

# **Prinsip Dasar Mikrobiologi Oral**

**I Dewa Made Sukrama**



PT. Intisari Sains Medis

# **Prinsip Dasar Mikrobiologi Oral**

## **Penulis :**

I Dewa Made Sukrama

## **Editor :**

I Gede Putu Supadmanaba  
Ida Bagus Amertha Putra Manuaba  
I Putu Yuda Prabawa

## **Desain Sampul :**

I Gede Putu Supadmanaba

## **Penerbit :**

PT. Intisari Sains Medis

## **Redaksi :**

Jl. Batanghari IIIC, No. 9  
Kelurahan Panjer, Denpasar Selatan  
Denpasar - Bali

## **Distributor Tunggal**

PT. Intisari Sains Medis  
Jl. Batanghari IIIC, No. 9  
Kelurahan Panjer, Denpasar Selatan  
Denpasar - Bali

Cetakan pertama : Februari 2019  
2019, xviii + 295 hlm, 17,5 cm x 24 cm

**ISBN : 978-602-52786-1-7**

Hak cipta dilindungi undang-undang  
Delarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara  
apapun tanpa ijin tertulis dari penerbit

# PRAKATA

Mikrobiologi merupakan aspek esensial di dunia kedokteran karena luasnya cakupan bidang ini dan berdampak luas pada fungsi fisiologis individu. Lingkungan oral adalah salah satu bagian tubuh yang sangat dekat interaksinya dengan mikrobiologi karena keragaman organisme yang sangat tinggi yang saling berinteraksi membentuk suatu ekosistem. Selama evolusi manusia dan perkembangan jaman, ekosistem ini berubah mengikuti perubahan pola makan dan higienitas oral. Perubahan pada ekosistem ini berdampak luas terutama pada kesehatan mulut dengan berbagai manifestasi seperti plak gigi yang dikenal luas dan bahkan dapat berdampak sistemik dengan ditemukannya asosiasi mikroba oral dengan penyakit jantung dan status imunitas. Sebaliknya, kondisi fisiologis juga berdampak pada susunan ekosistem oral sehingga dapat meningkatkan risiko kolonisasi oleh spesies-spesies patogenik

Buku Prinsip Dasar Mikrobiologi Oral ini bertujuan memberikan gambaran dasar mengenai keragaman mikroba pada lingkungan oral, asosiasinya dengan beberapa penyakit, bagaimana perubahan kondisi fisiologis dapat berdampak pada ekosistem oral dan manifestasinya dan diakhiri dengan metode kontrol infeksi pada lingkungan oral. Buku ini diharapkan dapat menjadi dasar pemahaman bagi mahasiswa dan staff pengajar serta peneliti mengenai kompleksitas lingkungan mikro oral, manifestasi serta managemennya. Pengarang mengerti dan paham betapa cepatnya ilmu kedokteran berkembang termasuk mikrobiologi sehingga buku ini diharapkan tidak hanya sebagai bahan ajar namun juga sebagai dasar pengembangan ilmu mikrobiologi oral. Akhir kata, penulis mengharapkan kritik yang membangun demi menyempurnakan buku ini serta penyusunan edisi lanjutan dari buku ini di masa depan.

Denpasar, 4 Januari 2019

Penulis



# DAFTAR ISI

<b>PRAKATA</b> .....	iii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	v
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>BAB I      GAMBARAN UMUM ASPEK MIKROBIOLOGI ORAL</b> .....	1
Mikroflora pada Tubuh Manusia .....	2
Keseimbangan Mikroflora Oral: Determinan Sehat atau Penyakit.....	4
Spektrum Klinis Penyakit Kavum Oral.....	5
Ekologi Mikroba.....	7
Mikroflora Oral dan Kesehatan Umum .....	10
DAFTAR PUSTAKA.....	11
<b>BAB II     MULUT SEBAGAI HABITAT MIKROORGANISME</b> .....	14
Pendahuluan.....	15
Permukaan Mukosa Khusus .....	15
Gigi.....	16
Saliva (Air Liur).....	19
Cairan Crevicular Gingiva .....	20
Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Pertumbuhan Mikrobiologi Oral .....	23
DAFTAR PUSTAKA.....	39
<b>BAB III    MIKROFLORA ORAL</b> .....	40
Prinsip Klasifikasi Mikrobial.....	41
Prinsip Identifikasi Mikrobial secara Konvensional .....	46
Dampak Ekologi Molekular Mikrobial.....	48
Peningkatan Kesulitan dalam Kemajuan Klasifikasi Mikrobial.....	50

	Kokus Gram Positif .....	51
	Batang Gram Positif dan Filamen.....	58
	Eubakterium dan genus terkait.....	59
	Laktobasilus.....	60
	Genus lain .....	61
	Kokus Gram Negatif.....	62
	Batang Gram Negatif.....	62
	Genus Obligat Anaerob .....	65
	Fungi.....	71
	Mikoplasma.....	72
	Protozoa .....	74
	DAFTAR PUSTAKA.....	76
<b>BAB IV</b>	<b>PROSES PEROLEHAN MIKROBIOTA MULUT, ADHESI SERTA METABOLISME YANG TERKAIT .....</b>	<b>77</b>
	Perolehan dan Kolonisasi Mukosa Oral oleh Mikroflora .....	77
	Komunitas Mikroflora Perintis dan Suksesi Mikrobiota .....	78
	Perubahan Mikroflora Oral pada Penuaan.....	81
	Distribusi Mikroflora Oral .....	83
	Faktor yang Mempengaruhi Sebaran Mikrobiota Oral.....	87
	Faktor Host dan Bakterial yang Berperan pada Adhesi/Perlekatan.....	87
	Fungsi dari Komunitas Klimaks: Kolonisasi Resisten.....	90
	Metabolisme Mikrobiota Oral .....	91
	Metabolisme Karbohidrat.....	92
	Transport Gula dan Produksi Asam .....	93
	Toleransi Asam.....	96
	Produksi Polisakarida .....	98
	Metabolisme Nitrogen.....	99
	Metabolisme Oksigen .....	102
	Oral Malodour (Halitosis).....	104
	Metabolisme dan Inhibitor.....	104
	DAFTAR PUSTAKA.....	105
<b>BAB V</b>	<b>PLAK GIGI.....</b>	<b>107</b>
	Biofilm Mikrobial.....	108
	Biofilm pada Mulut.....	111

Mekanisme Pembentukan Plak Gigi.....	111
Konsekuensi Pembentukan Biofilm .....	122
Struktur Plak Gigi Matur .....	126
Komposisi Bakterial dari Komunitas Klimaks pada Plak Gigi pada Area yang Berbeda .....	128
Fisura Plak.....	129
Plak Approksimal .....	130
Plak celah gingival.....	131
Plak pada Gigi Tiruan .....	132
Cairan Plak .....	133
KALKULUS .....	134
Interaksi Mikrobial pada Plak Gigi.....	134
Interaksi Sinergistik.....	135
Interaksi Antagonistik.....	137
Plak Gigi sebagai Komunitas Mikrobial .....	138
Homeostasis Mikrobial pada Plak Gigi.....	140
DAFTAR PUSTAKA.....	141

<b>BAB VI</b>	<b>PENYAKIT YANG DIPERANTARAI PLAK: KARIES GIGI DAN PENYAKIT PERIODONTAL .....</b>	<b>143</b>
	Prinsip Umum Hubungan antara Bakteri Plak dengan Penyakit Oral.....	143
	Karies Dental.....	144
	Etiologi dan Perkembangan Karies Enamel.....	145
	Perkembangan Alami dari Karies Dental.....	145
	Mikrobiologi dari Karies Enamel.....	146
	Mikrobiologi dari karies pada permukaan akar gigi.....	148
	Invasi bakteri pada dentin dan saluran akar gigi .....	149
	Tes Mikrobiologis untuk Memprediksi Kasus Karies .....	150
	Determinan Patogenik Bakteri Kariogenik.....	151
	Penyakit Periodontal .....	153
	Ekologi Kantong Periodontal: Implikasi untuk Pengambilan Sampel Plak .....	153
	Mikrobiologi Penyakit Periodontal.....	154
	Gingivitis .....	155
	Periodontitis kronis .....	156
	Penyakit Periodontal Nekrosis.....	159

Periodontitis Agresif.....	161
Penyakit Periodontal Lainnya.....	163
Mekanisme Patogenik dalam Penyakit Periodontal.....	165
Patogenisitas tidak langsung.....	166
Patogenitas langsung.....	167
Sinergi Patogenik dan Penyakit Periodontal.....	172
Etiologi Penyakit Periodontal.....	173
Prediktor Tingkat Aktivitas Penyakit.....	176
Kesehatan Periodontal dan Kesehatan Umum.....	178
Pendekatan untuk Mengendalikan Penyakit yang Diperantarai Plak.....	179
Agen Antimikroba.....	182
Pemanis Buatan.....	187
DAFTAR PUSTAKA.....	188
<b>BAB VII INFEKSI BAKTERI OROFASIAL.....</b>	<b>190</b>
Spektrum Klinis Infeksi Bakteri.....	190
Diagnosis Laboratorium.....	193
Uji Kerentanan (Antimicrobial Susceptibility).....	195
Prinsip Manajemen.....	196
Infeksi Endodontik.....	197
Infeksi Dentoalveolar.....	198
Abses Periodontal Lateral.....	199
Abses Dentoalveolar Akut.....	199
Angina Ludwig.....	202
Osteomielitis.....	203
Dry Socket (Alveolar Osteitis).....	204
Peri-implantitis.....	204
Perikoronitis.....	205
Sialadenitis Bakteri.....	206
Cheilitis Angular.....	208
Aktinomikosis Servikofasial.....	209
Limfadenitis Stafilokokus.....	210
Laserasi Wajah.....	210
DAFTAR PUSTAKA.....	211

<b>BAB VIII</b>	<b>PROFILAKSIS ANTIMIKROBA</b> .....	213
	Agen Antimikroba .....	213
	Infeksi Pasca Operasi.....	214
	Mekanisme Kerja Profilaksis Antimikroba Pra-Operasi.....	215
	Waktu Pemberian Antimikroba .....	215
	Profilaksis Antimikroba Untuk Operasi Oral.....	216
	Operasi Molar Ketiga .....	217
	Penggantian Sendi.....	217
	Implan Gigi atau Gigi Palsu .....	218
	Konsekuensi Infeksi Serius Pos-Operatif .....	218
	Endokarditis Infektif.....	218
	Antimikroba Profilaksis terhadap Endokarditis Infektif.....	221
	DAFTAR PUSTAKA.....	222
<b>BAB IX</b>	<b>INFEKSI FUNGAL ORAL</b> .....	224
	Spesies Candida Patogenik.....	224
	Faktor Virulensi Candida .....	225
	Perlekatan (Adherence) .....	226
	Morfologi.....	227
	Pergantian Fenotip (Phenotypic Switching).....	228
	Enzim Hidrolitik.....	228
	Candidosis Oral .....	229
	Candidosis Pseudomembran.....	229
	Candidosis Eritematosa Akut.....	230
	Candidosis Hiperplastik Kronis .....	231
	Kandidosis Eritematosa Kronis.....	232
	Bentuk sekunder lainnya dari kandid oral.....	233
	Respon Host Terhadap Kandidosis Oral.....	234
	Diagnosis Kandidosis Oral.....	236
	Penanganan Kandidosis Oral .....	239
	Intervensi Antifungal.....	240
	DAFTAR PUSTAKA.....	242
<b>BAB X</b>	<b>INFEKSI VIRUS OROFASIAL</b> .....	243
	Karakteristik infeksi virus pada manusia.....	243
	Pemilihan Modalitas Antivirus.....	245
	Diagnosis Laboratorium Infeksi Virus .....	246

	Spektrum Klinis Infeksi Akibat Virus Spesifik.....	248
	Virus Coxsackie .....	254
	Human papilloma virus (HPV) .....	255
	Paramyxovirus.....	257
	DAFTAR PUSTAKA.....	257
<b>BAB XI</b>	<b>IMPLIKASI ORAL DARI INFEKSI PADA PENDERITA</b>	
	<b>GANGGUAN IMUNITAS</b> .....	260
	Osteoradionecrosis.....	261
	Mukositis Pasca-radiasi .....	262
	Osteonekrosis Terkait Biphosphonate .....	263
	Mukositis Stafilokokal .....	264
	Pyostomatitis Vegetans.....	264
	Cancrum oris (noma, stomatitis gangren).....	265
	Necrotizing Fasciitis.....	266
	Penyakit Stroke dan Parkinson .....	266
	Xerostomia .....	266
	Hiperplasia Gingiva dan Agen Imunosupresif .....	267
	Human Immunodeficiency Virus (HIV) dan AIDS.....	268
	Encephalopathies Spongiform Menular .....	272
	Hepatitis B.....	276
	Hepatitis C .....	276
	Tuberkulosis.....	277
	Gonorrhoea .....	278
	Sifilis.....	279
	DAFTAR PUSTAKA.....	279
<b>BAB XII</b>	<b>PENGENDALIAN INFEKSI</b> .....	281
	Gambaran Umum Pengendalian Infeksi .....	281
	Penyakit Infeksi pada Kedokteran Gigi .....	282
	Perlindungan Pribadi.....	283
	Imunisasi.....	283
	Pelindung Tangan.....	284
	Sarung Tangan (Handshoen).....	285
	Pelindung Mata dan Wajah .....	286
	Pakaian Bedah .....	287
	Cedera Inokulasi Tajam .....	287

