseluler meningkatkan sifat patogenik plak gigi dengan cara membantu perlekatan dan akumulasi bakteri *Streptococcus* yang kariogenik, serta berkontribusi terhadap ketebalan dan integritas struktur plak gigi. (Wolinsky, 1980). *Streptococcus* mempunyai dua jenis GTF yaitu GTF-soluble (GTF-S) dan GTF-insoluble (GTF-I). GTF-S mensintesis glukan dengan ikatan glikosidik α (1 \rightarrow 6) yang larut dalam air atau dekstran, sedangkan GTF-I mensintesis glukan dengan ikatan glikosidik α (1 \rightarrow 3) yang tidak larut air, sering disebut *mutan*. Perbandingan ikatan glikosidik glukan ekstraseluler dipengaruhi oleh sumber enzim dan kondisi lingkungan. GTF dibagi dalam tiga jenis berdasarkan gen yang mengkodennya yaitu GTF-I yang dikode oleh gen *gtf B*, GTF-S yang dikode oleh gen *gtf D*, dan GTF-SI yang dikode gen *gtf C*. GTF-SI mensintesis glukan yang

larut dan tidak larut. GTF B dan C berperan sebagai faktor virulensi *Streptococcus* yang berhubungan dengan patogenesis karies gigi.^{10,11,12,15}

3.1 Gtf sebagai vaksinasi karies

Konsep vaksinasi karies telah ada sejak diketahui bahwa penyakit ini disebabkan oleh kolonisasi bakteri asidogen di atas permukaan gigi. Kolonisasi bakteri pada rongga mulut berkaitan dengan kerja sistem imun mukosa, yaitu antibodi sekretori IgA yang dikeluarkan dalam saliva.^{5,8,13}

Mekanisme kerja antibodi IgA saliva melawan *S mutans* meliputi perlekatan sukrosa independen dan dependen sampai perlekatan pada permukaan gigi. Tujuan vaksinasi karies pada anak-anak ditujukan pada kolonisasi *S mutans* yang selanjutnya menekan pembentukan karies.^{7,8,13}

Beberapa cara yang dapat dilakukan dalam mencegah terbentuknya karies dalam kaitannya dengan enzim GTF, antara lain aplikasi topikal peptida sintesis yang menghambat ikatan permukaan sel adesi *S. mutans* terhadap reseptor saliva. Penelitian yang dilakukan oleh Kelly melaporkan bahwa hal tersebut mencegah infeksi bakteri *S. mutans*.¹³ Selain itu, hidrogen peroksida bersifat bakterisid bagi mikroorganisme mulut. Konsentrasi tinggi hidrogen peroksida dapat menghambat GTF dan mikroba mulut, namun dalam konsentrasi rendah dapat meningkatkan aktifitas karies yang disebabkan karena peningkatan dalam produksi glukosa insolubel yang merupakan media perlekatan *S. mutans* pada permukaan halus.^{7,8}

Penelitian terbaru, mengkaitkan reaksi kimia fenton, yaitu suatu reaksi untuk proses biologi seperti kerusakan oksidatif *in vivo* yang terjadi selama

keadaan sakit, karsinogenesis, dan toksisitas yang berhubungan dengan obat. Spesies oksigen reaktif dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai biomolekul. Jika ion logam terikat yang pada suatu enzim terlibat dalam reaksi redoks, spesies tergantung oksigen lokal akan bereaksi pada daerah spesifik dengan enzim yang mengganggu aktivitasnya.^{6,9,13,15}

Reaksi fenton adalah reaksi ion ferrous dengan oksigen molekuler melalui oksidasi menghasilkan ion radikal superoksida $Fe^{2+} + O_2 \rightarrow Fe^{3+} + O_2^-$. Melalui reaksi dismutasi, ion radikal superoksida menghasilkan hidrogen peroksida $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$. Ion ferrous bereaksi dengan hidrogen peroksida dan menghasilkan ion radikal hidroksil melalui reaksi Fenton: $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH$. Peroksida untuk reaksi Fenton selalu tersedia dalam rongga mulut, bahkan sangat sulit untuk meneksklusikan peroksida dalam rongga mulut tanpa inhibitor seperti katalase. Penelitian yang dilakukan oleh Devulapalle (2001) menunjukkan bahwa Gtf dapat diinaktivasi melalui inhibitor sederhana ion logam melalui reaksi fenton.^{6,9,13,15}