Desain Bedah.....	288
Desinfeksi Bedah .....	289
Dekontaminasi Instrumen.....	291
Sterilisasi Instrumen.....	293
Penyimpanan Instrumen .....	294
Pembuangan limbah .....	294
DAFTAR PUSTAKA.....	294

# Daftar Tabel

Tabel 2.1	Habitat mikrobial yang berbeda di dalam mulut (Marsh & Martin, 2010).....	15
Tabel 2.2	Faktor pertahanan spesifik dan non-spesifik inang pada mulut (Marsh & Martin, 2010).....	21
Tabel 3.1	Tingkatan hirarki klasifikasi mikrobial .....	42
Tabel 3.2	Beberapa karakteristik pada klasifikasi mikroba dan skema identifikasi .....	43
Tabel 3.3	Isolasi oral spesies streptococci pada manusia.....	44
Tabel 4.1.	Distribusi dan proporsi dari beberapa jenis mikroflora yang diketahui pada lingkungan oral .....	83
Tabel 4.2	Fungsi Resistensi Kolonisasi dari Mikroflora Oral.....	91
Tabel 4.3.	Strategi adaptasi bakteri terhadap suasana asam. Dalam kasus ini dicontohkan <i>S. mutans</i> .....	97
Tabel 5.1	Sifat umum biofilm dan keterkaitannya dengan plak dental.....	108
Tabel 5.2	Beberapa jenis bakteri dengan molekul adhesi serta reseptor yang terkait.....	115
Tabel 5.3	Diversitas jenis bakteri pada tiga lokasi utama pada permukaan gigi.....	128
Tabel 5.4	Jenis-jenis bakteri yang dapat ditemukan pada plak fisura.....	129
Tabel 5.6	Jenis-jenis bakteri yang dapat ditemukan pada plak celah ginggival .....	132
Tabel 6.1	Jenis bakteri utama pada plak permukaan akar gigi 148 (disajikan dalam rerata hitung dan persentase isolasi)..	148
Tabel 6.2	Beberapa determinan patogenik pada bakteri dan peranannya dalam patogenesis karies.....	153
Tabel 6.3	Jenis-jenis bakteri yang umum didapatkan pada periodontics kronis .....	158
Tabel 6.4	Beberapa spesies bakteri yang ditemukan pada plak	

	subginggival pada penderita periodontics kronis dan penyakit periodontal nekrosis.....	160
Tabel 6.5	Tahapan penyakit periodontal dan faktor virulensi yang berkaitan dengan tahapan-tahapan tersebut .....	168
Tabel 8.1	Mikroorganisme terisolasi dari kasus endokarditis infektif pada manusia .....	220
Tabel 9.1.	Jenis-jenis fungi yang telah diisolasi dari mulut manusia .....	225
Tabel 9.2	Faktor-faktor virulensi candida .....	226
Tabel 9.3	Agen anti-fungal yang umum digunakan dalam tatalaksana Candidosis .....	240
Tabel 10.1	Metode penelusuran khusus dalam diagnosis 246 infeksi virus orofasial .....	246
Tabel 10.2	Tata nama <i>human herpes virus (herpesviridae)</i> .....	248
Tabel 11.1	Beberapa kondisi medis dan penyakit oral yang berhubungan dengan kondisi tersebut.....	261
Tabel 11.2	Beberapa kondisi penyebab xerostomia .....	267
Tabel 11.3	Lesi oral yang berasosiasi dengan infeksi HIV.....	271
Tabel 11.4	Beberapa penyakit yang diketahui diakibatkan oleh prion.....	273
Tabel 12.1	Daftar kasus yang telah terbukti ditularkan dalam kedokteran gigi.....	283
Tabel 12.2	Rekomendasi vaksinasi untuk seluruh tenaga kesehatan gigi .....	284

# Daftar Gambar

<b>Gambar 1.1.</b>	Distribusi mikroflora residen pada tubuh manusia .....	3
<b>Gambar 1.2.</b>	Klasifikasi flora normal oral .....	4
<b>Gambar 1.3</b>	Interelasi faktor dalam perkembangan penyakit mulut.....	7
<b>Gambar. 1.4</b>	Hubungan timbal balik yang memengaruhi ekologi mikroba oral pada kondisi sehat dan penyakit. ....	8
<b>Gambar 2.1</b>	Struktur gigi dalam kondisi sehat dan sakit (Marsh & Martin, 2010).....	17
<b>Gambar 2.2</b>	Diagram ilustrasi perbedaan permukaan pada gigi, dan terminology untuk mendeskripsikan lokasi sampel plak dental (Marsh & Martin, 2010) .....	18
<b>Gambar 2.3</b>	Diagram rentang pH untuk pertumbuhan beberapa spesies oral bacterial. (Marsh & Martin, 2010).....	22
<b>Gambar 2.4</b>	Pertahanan inang yang berasosiasi dengan permukaan mukosa oral (Marsh & Martin, 2010) .....	29
<b>Gambar 2.5</b>	Pertahanan inang berasosiasi dengan permukaan gigi (Marsh & Martin, 2010).....	30
<b>Gambar 2.6</b>	Pewarnaan imunologi kelenjar submandibular manusia dengan antibody untuk mendemonstrasikan kehadiran peptide antimicrobial, $\beta$ -defensin (Marsh & Martin, 2010).....	34
<b>Gambar 3.1</b>	Diagram representasi perbedaan klasifikasi, identifikasi, dan tipe strain bakteri .....	42
<b>Gambar 3.2</b>	Tahap utama dalam penentuan komposisi microbial dari sampel mikroflora mulut menggunakan pendekatan kultur maupun molekular .....	45
<b>Gambar 3.3</b>	Contoh bakteri yang tidak dapat dikultur pada plak sub-gingiva tervisualisasi menggunakan teknik hibridisasi in situ (FISH).....	47

<b>Gambar 3.4</b>	(A) Morfologi sel Streptococcus mutans dengan mikroskop cahaya. (B) Morfologi koloni Streptococcus mutans pada agar yang mengandung sukrosa. (C) Morfologi sel Actinomyces naeslundii.....	52
<b>Gambar 3.5</b>	Perubahan nomenklatur spesies Eubacterium .....	60
<b>Gambar 3.6</b>	Mikrograf electron. (A) Aggregatibacter actinomycetemcomitans, (B) Porphyromonas gingivalis, (C) Fusobacterium nucleatum dan (D) oral spirochaete.....	64
<b>Gambar 3.7</b>	Hemolisis dan pigmentasi koloni Porphyromonas gingivalis pada agar darah setelah 10 hari inkubasi anaerob .....	66
<b>Gambar 4.1</b>	Proses kolonisasi dan suksesi mikroflora mulut .....	79
<b>Gambar 4.2</b>	Faktor-faktor yang mempengaruhi perubahan mikroflora terkait usia .....	82
<b>Gambar 4.3</b>	Ilustrasi metabolisme karbohidrat oleh mikroflora oral.....	93
<b>Gambar 4.4</b>	Mekanisme transport karbohidrat melalui sistem PEP-PTS .....	94
<b>Gambar 4.5</b>	Metabolisme oksigen oleh mikroflora oral.....	103
<b>Gambar 5.1</b>	(A) Plak dental yang terlihat setelah penggunaan eritrosin yang umumnya terbentuk pada area stagnan pada gigi. (B) plak dental pada permukaan oklusal yang terbentuk terutama pada area ceruk.....	107
<b>Gambar 5.1</b>	Proses skematik formasi plak gigi yang diinisiasi oleh pelikel .....	112
<b>Gambar 5.2</b>	Gambaran skematik koagregasi mikroba pada pelikel yang dimediasi oleh adhesin dan reseptor yang terkait .....	121
<b>Gambar 5.3</b>	Contoh interaksi sinergistik dan antagonistic antara individu mikroba pada plak.....	135
<b>Gambar 5.4</b>	Interaksi sinergistik antara S mutans dan Veillonella yang mengurai asam laktat yang bersifat kariogenik menjadi asam propionate dan asam asetat yang kurang bersifat kariogenik.....	136
<b>Gambar 5.5</b>	Faktor-faktor yang dapat mengganggu homeostasis microbial pada lingkungan oral.....	141

<b>Gambar 6.1</b>	Bentuk awal dari karies berupa demineralisasi sub-permukaan dan komponen-komponennya.....	144
<b>Gambar 6.2</b>	Karies yang ekstensif pada Molar 1.....	145
<b>Gambar 6.3</b>	Foto radiograf dari periodontitis kronis yang menunjukkan adanya kehilangan tulang spongiosa (bone loss).....	157
<b>Gambar 6.4</b>	Gambaran umum mekanisme kerja pemanis buatan, agen antimikroba dan fluoride (F) dalam menghambat pertumbuhan bakteri dan plak.....	187
<b>Gambar 7.1</b>	nter-relasi infeksi bakteri gigi.....	192
<b>Gambar 7.2</b>	Smear pus yang didapatkan dari abses dentoalveolar akut yang diwarnai dengan metode Gram di mana menunjukkan infeksi campuran.....	195
<b>Gambar 7.3</b>	Radiografi intra-oral menunjukkan radiolusensi periapikal akibat bone loss terkait infeksi dentoalveolar (panah).....	199
<b>Gambar 7.4</b>	Abses dentoalveolar muncul sebagai pembengkakan fluktuatif pada sulkus bukal. ....	200
<b>Gambar 7.5</b>	Jalur penyebaran infeksi dari daerah periapikal. Keterikatan otot dan anatomi lokal (A) memengaruhi pembengkakan terjadi secara intra oral atau ekstra-oral. (B) Pembengkakan fluktuatif ekstra-oral karena abses pada gigi molar bawah kedua. ....	202
<b>Gambar 7.6</b>	Dry socket akibat ekstraksi atas yang premolar pertama.....	204
<b>Gambar 7.7</b>	Inflamasi lokal yang mengarah pada perikoronitis pada gigi molar ketiga kanan bawah.....	206
<b>Gambar 7.8</b>	Keluarnya cairan nanah dari saluran kelenjar saliva kanan .....	207
<b>Gambar 7.9</b>	Cheilitis angular bermanifestasi sebagai eritema di kedua sudut bibir.....	208
<b>Gambar 7.10</b>	Tampakan pewarnaan Gram dari Actinomyces israelii (perbesaran $\times 100$ ). Perhatikan filamen bercabang dan kecenderungan pembentukan massa granular (panah).....	209

<b>Gambar 9.1.</b>	Struktur dari Candida yang memperlihatkan tunas dan hifa .....	227
<b>Gambar 9.2</b>	Candidosis pseudomembran.....	230
<b>Gambar 9.3</b>	Candidosis Eritematosa Akut.....	231
<b>Gambar 9.4</b>	Candidosis Hiperplastik Kronis.....	232
<b>Gambar 9.5</b>	Kandidosis Eritematosa Kronis.....	233
<b>Gambar 9.6</b>	A. Pertumbuhan tabung germinal pada <i>C. albicans</i> ; B. Klamidospora pada organisme yang sama.....	238
<b>Gambar 10.1</b>	Fotomikrograf HSV-1 menunjukkan kapsid sentral dan kapsul pembungkus (magnifikasi x100.000) .....	244
<b>Gambar 10.2</b>	Stadium infeksi virus dan replikasi dalam sel host .....	244
<b>Gambar 10.3</b>	(A) Monolayer fibroblast ginal bayi hamster diinokulasi melalui spesimen swab pada hari ke-1. (B) Monolayer yang sama pada hari ke-7 menunjukkan efek sitopatik melalui penghancuran arsitektur dan pembentukan sel multinukleat.....	247
<b>Gambar 10.5</b>	Gingivostomatitis herpetik primer HSV-1 bermanifestasi lesi vesiko-ulseratif mukosa labial (panah) dan eritema bermakna pada gingiva maksilaris.....	249
<b>Gambar 10.5</b>	Herpes labialis rekuren (cold sores) karena reaktivasi HSV-1.....	250
<b>Gambar 10.6</b>	Kluster ulkus terlokalisir pada palatum akibat reaktivasi HSV-1.....	251
<b>Gambar 10.7</b>	Lesi mukosa lokal yang disebabkan oleh infeksi HPV..	256
<b>Gambar 11.1</b>	Mukositis Pasca-radiasi .....	263
<b>Gambar 11.2</b>	Pyostomatitis vegetans .....	265
<b>Gambar 11.3</b>	Hiperplasia gingiva akibat penggunaan agen immunosupresif. Dalam kasus ini agen yang digunakan adalah cyclosporin .....	268
<b>Gambar 11.4</b>	Struktur virus HIV.....	269
<b>Gambar 12.1</b>	Teknik mencuci tangan sistematis.....	285
<b>Gambar 12.2</b>	Penatalaksanaan cedera tajam .....	288



# BAB I

## GAMBARAN UMUM ASPEK MIKROBIOLOGI ORAL

Mulut memiliki mikroflora residen yang didominasi bakteri, dengan karakteristik komposisi tersendiri di mana secara umum berjalan selaras dengan tubuh manusia sebagai inang. Mikroflora pada proporsi yang tepat bermanfaat pada tubuh manusia dan berkontribusi pada perkembangan normal dari fisiologi dan mekanisme pertahanan host (inang). Komponen mikroflora ini dapat bertindak sebagai patogen oportunistik ketika habitatnya terganggu atau ketika mikroorganisme ditemukan pada lokasi yang tidak seharusnya dapat ditemui (tidak patognomis). Sebagai contoh, penyakit gigi disebabkan oleh ketidakseimbangan antara mikroflora residen, sangat umum ditemukan dan memerlukan biaya penanganan yang tinggi. Penyakit gigi juga dapat bertindak sebagai faktor risiko kondisi medis yang lebih serius, seperti jantung dan penyakit paru-paru. Di sisi lain, mulut juga dapat bertindak sebagai reservoir untuk patogen eksogen seperti *Helicobacter pylori* dan *Pseudomonas aeruginosa* sehingga berimplikasi pada urgensi kebutuhan strategi efektif pengendalian infeksi relevan. Kesehatan oral memiliki pengaruh kuat pada kualitas hidup seorang individu, lebih luas dari sekadar mempertahankan integritas gigi dan jaringan pendukungnya. Pemahaman tentang hubungan antara mikroflora oral dengan host dan pengaruh mekanisme endogen dan eksogen dalam patogenesisnya sangat krusial dalam memahami penyakit mulut serta usaha pengembangan metode pencegahan baru.

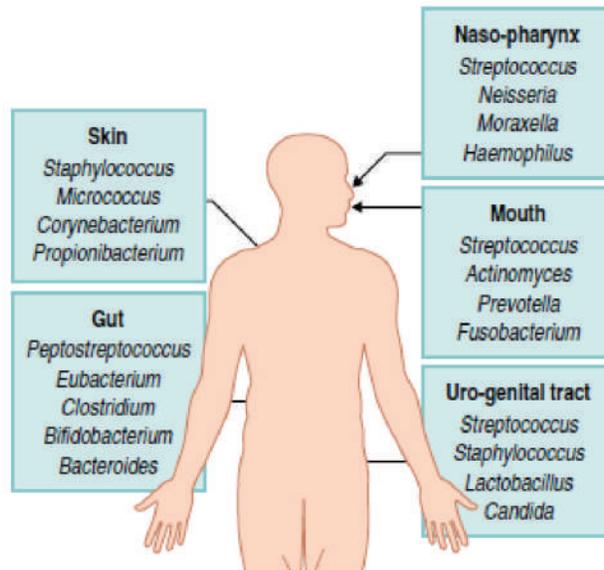
## **Mikroflora pada Tubuh Manusia**

Mulut adalah pintu gerbang tubuh terhadap dunia luar dengan struktur kompleks secara biologis dan kimiawi di mana pelbagai konstelasi proses digestif berawal dari kavum oris. Studi terbaru telah menegaskan bahwa kesehatan mulut tidak dapat dipisahkan terkait dengan kesehatan tubuh secara umum. Penyakit yang terlokalisasi di tempat lain di tubuh dapat tercermin dalam mulut, seperti saliva semakin diakui menjadi kunci cairan diagnostik (misalnya oral kandidiasis). Faktor risiko kesehatan secara umum, seperti kebiasaan merokok, penyalahgunaan alkohol dan diet yang tidak memadai, juga dapat merusak kesehatan mulut, sementara penyakit mulut juga dapat berdampak pada kesehatan individu secara keseluruhan. Tubuh memiliki berbagai mekanisme pertahanan bawaan dan adaptif sebagai dampak kavum oris yang merupakan tempat masuknya patogen via udara dan ingesti zat makanan.

Diperkirakan bahwa tubuh manusia tersusun atas lebih dari  $10^{14}$  sel di mana hanya sekitar 10% termasuk sel mamalia. Sel penyusun sisanya adalah mikroorganisme yang terdiri atas mikroflora residen host. Mikroflora residen tidak hanya memiliki hubungan secara pasif dengan host, tetapi berkontribusi secara langsung dan tidak langsung terhadap pembentukan fisiologi, sistem nutrisi dan pertahanan organisme normal. Secara umum, mikroflora alami hidup dalam keseimbangan dengan manusia secara simbiosis. Perubahan lingkungan atau gangguan mikroflora residen ini dapat menyebabkan kolonisasi oleh mikroorganisme eksogen yang cenderung patogen, sehingga menjadi tempat predisposisi penyakit.

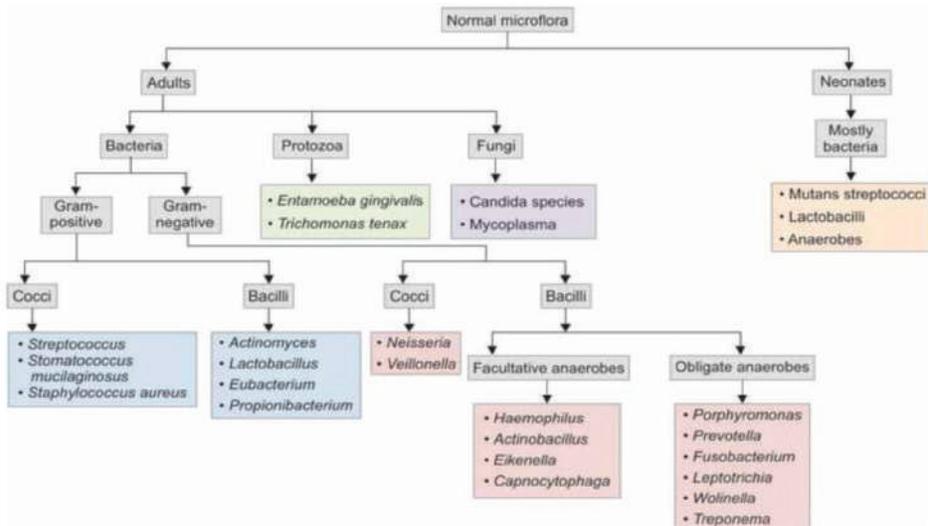
Kolonisasi mikroba pada semua sisi permukaan tubuh (eksternal dan internal) sudah berlangsung segera setelah lahir. Permukaan tersebut terpapar berbagai mikroorganisme yang berasal dari lingkungan dan orang lain. Setiap permukaan karena sifat fisik dan biologisnya hanya mampu memediasi kolonisasi sebagian proporsi mikroba. Hal ini menghasilkan akuisisi, seleksi dan perkembangan alami beragam mikroflora dengan karakteristik berdasarkan tempat yang berbeda (Gambar 1.1). Misalnya, stafilokokus dan mikrokokus mendominasi pada permukaan kulit tetapi jarang timbul dalam jumlah yang signifikan di mulut individu sehat. Demikian

pula, sekitar 30 dari lebih 700 jenis mikroorganisme yang ditemukan di mulut mampu mengalami kolonisasi saluran cerna, meskipun mengalami pasase terus-menerus melalui usus. Selanjutnya, spesies bakteri yang dominan dapat berbeda secara nyata pada setiap permukaan di dalam mulut meskipun organisme ini memiliki kemampuan kolonisasi yang sama, hal ini disebabkan variasi genetik sebagai parameter kunci meskipun terdapat faktor pengaruh pertumbuhan dan persaingan antar-mikroba.



**Gambar 1.1.** Distribusi mikroflora residen pada tubuh manusia

Luas area keseluruhan kavum oris adalah sekitar  $214,7 \pm 12,9$  cm<sup>2</sup>, tidak berbeda signifikan pada laki-laki maupun perempuan. Gigi geligi mencakup 20% dari total luas area, sementara epitel berkeratin mencakup 50% dan epitel tidak berkeratin mencapai 30%. Mikrobiota pada kavum oris manusia dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis bakteri, protozoa, dan jamur sesuai fase kehidupannya (Gambar 1.2). Mikrobiota berupa bakteri yang menyusun 70% dari keseluruhan populasi yang mampu dilakukan kultur didominasi atas *Streptococcus*, *Prevotella*, dan *Veillonella*.



Gambar 1.2. Klasifikasi flora normal oral

### Keseimbangan Mikroflora Oral: Determinan Sehat atau Penyakit

Seperti berbagai lokasi di tubuh, mulut memiliki kemiripan dengan lokasi lain pada tubuh dalam aspek mikroflora alami dengan karakteristik komposisi dan secara umum berada dalam kondisi hubungan keseimbangan dengan host. Dalam hubungan tersebut, keseimbangan dalam mulut lebih cenderung terganggu yang berujung pada timbulnya penyakit. Hal tersebut umum dikaitkan dengan:

- ❖ perubahan besar pada aspek biologis mulut terhadap sumber eksogen (contohnya terapi antibiotik atau seringnya asupan karbohidrat terfermentasi) atau dari perubahan endogen seperti perubahan integritas pertahanan host pasca terapi obat sehingga mengganggu stabilitas alami mikroflora, atau
- ❖ Kehadiran mikroorganisme pada lokasi yang tidak umum mampu dicapai organisme tersebut; misalnya ketika bakteri mulut memasuki aliran darah pasca ekstraksi gigi atau trauma lainnya dan disebarluaskan ke organ lain sehingga memicu abses atau endokarditis.

Banyak bakteri dari kelompok mikroorganisme oral yang berpotensi menyebabkan penyakit dengan cara tersebut disebut 'patogen oportunistik'. Kebanyakan individu mengalami penderitaan berulang pada episode penyakit yang terlokalisir pada mulut akibat ketidakseimbangan dalam komposisi mikroflora oral residen. Manifestasi klinis paling umum adalah karies gigi dan penyakit periodontal, di mana kondisi ini sangat lazim ditemukan pada masyarakat industrial dan mengalami peningkatan di negara berkembang; infeksi akut dan kronis terjadi tetapi pada kondisi lebih jarang. Karies gigi adalah disolusi (terlarutnya) enamel atau permukaan akar (demineralisasi) oleh asam yang dihasilkan terutama dari metabolisme karbohidrat terfermentasi dalam makanan oleh bakteri yang mengkolonisasi permukaan gigi (plak gigi). Plak gigi juga terkait dengan etiologi penyakit periodontal di mana host menghasilkan respon inflamasi yang tidak sesuai terhadap peningkatan populasi mikroba (karena akumulasi plak) di sekitar gingiva, menghasilkan kerusakan pada jaringan pendukung gigi.

Karies dan penyakit periodontal menimbulkan tantangan tersendiri dalam menentukan mikroba tunggal etiologi. Penyakit-penyakit ini terjadi di lokasi dengan keberadaan berbagai mikroflora residen alami yang telah ada sebelumnya, di mana bahkan lebih kompleks dengan keterlibatan berbagai mikroorganisme yang berbeda berimplikasi pada timbulnya patologi. Oleh karena itu, dipandang perlu untuk menentukan spesies mikroba yang mana terlibat langsung dalam penyakit aktif, muncul sebagai akibat dari penyakit, atau mikroba yang tidak menginfeksi. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa penyakit umum ini disebabkan oleh pergeseran dalam keseimbangan mikroflora residen, dengan kecenderungan beberapa komponen minor dari plak gigi menjadi dominan karena perubahan kondisi lingkungan lokal.

### **Spektrum Klinis Penyakit Kavum Oral**

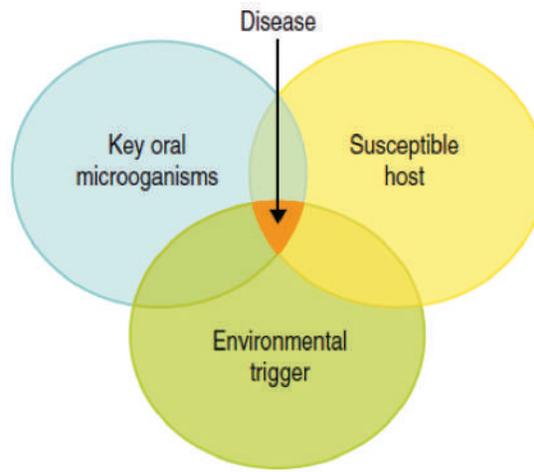
Penyakit rongga mulut menjadi polemik kesehatan bagi penyedia layanan kesehatan di negara maju karena morbiditas prevalensinya yang tinggi pada populasi umum serta besarnya beban biaya kesehatan yang terkait perawatannya, meskipun jarang mengancam jiwa. Beban ekonomi tersebut

meningkat secara signifikan dengan bervariasinya rentang pengobatan berbagai infeksi akut (terutama abses dentoalveolar) dan kondisi kronis seperti aktinomikosis dan infeksi jamur.