BAB IV

KESIMPULAN

Gtf merupakan faktor kunci terbentuknya karies gigi. Enzim Gtf dapat diinaktivasi dalam upaya mencegah terbentuknya karies. Gtf diinaktivasi dengan memodifikasi reaksi oksidatif oleh ion logam melalui reaksi fenton. Proses ini dapat dikaitkan sebagai konsep vaksinasi terhadap karies.

BAB V

REFERENSI

1. Thylstrup A, Fejerkov O. Clinical and pathological features of dental caries. In: Thylstrup A, Fajerkov O, editors. Textbook of clinical. Copenhagen: Munkgaard, 1996: 111-15
2. VanHoute J, Lopman J, Kent R. The predominant cultivable flora of sound and carious human root surfaces. *J Dent Res* 1994; 73 (11):1727-17
3. Klein berg (ed.). A mixed-bacteria ecological approach to understanding the role of the oral bacteria in dental caries causation: an alternative to *S. mutans* and the specific-plaque hypothesis. *Crit Rec. Oral Biol Med* 2002; 13(2):108 – 12
4. Byun R, Nadkarni MA, Chhour KL, Martin FE. Quantitative analysis of diverse lactobacillus species present in advanced dental caries. *J Clin Microbiol* 2004; 42(7):3128-31
5. Beighton D, Brailsford S, Samarayanake, LP, Brown JP, Ping FX, Mils DG, et al. A multi country comparison of caries associated microflora in demografihically diverse children. *Community Dental Healt* 2004; 21(suppl):96 – 1
6. Munson MA, Banerjee A, Watson TF, Wade WG. Molecular analysis of the microflora associated with dental caries. *J Clin Microbiol* 2004: 3023-30

7. Kralj S. Glucansucrase of Lactobacilli: Characterization of genes, enzymes, and products synthesized. Netherlands: Ponsen & Looijen BV, 2004: 466-89.
8. Burne RA, Chen YY, Penders. Analysis of gene expression in *S.mutans* in biofilm in vitro. *Adv Dent Res* 1997; 11(1):100-1
9. Kopec LK, et al. Influence of antibody on the structure of glucans. *Caries Research* 2002; 36:108-11
10. Hanada N, Kuramitsu HK. Isolation and characterization of the *Streptococcus mutans* gtf D gene, coding for primer-dependent soluble glucan synthesis. *Infect Immun* 1989; 57:2079-208
11. Yamashita Y, Bowen WH, Kuramitsu HK. Molecular analysis of a *streptococcus mutans* strain exhibiting polymorphism in the tandem gtf B and gtf C genes. *Infect Immun* 1992; 60(4):1618-16
12. Chia JS, Hsieh CC, Yang CS, Chen JY. Purification of glucosyltransferases (Gtf B/C and Gtf D) from mutant strains of *Streptococcus mutans*. Department of Bacteriology, College of Medicine, National Taiwan University 1995; 28(1):1-12
13. Jespersgaard C, Hajishengallis G, Russel MW, Michalek S. Identification and characterization of a nonimmunoglobulin factor in human saliva that inhibits *streptococcus mutans* glucosyltransferase. *Infect Immun* 2002; 70(3):1136-11
14. Newman MG, Nisengard R. Oral microbiology and immunology. Philadelphia: WB Saundersco,1988: 117-25.

15. Stipp RN, Goncalves RB, Hofling JF, Smith DJ, Mattosgraner RO.
transcription of gtfB/C, gbpB and regulatory genes in *Streptococcus mutans*.
Ernest & Morial Convention Center, 2007: 2276.