Secara umum, kesehatan gigi di negara berkembang mengalami peningkatan akibat *oral hygiene* yang lebih baik, penggunaan produk perawatan mulut yang lebih efektif, dan kesadaran yang lebih besar akan penyakit gigi serta rongga mulut di masyarakat. Dampaknya, angka karies gigi semakin berkurang pada anak-anak selama beberapa dekade terakhir. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melalui program 50% anak-anak berusia 5 tahun terbebas karies telah dicapai banyak negara. Fenomena ini disertai peningkatan jumlah individu yang mampu mempertahankan kondisi gigi pada fase kehidupan selanjutnya. Di Eropa, 80% orang dewasa akhir dewasa ini memiliki beberapa gigi alami, dan rata-rata jumlah gigi yang mampu dipertahankan oleh kelompok tersebut juga telah meningkat. Anak-anak dengan tingkat kerusakan gigi rendah perlu mengembangkan gaya hidup yang mencakup kebersihan mulut yang baik, diet yang sesuai dan kunjungan rutin ke dokter untuk menghindari masalah penyakit periodontal atau karies akar. Insiden penyakit periodontal dan karies permukaan akar meningkat seiring bertambahnya usia. Studi epidemiologi mendapatkan lebih dari 80% orang dewasa berusia 65 tahun atau lebih telah memiliki karises sedalam empat milimeter atau lebih, sedangkan kondisi tersebut hanya terjadi pada 40% dari individu dalam kelompok usia 35-44 tahun. Sementara itu, sekitar 60% individu berusia di atas 60 tahun dewasa ini memiliki karies akar atau penambalan gigi.

Penyakit gigi (termasuk karies dan penyakit periodontal) dihasilkan dari interaksi pemicu lingkungan yang kompleks, mikroflora residen, dan host (Gambar 1.3). Untuk menentukan etiologi dan patogenesis penyakit tersebut diperlukan pemahaman faktor-faktor yang memengaruhi interaksi tersebut melalui analisis prinsip-prinsip ekologi mikroba. Mikroflora oral berada dalam keseimbangan dinamis dengan host, dan perubahan parameter kunci yang memengaruhi pertumbuhan mikroba dapat mengganggu kesetimbangan ini dan menentukan apakah mikroflora akan memiliki hubungan komensal atau patogen dengan host di suatu situs atau

lokasi. Pemicu lingkungan (*environmental trigger*) dapat berupa diet tinggi gula dan terapi antibiotik, sedangkan individu berisiko (*susceptible host*) akan semakin rentan dengan berkurangnya aliran saliva atau immunosupresi. Berdasarkan pemahaman ekologi mikroba oral diharapkan mampu menjadi dasar pengembangan strategi tata laksana yang tepat.



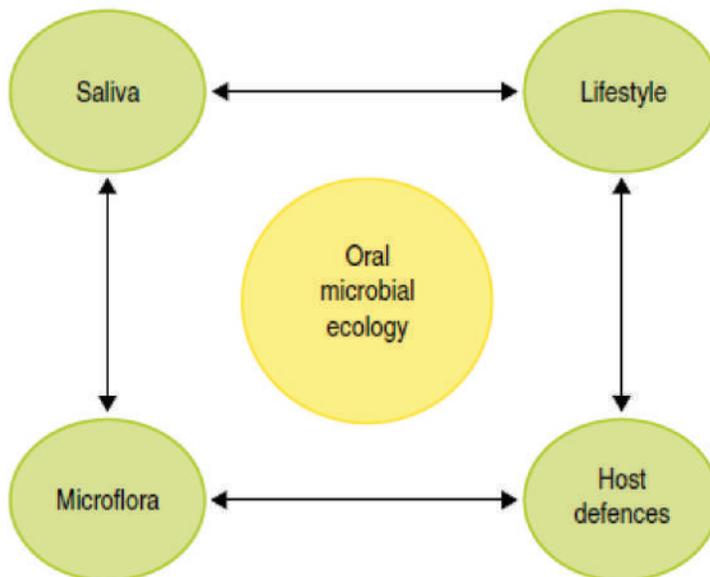
**Gambar 1.3** Interelasi faktor dalam perkembangan penyakit mulut.

### Ekologi Mikroba

Mikroorganisme oral dapat berdampak pada kesehatan umum seorang individu. Patogen periodontal dan respon inflamasi host terhadap bakteri subgingival dapat menjadi faktor risiko untuk penyakit kardiovaskular, bayi prematur atau bayi berat lahir rendah, atau diabetes. Bakteri oral dapat bertindak sebagai patogen oportunistik pada lokasi yang jauh dalam tubuh, seperti mengikuti masuknya aliran darah (bakteremia) atau aspirasi ke paru-paru. Mulut juga dapat bertindak sebagai reservoir untuk bakteri patogen seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan *Helicobacter pylori*, sehingga hal ini menekankan perlunya strategi efektif pengendalian infeksi pada pembedahan (operasi) gigi.

Pemahaman terkait peran mikroorganisme dalam penyakit gigi bertumpu pada pergeseran paradigma dari konsep sakit akibat etiologi

spesifik (satu spesies) menuju pelibatan prinsip ekologi. Sebagian besar penyakit mulut memiliki etiologi polimikroba (beberapa spesies). Kemampuan berbagai jenis kolonisasi bakteri menyebabkan penyakit tergantung pada hasil dari berbagai interaksi antar-mikroba satu sama lain dan antara mikroorganisme dengan host. Oleh sebab itu, diperlukan pendekatan secara lebih holistik dalam menghubungkan mikroflora oral dengan eksistensi penyakit. Aktivitas dan perilaku mikroba ini terkait erat dengan sistem biologis lainnya dalam rongga mulut (Gambar 1.3 dan 1.4). Dengan demikian, komposisi dan metabolisme bakteri pada suatu lokasi akan terpengaruh oleh aliran dan sifat saliva, gaya hidup seorang individu (khususnya kebiasaan merokok, sifat diet, dan paparan pengobatan), dan integritas pertahanan host. Perubahan tersebut dapat menimbulkan predisposisi terlokalisasi di mulut terhadap penyakit. Pemahaman terhadap prinsip-prinsip ekologi dapat lebih mudah menjelaskan transisi mikroflora oral dari yang awalnya komensal sehingga menimbulkan hubungan patogen dengan host. Hal ini berimplikasi pada terbukanya peluang menciptakan modalitas pencegahan, perawatan dan pengontrol infeksi.



**Gambar. 1.4** Hubungan timbal balik yang memengaruhi ekologi mikroba oral pada kondisi sehat dan penyakit.

Situs tempat mikroorganisme tumbuh disebut habitat. Mikroorganisme yang tumbuh di habitat tertentu merupakan komunitas mikroba di mana terdiri atas populasi satu spesies atau kelompok bakteri disebut mikrobiota atau mikroflora. Pertumbuhan komunitas mikroba pada suatu permukaan disebut biofilm. Komunitas mikroba pada habitat tertentu bersama dengan lingkungan biotik dan abiotik di mana organisme ini berinteraksi dikenal sebagai ekosistem. *Niche* (relung bakteri) didefinisikan sebagai 'fungsi' suatu organisme di habitat tertentu. Dengan demikian, *niche* bukan lokasi fisik suatu organisme tetapi perannya dalam komunitas. Peran ini ditentukan oleh sifat biologis setiap populasi mikroba. Spesies dengan fungsi yang identik dalam habitat tertentu bersaing dalam *niche* yang sama, sementara koeksistensi banyak spesies pada suatu habitat disebabkan setiap populasi memiliki peran yang berbeda sehingga menghindari kompetisi.

Sejumlah istilah telah digunakan untuk menggambarkan karakteristik campuran mikroorganisme dalam suatu lokasi. Hal ini termasuk mikroflora normal, residen, atau komensal, tetapi beberapa kesulitan dalam tata nama muncul apabila beberapa organisme terkait dengan penyakit yang muncul. Alexander (1971) mengusulkan agar spesies yang ditemukan khas di habitat tertentu disebut mikroorganisme *autochthonous*. Mikroba tersebut berkembang dan bertahan pada lokasi tersebut serta berkontribusi pada metabolisme dari komunitas mikroba (tanpa perbedaan terkait potensi penyakit), di mana dapat dibedakan dengan organisme *allochthonous* yang berasal dari tempat lain dan umumnya tidak berhasil melakukan kolonisasi kecuali ekosistem sangat terganggu. Di sisi lain, pendekatan sederhana menggunakan istilah 'mikroflora penduduk (*resident microflora*)' untuk memasukkan organisme apa pun yang secara teratur terisolasi dari sebuah situs tanpa membedakan potensi penyakit akibat organisme tersebut. Mikroorganisme yang memiliki potensi untuk menyebabkan penyakit disebut patogen. Sebagaimana dinyatakan sebelumnya, mikroba yang menyebabkan penyakit hanya pada keadaan tidak normal digambarkan sebagai patogen oportunistik (*opportunistic pathogens*), dan dapat dibedakan dari patogen tampak (*overt pathogens*) yang secara konsisten dihubungkan dengan penyakit tertentu.

## **Mikroflora Oral dan Kesehatan Umum**

Pentingnya penyakit mulut umumnya diperhitungkan hanya dalam konteks kesehatan mulut, tetapi bukti menunjukkan bahwa hal ini juga dapat berdampak pada kesehatan umum seorang individu. Seperti pada penyakit periodontal, sejumlah besar bakteri gram negatif menumpuk di sekitar akar gigi, dan menghasilkan faktor virulensi seperti lipopolisakarida (LPS), metabolit sitotoksik, dan molekul imunoreaktif. Host menghasilkan respon terhadap paparan mikroba sehingga dihasilkan prostaglandin dan sitokin pro-inflamasi. Faktor bakteri dan host tersebut dapat memasuki aliran darah akibat vaskularisasi tinggi pada periodontium dan diyakini memengaruhi ekstra-oral.

Beberapa studi epidemiologi terkini pada manusia dan percobaan hewan telah menunjukkan bahwa penyakit periodontal menunjukkan faktor risiko klinis yang signifikan terkait bayi berat lahir rendah akibat persalinan prematur atau ketuban pecah dini, meskipun belum dikonfirmasi pada semua kelompok populasi. Selanjutnya, perubahan inflamasi terkait mikroorganisme periodontal dapat memicu diabetes atau mempengaruhi kontrol glikemik. Selain itu, mikroorganisme oral, termasuk patogen periodontal, dapat memasuki aliran darah selama fase bakteremia transien, di mana dapat memainkan peran dalam kemunculan dan perkembangan aterosklerosis sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner.

Mulut juga dapat mempengaruhi kesehatan umum dengan bertindak sebagai reservoir untuk patogen oportunistik. Kebersihan rongga mulut tergolong sangat buruk pada pasien dalam perawatan intensif, dan plak gigi dari pasien-pasien ini mengandung jumlah besar patogen pernapasan potensial. Aspirasi patogen ini (dan bakteri yang terlibat dalam penyakit periodontal) ke saluran pernapasan bagian bawah dapat meningkatkan kemungkinan infeksi paru-paru berat, terutama dengan gangguan imunitas (*immunocompromised*) atau orang lanjut usia. *Helicobacter pylori* juga terdeteksi pada plak gigi, di mana organisme ini erat terkait dengan gastritis kronis dan ulkus peptikum, serta merupakan faktor risiko untuk kanker lambung. *Helicobacter pylori* bukanlah bakteri normal penghuni rongga mulut, dan kehadirannya dapat dikaitkan dengan *gastro-oesophageal*

*reflux*. Kemunculannya yang hilang timbul di mulut dihubungkan dengan keberadaan *deep periodontal pockets*, dan kondisi ini dapat membantu transmisi dari orang ke orang. Patogen ini dapat bertahan pada plak gigi melalui ikatan selektif terhadap bakteri yang sudah melekat yaitu *Fusobacterium spp.*, oleh proses yang disebut koadherensi atau koagregasi. Cystic fibrosis (CF) sering disertai oleh infeksi paru-paru yang disebabkan oleh patogen oportunistik seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* dan *staphylococci*. Pasien CF memiliki lebih sedikit masalah kesehatan gigi, namun hal ini terjadi sebagai konsekuensi dari terapi antibiotik intensif jangka panjang. Penelitian telah menunjukkan bahwa sejumlah lokasi pada mulut pasien CF dapat dikolonisasi oleh *P. aeruginosa*, di mana menunjukkan bahwa mulut dapat bertindak sebagai reservoir organisme ini. Bukti pemindahan bakteri ini melalui peralatan gigi telah dilaporkan, sehingga menjadi urgensi strategi kontrol efektif penularan infeksi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Cho I, and Blaser MJ. 2012. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat. Rev. Genet.* 13(4): 260–270. doi:10.1038/nrg3182.
- Dowsett SA, Kowolik MJ. 2003. Oral *Helicobacter pylori*: can we stomach it?. *Crit Rev Oral Biol Med*; 14:226-233.
- Hobdell M, Petersen PE, Clarkson J et al. 2003. Global goals for oral health 2020. *Int Dent J*; 53:285-288.
- Human Microbiome Project Consortium. 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*; 486: 207-214. doi:10.1038/nature11234.
- Kim JJ, Kim CJ, and Camargo PM. 2013. Salivary biomarkers in the diagnosis of periodontal diseases. *J. Calif. Dent. Assoc.* 41(2): 119–124.
- Mahon CR, Lehman DC, Manuseinis G. 2010. *Textbook of diagnostic microbiology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA: Saunders.
- Mark Welch JL, Utter DR, Rossetti BJ, Mark Welch DB, Eren AM, and Borisov GG. 2014. Dynamics of tongue microbial communities with single-nucleotide resolution using oligotyping. *Front. Microbiol.* 5: 568.

- doi:10.3389/fmicb.2014.00568.
- Marsh PD. 2003. Are dental diseases examples of ecological catastrophes?. *Microbiol*; 149:279-294.
- Marsh PD, Martin MV, Lewis MA, and Williams D. 2009. *Oral Microbiology E-Book*. 5<sup>th</sup> ed. UK: Churchill Livingstone Inc, Elsevier health sciences.
- Nadell CD, Xavier JB, and Foster KR. 2009. The sociobiology of biofilms. *FEMS Microbiol. Rev.* 33(1): 206–224. doi:10.1111/j.1574-6976.2008.00150.x.
- Nasidze I, Li J, Quinque D, Tang K, and Stoneking M. 2009. Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Res.* 19(4): 636–643. doi:10.1101/gr.084616.108.
- Nelson-Filho P, Borba IG, Mesquita KS, Silva RA, Queiroz AM, and Silva LA. 2013. Dynamics of microbial colonization of the oral cavity in newborns. *Braz. Dent. J.* 24(4): 415–419. doi:10.1590/0103-6440201302266.
- Park OJ, Yi H, Jeon JH, Kang SS, Koo KT, Kum KY, et al. 2015. Pyrosequencing analysis of subgingival microbiota in distinct periodontal conditions. *J. Dent. Res.* 94(7): 921–927. doi:10.1177/0022034515583531.
- Patil S, Rao RS, Amrutha N, Sanketh DS. 2013. Oral Microbial Flora in Human Health. *World J Dent*; 4(4): 262-266
- Prince AL, Antony KM, Ma J, and Aagaard KM. 2014. The microbiome and development: a mother’s perspective. *Semin. Reprod. Med.* 32(1): 14–22. doi:10.1055/s-0033-1361818.
- Rogers GB, Hoffman LR, Carroll MP, and Bruce KD. 2013. Interpreting infective microbiota: the importance of an ecological perspective. *Trends Microbiol.* 21(6): 271–276. doi:10.1016/j.tim.2013.03.004.
- Ruby J, Goldner M. 2007. Nature of symbiosis in oral disease. *J Dent Res*; 86:8-11.
- Scannapieco FA. 2005. Systemic effects of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*; 49:533-550.
- Socransky SS, Haffajee AD. 2005. Periodontal microbial ecology. *Periodontology*; 2000 38:135-187.

- Taylor GW, Borgnakke WS. 2008. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis*; 14:191-203.
- Wilson AJ, and Nussey DH. 2010. What is individual quality? An evolutionary perspective. *Trends Ecol. Evol.* 25(4): 207–214. doi:10.1016/j.tree.2009.10.002.
- Wilson M. 2005. *Microbial inhabitants of humans. Their ecology and role in health and disease.* Cambridge University Press, Cambridge.
- Xiong X, Buekens P, Fraser WD et al. 2006. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG*; 113: 135-143.

# BAB II

## MULUT SEBAGAI HABITAT MIKROORGANISME

### **Pendahuluan**

Mulut merupakan salah organ dari sistem pencernaan yang menjadi pintu masuk dari saluran pencernaan, dan sering dianggap sebagai “bagian dalam terluar”. Secara anatomi, saluran pencernaan berhubungan secara kontinu dan tempat berkembangnya  $1 \times 10^{14}$  mikroorganisme, yang dimana jumlahnya melebihi dari total sel yang membentuk tubuh manusia. Rongga mulut merupakan salah satu tempat dengan populasi mikroorganisme terpadat, dimana lebih dari 500 mikroorganisme yang telah diisolasi dari rongga mulut dengan menggunakan metode bio-molekuler.

Mulut memiliki sifat-sifatnya sendiri yang menjadikannya berbeda dari semua permukaan tubuh lainnya. Adanya sifat tersebut berpengaruh terhadap jenis-jenis mikroba yang dapat bertahan, sehingga setiap mikroorganisme yang masuk ke mulut belum tentu mampu untuk berkoloni. Selain itu, bagian-bagian mulut dapat menjadi habitat yang berbeda, dimana akan mendukung pertumbuhan komunitas mikroba dengan karakteristik masing-masing sesuai dengan fitur biologis habitat yang ditempati.

Bagian mulut yang menjadi habitat yang memberikan kondisi ekologi yang berbeda terdiri dari permukaan mukosa (seperti bibir, pipi, langit-langit, dan lidah) dan gigi (Tabel 2.1). Mulut sebagai habitat mikroba bersifat sangat dinamis, dan akan berubah selama kehidupan individu.

Pada bulan pertama kehidupan, mulut hanya terdiri dari permukaan mukosa untuk kolonisasi mikroba. Kemunculan gigi memberikan

memungkinkan lebih banyak massa mikroorganisme (plak gigi) untuk berakumulasi sebagai biofilm; Selain itu, produksi cairan *crevicular gingiva* (GCF) dapat memberikan nutrisi tambahan untuk mikroorganisme subgingiva. Perkembangan yang terjadi pada mulut seiring waktu seperti erupsi atau pencabutan gigi, penyisipan pita ortodontik atau gigi palsu, dan perawatan gigi termasuk penskalaan dan restorasi akan merubah kondisi ekologi mulut. Fluktuasi sementara dalam ekosistem mulut dapat disebabkan oleh frekuensi dan jenis makanan yang dicerna, variasi aliran air liur (misalnya, obat-obatan tertentu merusak aliran saliva), dan program terapi antibiotik. Terdapat empat hal yang membantu membuat rongga mulut berbeda dari area tubuh lainnya yaitu permukaan mukosa khusus, gigi, air liur dan cairan *crevicular gingiva*.

**Tabel 2.1** Habitat mikrobial yang berbeda di dalam mulut  
(Marsh & Martin, 2010).

Habitat	Keterangan
Bibir, pipi, dan palatum	Biomassa terestriksi dengan deskuamasi Beberapa permukaan memiliki tipe sel yang terspesialisasi
Lidah	Permukaan yang terpapiliasi Sebagai reservoir untuk obligat anaerob
Gigi	Permukaan non-shedding memungkinkan mikroba dengan massa besar untuk berakumulasi (biofilm plak dental) Gigi memiliki permukaan untuk kolonisasi microbial, setiap permukaan (fisura, permukaan halus, celah gingival) akan mendukung microflora yang berbeda karena sifat biologis intrinsic mereka.

### Permukaan Mukosa Khusus

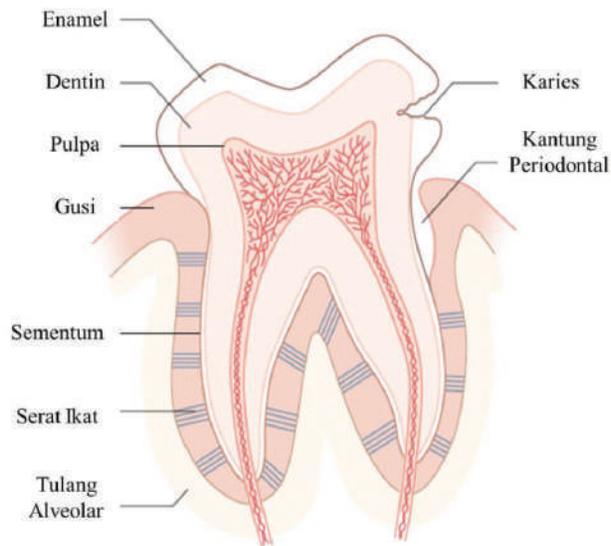
Mulut mirip dengan ekosistem lain di saluran pencernaan, dimana memiliki permukaan mukosa untuk kolonisasi mikroba. Beban mikroba pada permukaan mukosa relatif rendah akibat adanya deskuamasi. Namun, rongga mulut memiliki permukaan khusus yang berkontribusi terhadap keragaman mikroflora di lokasi tertentu. Struktur papilaris dorsum lidah

memberikan perlindungan bagi banyak mikroorganisme yang akan hilang dengan pengunyahan dan aliran air liur. Lokasi-lokasi seperti ini di lidah juga dapat memiliki potensi redoks rendah, yang memungkinkan bakteri anaerob untuk tumbuh. Lidah dapat bertindak sebagai reservoir untuk beberapa Gram negatif anaerob yang terlibat dalam etiologi penyakit periodontal maupun malodour. Mukosa mulut juga mengandung keratinisasi (seperti di langit-langit) serta epitel skuamosa berlapis-keratin yang dapat mempengaruhi distribusi beberapa mikroorganisme intra-oral.

## **Gigi**

Gigi akan muncul di mulut setelah beberapa bulan pertama kehidupan. Gigi utama biasanya lengkap pada usia 3 tahun, dan gigi permanen mulai muncul sekitar usia 6 tahun dan berlangsung hingga usia 12 tahun. Selama periode perubahan tersebut, kondisi ekologi lokal juga akan bervariasi sehingga akan berpengaruh terhadap komposisi populasi mikroba. Gigi (dan gigi palsu) memungkinkan akumulasi massa mikroorganisme yang besar (terutama bakteri) dan produk ekstraselulernya, yang disebut plak gigi. Plak adalah contoh dari biofilm yang ditemukan secara alami dalam kesehatan, dimana terkait dengan karies gigi dan penyakit periodontal.

Struktur gigi terdiri dari empat jaringan - pulpa, dentin, sementum dan enamel (Gambar 2.1). Pulpa menerima sinyal saraf dan pasokan darah dari jaringan rahang melalui akar. Pulpa mampu menyuplai dentin dan bertindak sebagai organ sensorik dengan mendeteksi rasa sakit. Dentin menyusun sebagian besar gigi yang berfungsi mendukung enamel dan melindungi pulpa. Dentin terdiri dari gabungan filamen kolagen yang dikelilingi oleh kristal mineral. Tubulus menembus melalui tubuh dentin dari pulpa ke dentin-enamel dan ke persimpangan dentin-sementum. Enamel adalah jaringan terkalsifikasi di dalam tubuh dan satu-satunya bagian dari gigi yang terpapar ke lingkungan. Sementum adalah jaringan ikat kalsifikasi khusus yang menutupi dan melindungi akar gigi serta berperan penting untuk penempatan gigi; tertanam dalam sementum adalah serat ligamen periodontal bertindak sebagai jangkar setiap gigi ke tulang periodontal

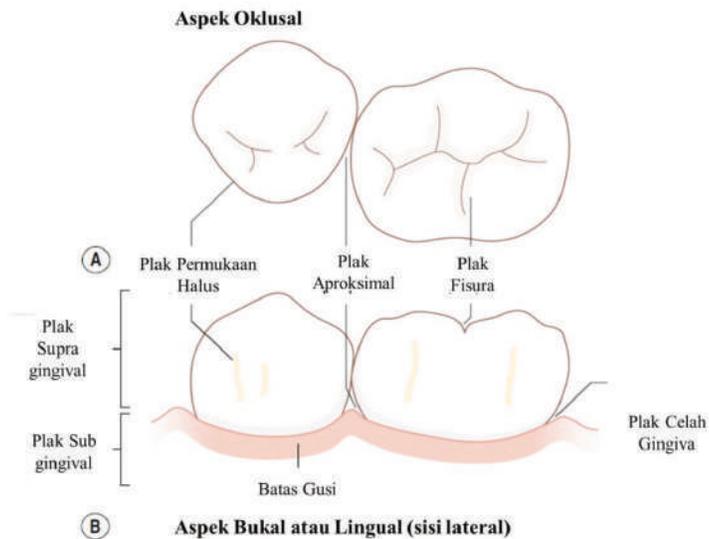


**Gambar 2.1** Struktur gigi dalam kondisi sehat dan sakit  
(Marsh & Martin, 2010)

rahang. Adanya resesi jaringan gingiva pada usia yang semakin tua dapat mengekspos sementum untuk kolonisasi mikroba dan penyakit.

Ekologis mulut semakin kompleks dengan adanya rentangan habitat yang ditemukan pada gigi. Gigi tidak menyediakan habitat yang seragam tetapi memiliki beberapa permukaan yang berbeda, masing-masing permukaan yang optimal untuk kolonisasi dan pertumbuhan populasi mikroorganisme yang berbeda (Gambar 2.2). Hal ini disebabkan oleh sifat fisik dari permukaan tertentu dan sifat biologis yang dihasilkan dari daerah tersebut. Area stagnan antara gigi yang berdekatan (kira-kira) dan di celah gingiva mampu memberikan perlindungan mikroorganisme dari pengaruh kondisi ekstrem di mulut. Kedua lokasi tersebut bersifat anaerob dan, di samping itu, daerah celah gingiva terdapat cairan crevicular gingiva yang kaya nutrisi (GCF; lihat nanti). Selama peradangan, area ini akan mendukung pertumbuhan komunitas mikroba yang lebih beragam. Permukaan halus lebih terekspos ke lingkungan dan hanya bisa dikolonisasi oleh sejumlah spesies

bakteri tertentu yang disesuaikan dengan kondisi ekstrim mulut. Sifat-sifat permukaan yang halus akan berbeda sesuai dengan apakah berhadapan dengan pipi (permukaan bukal) atau bagian dalam (permukaan lingual) mulut. Lubang dan celah permukaan gigitan (oklusal) gigi juga menawarkan perlindungan dari tekanan aliran air liur, dan dapat berisi serpihan makanan. Lokasi tersebut terasosiasi dengan komunitas mikroba terbesar dan banyak penyakit. Hubungan antara lingkungan dan komunitas mikroba tidak searah. Meskipun sifat-sifat lingkungan menentukan mikroorganisme mana yang dapat menempati suatu lokasi tertentu, metabolisme komunitas mikroba akan memodifikasi sifat fisik dan kimia lingkungannya, misalnya, dengan mengonsumsi oksigen dan melepaskan karbon dioksida dan hidrogen untuk menciptakan lingkungan yang lebih anaerobik. Kondisi lingkungan pada gigi juga bervariasi dalam kesehatan dan penyakit. Misalnya, ketika karies berkembang, lesi dapat menembus dentin. Sumber nutrisi akan berubah dan kondisi lokal dapat menjadi asam dan lebih anaerobik karena akumulasi produk metabolisme bakteri. Demikian pula, pada penyakit, celah gingiva berkembang menjadi kantong periodontal dan produksi GCF meningkat. Lingkungan baru ini akan memilih komunitas mikroba yang dapat



**Gambar 2.2** Diagram ilustrasi perbedaan permukaan pada gigi, dan terminology untuk mendeskripsikan lokasi sampel plak dental (Marsh & Martin, 2010)

menyesuaikan dengan kondisi. Hal ini merupakan hubungan yang dinamis, dengan setiap perubahan di lingkungan lokal akan muncul respons baru oleh mikroorganisme penduduk, dan mungkin menghasilkan pergeseran komposisi dan metabolisme mikroflora.

### **Saliva (Air Liur)**

Saliva di dalam mulut berfungsi sebagai pelembab yang mengalir membentuk suatu film tipis (sekitar 0,1 mm dalam) di atas semua permukaan internal rongga mulut. Saliva diproduksi di kelenjar utama yaitu parotid, submandibular dan sublingual, serta dari kelenjar minor mukosa mulut (labial, lingual, bukal dan kelenjar palatal), dimana setiap kelenjar akan memiliki saluran yang bermuara di mulut. Sekresi dari masing-masing kelenjar memiliki perbedaan dalam komposisi kimia, tetapi campuran kompleks disebut sebagai 'whole saliva'. Saliva berperan utama dalam menjaga integritas gigi dengan membersihkan sisa makanan dan sebagai bufer dari asam yang diproduksi oleh plak gigi akibat metabolisme diet karbohidrat.

Sistem bufer utama dalam saliva adalah senyawa bikarbonat, selain itu fosfat, peptida dan protein juga terlibat di dalamnya. Rata-rata pH saliva berada direntangan pH 6,75 dan 7,25, meskipun pH dan kapasitas buffering akan bervariasi sesuai dengan laju aliran. Laju aliran dan konsentrasi komponen saliva seperti protein, kalsium dan fosfat memiliki ritme sirkadian tersendiri, dimana aliran paling lambat terjadi selama tidur. Sehingga penting untuk menghindari mengkonsumsi makanan atau minuman manis sebelum tidur karena adanya penurunan fungsi pelindung air liur.

Konstituen organik utama air liur adalah protein dan glikoprotein, seperti musin, dan mereka mempengaruhi mikroflora mulut dengan:

- menyerap ke permukaan gigi untuk membentuk film (pelikel), yang memungkinkan mikroorganisme tertentu berkoloni,
- bertindak sebagai sumber utama nutrisi (karbohidrat dan protein) mikroflora,

- menggabungkan mikroorganisme eksogen, sehingga memudahkan pembersihannya dari mulut dengan menelan, dan
- menghambat pertumbuhan beberapa mikroorganisme eksogen.

Senyawa nitrogen lain yang disediakan oleh air liur termasuk urea dan banyak asam amino. Mikroorganisme oral membutuhkan asam amino untuk pertumbuhan, tetapi tidak semua terdapat di air liur, dan diperoleh dari protein dan peptida saliva oleh aksi protease mikroba dan peptidase. Konsentrasi karbohidrat bebas rendah dalam air liur, dan kebanyakan bakteri mulut menghasilkan glikosidase untuk menurunkan rantai samping glikoprotein inang. Metabolisme asam amino, peptida, protein dan urea dapat menyebabkan produksi bersih alkali, yang berkontribusi terhadap peningkatan pH setelah produksi asam setelah asupan karbohidrat yang dapat difermentasi. Faktor-faktor antimikrobia, termasuk lisozim, laktoferin, dan sistem sialoperoxidase, hadir dalam saliva (Tabel 2.2) dan memainkan peran kunci dalam mengendalikan kolonisasi bakteri dan jamur mulut. Antibodi telah terdeteksi, dengan IgA sekretori (sIgA) yang merupakan kelas dominan imunoglobulin; IgG dan IgM juga hadir tetapi dalam konsentrasi yang lebih rendah. Berbagai peptida dengan aktivitas antimikroba, termasuk polipeptida kaya histidin (histatin), cystatin dan defensin juga ada dalam air liur. Gambaran yang lebih lengkap tentang faktor-faktor ini, dan diskusi tentang peran mereka dalam mengontrol mikroflora oral penduduk akan dibahas nanti dalam bab ini. Sifat-sifat saliva sangat penting untuk pemeliharaan mulut yang sehat; akibatnya, sering disebut sebagai 'pembela rongga mulut.

### **Cairan Crevicular Gingiva**

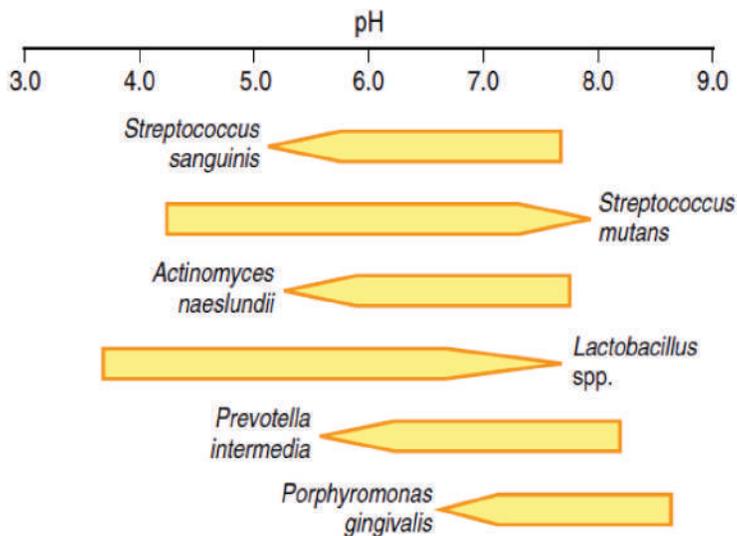
Komponen serum dapat mencapai mulut melalui aliran cairan mirip serum melalui epitel junctional gingiva. Aliran cairan sulkus gingiva (GCF) ini relatif lambat di tempat yang sehat, tetapi meningkat sebesar 147% pada gingivitis dan hingga 30 kali lipat pada penyakit periodontal lanjut, sebagai bagian dari respons inflamasi terhadap akumulasi plak di sekitar gingiva. batas. GCF dapat mempengaruhi ekologi mikroba dalam berbagai cara. Alirannya akan

menghilangkan sel-sel mikroba, dan juga akan memperkenalkan komponen pertahanan inang, terutama IgG dan neutrofil. GCF juga dapat bertindak sebagai sumber nutrisi tambahan dan baru untuk mikroorganisme. Banyak bakteri dari plak subgingiva adalah proteolitik dan berinteraksi secara sinergis untuk memecah protein inang dan glikoprotein untuk memberikan peptida, asam amino dan karbohidrat untuk pertumbuhan. Kofaktor penting untuk pertumbuhan, termasuk haemin untuk anaerob berpigmen hitam, juga dapat diperoleh dari degradasi molekul yang mengandung haeme seperti transferin, haemopexin, dan hemoglobin.

**Tabel 2.2** Faktor pertahanan spesifik dan non-spesifik inang pada mulut  
(Marsh & Martin, 2010)

Faktor Pertahanan	Fungsi Utama
<b>Non-spesifik:</b>	
Aliran saliva	Pemusnah fisik mikroorganisme
Musin/agglutinin	Pemusnah fisik mikroorganisme
Lisozim-protease-anion	Lisis sel
Laktoferin	Sequestrasi ion
Apo-laktoferin	Membunuh sel
Sistem Sialoperoksidase	Produksi hiposianit (pH netral)
	Produksi asam hiposianus (pH rendah)
Histatin	Antijamur dengan beberapa aktivitas antimikroba
Defensin ( $\alpha$ - & $\beta$ -)	Antimikroba & aktivitas imunodulator
Kistatin, SLPI & TIMP	Kistein, serin & inhibitor metalo-protease
Kitinase & kromogranin	Antifungal
Katolisidin	Antimikrobia
Kalprotektin	Antimikrobia
<b>Spesifik:</b>	
Intra-epithelial limfosit & sel langerhan	Barrier seluler bakteri penetrasi dan/ antigen
sIgA	Mencegah adesi microbial & metabolisme
IgG, IgA, IgM	Mencegah adesi microbial; opsonin; activator komplemen
Komplemen	Mengaktivasi neutrophil
Neutrofil/Makrofag	Fagosit

Peningkatan produksi cairan crevicular gingiva selama penyakit dikaitkan dengan peningkatan pH poket periodontal. PH rata-rata selama kesehatan adalah sekitar 6,90 dan ini dapat meningkat selama peradangan pada gingivitis dan penyakit periodontal antara pH 7,25 dan 7,75. Bahkan perubahan sederhana dalam pH dapat mengubah daya saing bakteri individu, yang dapat mempengaruhi proporsi bakteri, terutama karena beberapa patogen periodontal diduga disukai oleh lingkungan alkalin (**Gambar 2.3**). Juga, aktivitas beberapa protease yang terkait dengan virulensi patogen oportunistik ini ditingkatkan pada pH basa (pH 7,5-8,0).



**Gambar 2.3** Diagram rentang pH untuk pertumbuhan beberapa spesies oral bacterial. (Marsh & Martin, 2010)

GCF berisi komponen pertahanan tuan rumah (Tabel 2.2) yang memainkan peran penting dalam mengatur mikroflora dari celah gingiva dalam kesehatan dan penyakit. Berbeda dengan air liur, IgG adalah imunoglobulin yang dominan; IgM dan IgA juga hadir, seperti pelengkap. GCF mengandung leukosit, dimana 95% adalah neutrofil, sisanya limfosit dan monosit. Neutrofil dalam GCF dapat hidup dan dapat fagositosis bakteri di dalam celah. Sejumlah enzim dapat dideteksi dalam GCF, termasuk collagenase dan elastase, yang berasal baik dari sel inang fagositik dan

bakteri subgingival. Enzim ini dapat menurunkan jaringan inang dan dengan demikian berkontribusi pada proses destruktif yang terkait dengan penyakit periodontal. Beberapa enzim ini sedang dievaluasi sebagai penanda diagnostik potensial dari kerusakan periodontal aktif untuk digunakan di klinik sebagai kit kursi.

## **Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Pertumbuhan Mikrobiologi Oral**

### ***Suhu***

Mulut manusia memiliki suhu yang relatif konstan (35-36 °C), dimana mampu menyediakan kondisi stabil untuk pertumbuhan berbagai mikroorganisme. Kantong periodontal dengan penyakit aktif (peradangan) memiliki suhu yang lebih tinggi (hingga 39 °C) dibandingkan dengan bagian yang sehat. Kenaikan suhu yang relatif kecil dapat secara signifikan mengubah ekspresi gen bakteri dan berkaitan dengan daya saing spesies individu. Kenaikan suhu menurunkan ekspresi beberapa protease utama serta gen yang mengkode protein subunit utama fimbriae (struktur permukaan yang memediasi lampiran bakteri ke sel inang) di patogen periodontal, *Porphyromonas gingivalis*, dan meningkatkan sintesis superoksida dismutase, yang terlibat dalam netralisasi metabolit oksigen beracun.

### ***Potensial redox/anaerobiosis***

Mulut memiliki aksesibilitas ke udara dengan konsentrasi oksigen sekitar 20%. Mayoritas organisme di mulut merupakan anaerob fakultatif (dapat tumbuh pada ada atau tidaknya oksigen) atau anaerob (membutuhkan pengurangan kondisi, di mana oksigen dapat menjadi racun bagi organisme ini), dan hanya sedikit yang bersifat aerob (membutuhkan O<sub>2</sub>). Selain itu, ada beberapa spesies yang bersifat capnophilic (membutuhkan CO<sub>2</sub>) dan mikroaerofilik (membutuhkan konsentrasi oksigen yang rendah untuk pertumbuhan). Anaerobiosis sering didefinisikan dengan istilah yang kaku, dimana mikroorganisme oral diklasifikasi menjadi aerob dan anaerob tergantung kepada kemampuan untuk tumbuh pada ada atau tidaknya

oksigen. Bagaimanapun, setiap organisme memiliki spektrum toleransi oksigen yang luas sehingga kelompok aerob maupun anaerob tidak akan memiliki perbedaan yang tajam.

Konsentrasi oksigen adalah faktor utama yang membatasi pertumbuhan bakteri anaerob. Hal ini berkaitan dengan menurunnya akseptor elektron yang mudah tereduksi pada habitat mikroba akibat adanya proses oksidasi. Spesies anaerobik membutuhkan konsentrasi oksigen yang rendah untuk metabolisme normal mereka; Oleh karena itu, tingkat oksidasi-reduksi lingkungan akan mengatur kelangsungan hidup dan pertumbuhan relatif dari organisme ini. Tingkat oksidasi-reduksi ini biasanya dinyatakan sebagai potensi redoks (Eh). Oksigen hanyalah salah satu dari banyak komponen yang berinteraksi yang mempengaruhi Eh dari lingkungan dan tindakan penghambatannya biasanya dikaitkan dengan kemampuannya untuk meningkatkan potensi redoks. Bahkan jika oksigen benar-benar dikeluarkan dari lingkungan, beberapa anaerob tidak akan tumbuh jika potensi redoks terlalu tinggi. Demikian pula, beberapa strain dapat mentolerir peningkatan konsentrasi oksigen jika Eh dipertahankan pada level rendah. Secara umum, distribusi anaerob di mulut akan terkait dengan potensi redoks di habitat tertentu, meskipun beberapa dapat bertahan hidup di habitat aerobik secara terbuka dengan ada hubungan dengan spesies yang mengkonsumsi oksigen. Anaerob obligat juga memiliki mekanisme pertahanan molekuler spesifik yang memungkinkan mereka untuk mengatasi tingkat rendah oksigen.

Derajat anaerobiosis telah ditentukan dari berbagai area mulut. Mikroelektroda telah memungkinkan potensi redoks untuk diukur di situs tertentu di rongga mulut. Potensial redoks telah terbukti menurun selama perkembangan plak pada permukaan enamel bersih dari awal Eh lebih dari +200 mV (sangat teroksidasi) hingga -141 mV (sangat berkurang) setelah 7 hari. Perkembangan plak dengan cara ini dikaitkan dengan suksesi khusus mikroorganisme kolonisasi. Kolonisasi awal akan memanfaatkan O<sub>2</sub> dan menghasilkan CO<sub>2</sub>; kemudian dapat menghasilkan H<sub>2</sub> dan agen pereduksi lainnya seperti senyawa yang mengandung sulfur dan produk fermentasi yang mudah menguap. Sehingga mampu menurunkan Eh secara bertahap,

dan menjadikannya cocok untuk kelangsungan hidup dan pertumbuhan pola perubahan organisme terutama anaerob obligat.

Eh dari celah gingiva umumnya sekitar +70 mV tetapi menurun menjadi sekitar -50 mV selama proses peradangan (gingivitis), sementara nilai yang lebih rendah akan terjadi pada penyakit periodontal lanjut (sekitar -300 mV). Hal ini diharapkan karena organisme anaerobik yang sangat tinggi, seperti *spirochaetes* oral, dapat diisolasi dari tempat dengan penyakit lanjut. Area yang mendekati (antara gigi) juga cenderung memiliki Eh rendah, karena sekali lagi banyak anaerob obligat tumbuh habitat ini. Gradien konsentrasi O<sub>2</sub> dan Eh akan ada di rongga mulut, terutama dalam biofilm tebal, sehingga plak gigi akan cocok untuk pertumbuhan bakteri dengan rentang toleransi oksigen. Potensial redoks pada berbagai kedalaman akan dipengaruhi oleh metabolisme organisme yang ada dan kemampuan gas untuk berdifusi keluar masuk plak. Metabolisme atau sifat bakteri tertentu akan dipengaruhi oleh Eh dari lingkungan. Sebagai contoh, aktivitas enzim glikolitik intraseluler dan pola produk fermentasi *Streptococcus mutans* bervariasi di bawah kondisi anaerobik yang ketat. Oleh karena itu, gangguan potensi redoks di sebuah habitat bisa memiliki dampak yang signifikan terhadap komposisi dan metabolisme komunitas mikroba. Pendekatan ini sedang aktif dikejar sebagai strategi untuk mengontrol plak subgingiva pada penyakit periodontal, misalnya, dengan menggunakan agen redoks untuk meningkatkan Eh dan membuat kondisi yang tidak menguntungkan untuk bakteri anaerobik.

### ***pH***

Umumnya mikroorganisme membutuhkan pH netral untuk pertumbuhan, dan sensitif terhadap asam atau alkali yang ekstrim. pH sebagian besar permukaan mulut diatur oleh air liur (pH rata-rata untuk saliva utuh yang tidak distimulasi antara 6,75 dan 7,25) sehingga pH optimal untuk pertumbuhan mikroba akan berada pada lingkungan yang melimpah dengan cairan saliva. Langit-langit mulut memiliki pH rata-rata 7,34, sedangkan pH rata-rata lidah, dasar mulut dan mukosa bukal adalah 6,8, 6,5 dan 6,3.

Adanya pergeseran dalam proporsi bakteri pada plak gigi dapat terjadi mengikuti fluktuasi pH lingkungan. Konsumsi gula dapat menurunkan pH dibawah 5.0 pada plak akibat produksi asam (terutama asam laktat) yang merupakan hasil metabolisme bakteri; pH kemudian pulih secara perlahan ke nilai istirahat. Tergantung pada frekuensi asupan gula, bakteri dalam plak akan terpapar berbagai tantangan pH rendah. Banyak bakteri plak yang dominan dapat mentoleransi kondisi singkat pH rendah, tetapi terhambat atau terbunuh oleh paparan kondisi asam yang lebih sering atau berkepanjangan. Kondisi-kondisi yang terakhir ini kemungkinan terjadi pada subjek yang umumnya mengonsumsi camilan atau minuman yang mengandung gula di antara waktu makan. Hal ini dapat meningkatkan pertumbuhan spesies toleran asam (aciduric), terutama mutans streptococci dan spesies *Lactobacillus*, yang biasanya tidak ada atau hanya komponen kecil dalam plak gigi di tempat yang sehat. Perubahan seperti itu dalam komposisi bakteri dari plak permukaan menjadi predisposisi untuk terjadinya karies gigi. Toleransi asam dari bakteri ini dicapai dengan memiliki strategi metabolik tertentu dan induksi protein spesifik terhadap respon stres.

Sebaliknya, pH celah gingiva dapat menjadi basa selama respon inflamasi penyakit periodontal, hal ini akibat dari metabolisme bakteri, misalnya produksi amoniak dari urea dan dari deaminasi asam amino. pH celah gingiva yang sehat adalah sekitar pH 6,90, dan naik ke antara pH 7,2 dan 7,4 selama terjadinya penyakit. Tingkat perubahan ini dapat mengubah pola ekspresi gen dalam bakteri subgingival, sehingga meningkatkan daya saing beberapa patogen putatif, misalnya, dengan mendukung pertumbuhan anaerob patogen seperti *P. gingivalis* yang memiliki pH optimum untuk pertumbuhan sekitar pH 7,5 (Gambar 2.4)

### ***Nutrien***

Populasi dalam komunitas mikroba hanya bergantung pada habitat untuk nutrisi pertumbuhan mereka. Oleh karena itu, asosiasi organisme dengan habitat tertentu adalah bukti langsung bahwa semua nutrisi untuk pertumbuhan tersedia. Dalam Bab 3 akan menjadi jelas bahwa mulut

dapat mendukung komunitas mikroba dengan keragaman dan kekayaan yang besar, dan memenuhi persyaratan dari banyak populasi bakteri yang membutuhkan nutrisi.

### **1. *Nutrien endogen***

Persistensi dan keragaman mikroflora mulut terutama disebabkan oleh metabolisme nutrisi endogen yang disediakan oleh inang, bukan oleh faktor eksogen dalam makanan. Sumber utama nutrisi endogen adalah air liur, yang mengandung asam amino, peptida, protein dan glikoprotein (yang juga bertindak sebagai sumber gula dan amino-gula), vitamin dan gas. Selain itu, nutrisi pada celah gingiva dipasok dengan GCF yang memberikan komponen pertahanan dan mengandung nutrisi baru, seperti albumin dan protein inang dan glikoprotein lainnya, termasuk molekul yang mengandung haem. Perbedaan sumber nutrisi endogen adalah salah satu alasan untuk variasi dalam mikroflora dari celah gingiva dibandingkan dengan situs oral lainnya.

Bakteri oral menghasilkan glikosidase yang dapat melepaskan karbohidrat dari rantai samping oligosakarida saliva. Hal yang sama terjadi pada organisme yang diisolasi dari celah gingiva dan kantong periodontal, dapat menurunkan protein inang dan glikoprotein termasuk albumin, transferin, hemoglobin, dan imunoglobulin. Mikroorganisme oral umumnya berinteraksi secara sinergis untuk memecah nutrisi endogen karena hanya sedikit spesies yang memiliki enzim lengkap secara mandiri untuk mengkatalisasi nutrisi ini. Organisme individu memiliki pola aktivitas enzim yang berbeda tetapi saling tumpang tindih, sehingga mereka bekerja sama dan berinteraksi dengan spesies dengan aktivitas degradatif komplementer untuk mencapai pemecahan lengkap substrat tersebut.

### **2. *Nutrien eksogen***

Nutrisi eksogen berkaitan dengan susunan kompleks yang dicerna secara periodik dalam makanan. Karbohidrat yang dapat difermentasikan merupakan satu-satunya kelas senyawa yang dapat memengaruhi ekologi mulut. Karbohidrat ini dapat dipecah menjadi asam sementara, selain itu, sukrosa dapat dikonversi oleh enzim bakteri (glukosiltransferase, GTF, dan

fruktosiltransferase, FTF) menjadi dua kelas utama eksopolis (glukan dan fruktan) yang dapat digunakan untuk mengkonsolidasikan perlekatan atau bertindak sebagai senyawa penyimpanan nutrisi ekstraseluler.

Konsumsi diet karbohidrat yang sering dikaitkan dengan pergeseran proporsi mikroflora plak gigi. Tingkat spesies yang toleran terhadap asam, terutama mutans streptococci dan lactobacilli, meningkat sementara pertumbuhan spesies sensitif asam (sebagai contoh, beberapa strain *Streptococcus sanguinis* dan *S. gordonii*) terhambat dan menurun. Metabolisme plak berubah sehingga produk fermentasi dominan menjadi laktat. Perubahan seperti pada mikroflora dan metabolisemenya dapat mempengaruhi lokasi untuk karies gigi. Studi laboratorium menunjukkan bahwa pH rendah berulang yang dihasilkan dari metabolisme gula bertanggung jawab untuk gangguan pada mikroflora.

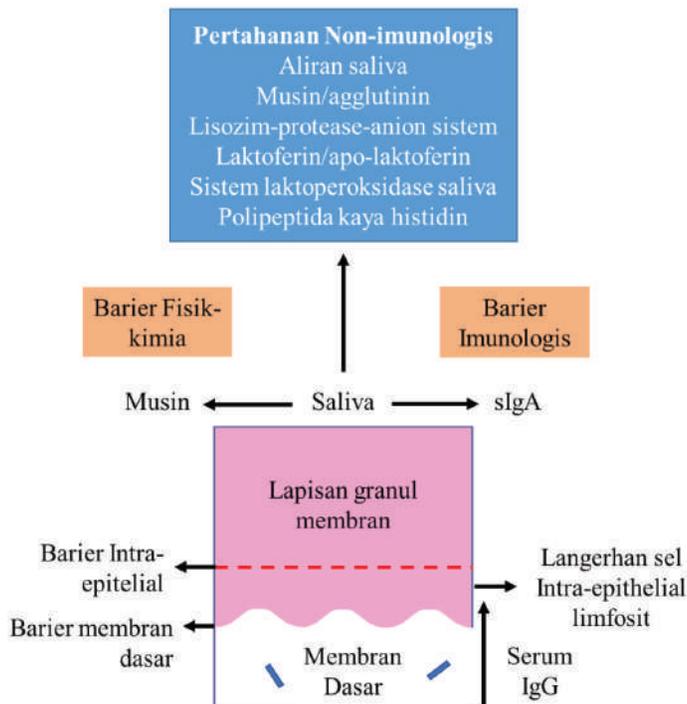
Produk susu (susu, keju) memiliki pengaruh pada ekologi mulut. Asupan susu atau produk susu dapat melindungi gigi dari karies. Ini mungkin karena kapasitas buffer protein susu atau karena dekarboksilasi asam amino setelah proteolisis karena beberapa spesies bakteri dapat memetabolisme kasein. Protein susu dan turunan kasein juga dapat menyerap ke permukaan gigi, sebagai ganti untuk albumin dalam pelikel enamel, dan mengurangi adhesi *Streptococcus mutans*; mereka juga dapat menyerap kalsium fosfat dan meningkatkan remineralisasi. Kappa-kasein dapat menghambat adsorpsi GTF ke dalam pelikel dan mengurangi aktivitas enzim, sehingga menekan pembentukan glukan. Susu juga dapat memodifikasi struktur pelikel enamel *in vivo*, menghasilkan struktur globular yang berbeda. Keju telah terbukti meningkatkan laju aliran saliva dan dengan cepat meningkatkan perubahan pH plak setelah pembilasan sukrosa.

Xylitol adalah pengganti gula yang telah ditambahkan ke beberapa makanan; tidak dapat dimetabolisme oleh bakteri mulut dan, di samping itu, xylitol dapat menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans*. Tingkat yang lebih rendah dari spesies ini telah dilaporkan dalam plak dan air liur dari mereka yang sering mengonsumsi kembang gula yang mengandung poliol ini. Pemanis alternatif lainnya juga dapat mengurangi pertumbuhan dan metabolisme bakteri mulut.

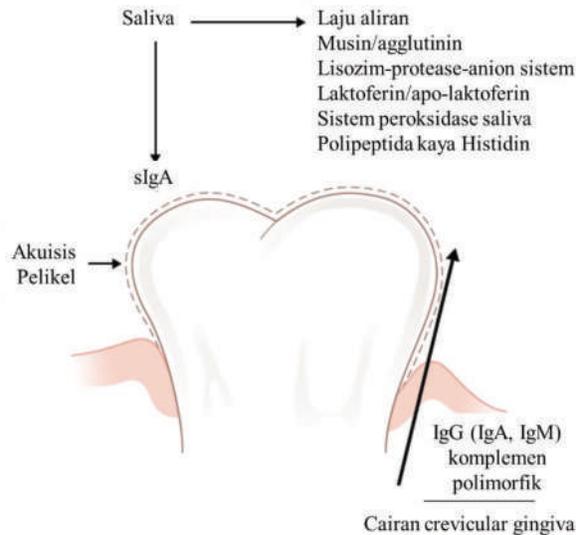
Nitrat dalam sayuran hijau dapat mempengaruhi mikroflora mulut. Nitrat yang berasal dari diet terkonsentrasi oleh kelenjar ludah sehingga konsentrasi saliva lebih tinggi dari plasma. Nitrat ini dapat dengan cepat dikonversi menjadi nitrit oleh reduktase nitrat bakteri. Pada pH rendah, nitrit yang diasamkan ini dapat menghambat pertumbuhan bakteri yang terlibat dalam karies dan penyakit periodontal, kemungkinan oleh konversi nitrit menjadi nitrit oksida.

**Pertahanan Tubuh**

Kesehatan mulut tergantung pada integritas mukosa (dan enamel) yang bertindak sebagai penghalang fisik untuk mencegah penetrasi oleh mikroorganisme atau antigen (Gambar 2.4). Inang memiliki sejumlah



**Gambar 2.4** Pertahanan inang yang berasosiasi dengan permukaan mukosa oral (Marsh & Martin, 2010)



**Gambar 2.5** Pertahanan inang berasosiasi dengan permukaan gigi (Marsh & Martin, 2010)

mekanisme pertahanan tambahan yang memainkan peran penting dalam menjaga integritas permukaan mulut ini, banyak di antaranya memiliki lebih dari satu fungsi. Sebagai contoh, sifat-sifat kimia dari ludah saliva menghasilkan pembentukan gel hidrofilik, viskoelastik yang berfungsi sebagai penghalang pelindung pada epitelium oral, serta bertindak sebagai larutan faktor agregasi bakteri (Gambar 2.5). Pertahanan ini diklasifikasikan menjadi faktor-faktor yang nonspesifik dan spesifik. Adapun terminologi alternatif lainnya disebut sebagai kekebalan bawaan dan kekebalan adaptif.

### 1. *Imunitas bawaan*

Mikroorganisme tidak dapat bertahan lama dalam air liur karena akan cepat hilang akibat proses menelan. Meskipun air liur mengandung sekitar 10<sup>8</sup> mikroorganisme, semua organisme ini berasal dari plak gigi dan mukosa mulut, terutama lidah. Mengunyah dan aliran alami air liur (atau GCF di celah gingiva) akan menghilangkan mikroorganisme yang tidak melekat kuat ke permukaan mulut, dan pengangkatan fisik mereka dengan menelan merupakan mekanisme pertahanan yang penting. Ketika aliran air liur diblokir,

misalnya, pada pasien yang dibius dalam perawatan intensif, perubahan komposisi mikroflora mulut dapat terjadi sehingga terjadi pertumbuhan berlebih spesies Gram negatif, dan dapat menyebabkan komplikasi paru. Selain itu, deskuamasi mengurangi kemampuan mikroorganisme untuk melekat kuat ke permukaan mulut, sehingga kemampuan pelekatan yang baik dan menghindari gaya-gaya pengangkatan menjadi strategi bertahan hidup yang utama. Paradoksnya, air liur juga memainkan peran penting dalam memfasilitasi kolonisasi mikroba. Molekul saliva seperti peptida prolin kaya, statherin, dan amilase, teradsorpsi ke permukaan oral untuk membentuk pelikel yang menyediakan reseptor khusus hanya dapat dipasang oleh mikroba tertentu. Selanjutnya, glikoprotein saliva bertindak sebagai sumber nutrisi untuk pertumbuhan organisme kolonisasi. Dengan cara ini, air liur memainkan peran penting dalam menentukan mikroorganisme yang membentuk bagian dari mikroflora oral, dan yang dihambat dan dihilangkan.

Beberapa molekul saliva dapat mengagregasi mikroba, dan juga memfasilitasi pemusnahan dari mulut dengan menelan; beberapa mekanisme ini membutuhkan kalsium sementara yang lain tidak. Molekul yang bertanggung jawab untuk aglutinasi telah dikarakterisasi. Mukosa adalah glikoprotein berberat molekul tinggi yang mengandung >40% karbohidrat. Protein utama mereka memiliki rantai samping oligosakarida dengan panjang dan komposisi yang berbeda; beberapa dari rantai samping ini bercabang dan asam sialat dan fucose adalah gula terminal umum. Dua mukosa yang berbeda secara kimia telah diidentifikasi dalam saliva manusia, dan disebut musin glikoprotein 1 dan 2 (MG1 dan MG2); MG1 memiliki berat molekul >103 kDa sedangkan MG2 hanya 130-150 kDa. Mukosa ini tidak hanya mengaglutinasi bakteri mulut, tetapi juga dapat berinteraksi dengan patogen eksogen seperti *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*, serta virus termasuk virus influenza. Perlekatan musin ke bakteri melibatkan komponen reaktif kelompok darah seperti N-asetilgalaktose dan asam sialik. Mukosa seperti MG2 dapat berinteraksi dengan komponen saliva lainnya, termasuk IgA sekretori, untuk meningkatkan aktivitas antimikroba. Molekul terkait (agglutinin saliva; berat molekul 340 kDa) juga sangat terglykosilasi dan membawa golongan darah antigen aktif, dan mirip dengan

glikoprotein pertahanan lain yang ada di paru.

Lisozim adalah protein dasar 14 kDa yang juga dapat mengagregasi bakteri Gram positif (termasuk streptokokus) dan patogen periodontal Gram negatif. Lisozim juga dapat melisiskan bakteri dengan menghidrolisis peptidoglikan, yang memberikan kekakuan pada dinding sel bakteri. Pada pH asam, aksi litik lisozim ditingkatkan oleh anion monovalen (bikarbonat, fluorida, klorida, atau tiosianat) dan protease yang ditemukan dalam air liur. Kitinase telah terdeteksi dalam air liur, dan dapat berfungsi dengan menyerang dinding sel ragi. Faktor non-spesifik lainnya dalam sekresi oral termasuk laktoferin (berat molekul = 75 kDa) yang merupakan glikoprotein mengikat besi. Besi sangat penting untuk pertumbuhan mikroba, sehingga inang akan menyerap kation ini menggunakan protein pengikat besi. Tantangan utama untuk mikroba patogen adalah mencari besi yang cukup untuk pertumbuhan. Laktoferin bebas zat besi (apo-laktoferin) dapat bersifat bakterisida untuk berbagai bakteri Gram positif dan Gram negatif, meskipun diperlukan adanya pengikatan langsung protein ke permukaan sel. Laktoferin adalah protein multi-fungsi yang memiliki sifat bakteristatik, bakterisida, fungisida, antiviral dan anti-inflamasi serta imunomodulator.

Sistem enzim peroksidase saliva (sialoperoxidase) dapat menghasilkan hipotiosian pada pH netral atau asam hipotiosian pada pH rendah dengan adanya hidrogen peroksida, dan keduanya dapat menghambat glikolisis oleh bakteri plak. Hidrogen peroksida dihasilkan sebagai produk akhir metabolisme oleh beberapa spesies bakteri penghuni, termasuk *Streptococcus sanguinis* dan *S. mitis*. Myeloperoxidase ditemukan pada leukosit polimorfonuklear (PMN), yang bermigrasi ke dalam celah gingiva sebagai bagian dari respon inflamasi inang terhadap akumulasi plak, dan dapat berkontribusi pada aktivitas peroksidase total yang diukur dalam air liur.

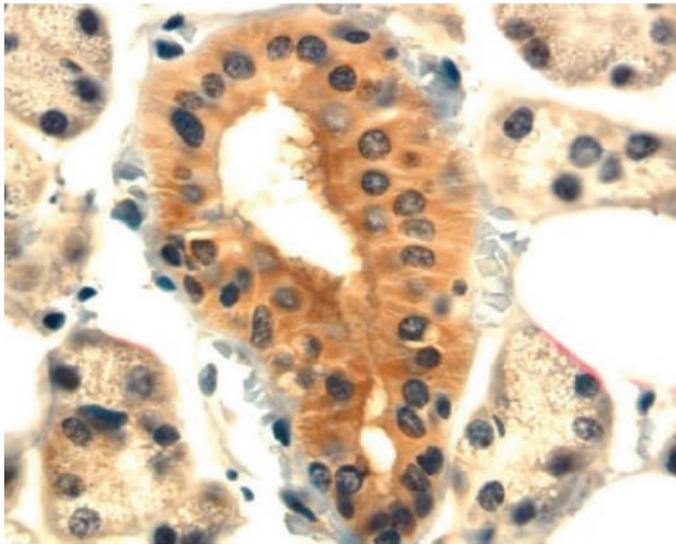
Sejumlah jenis peptida antimikroba (juga disebut sebagai peptida pertahanan tuan rumah karena efeknya dapat menjadi imunomodulator) telah diidentifikasi dalam air liur, termasuk histatin dan defensin. Peptida antimikroba adalah peptida kationik kecil (seringkali <50 asam amino) yang dapat bertindak secara sinergis dengan molekul pertahanan bawaan

lainnya untuk tidak hanya menghambat patogen eksogen tetapi juga untuk menyediakan sarana yang dapat digunakan oleh tuan rumah untuk mengendalikan kontrol pertumbuhan mikroflora oral. Peptida ini juga mengikat dan menetralkan molekul peradangan potensial yang ditemukan di permukaan mikroba (seperti lipopolisakarida) dan memainkan peran imunomodulator dengan sifat kemotaktik untuk sel pertahanan (neutrofil dan limfosit).

Histatin adalah keluarga peptida dasar yang kaya histidin ditemukan dalam air liur kelenjar parotis dan submandibular/sublingual. Saliva manusia mengandung banyak histatin. Sebagian besar merupakan fragmen degradasi dari dua molekul induk, histatin 1 dan histatin 3. Histatin utama yang ditemukan dalam saliva adalah histatin 1, 3 dan 5. Histatin individu mungkin memiliki peran yang berbeda, atau dapat berfungsi secara optimal dalam kondisi tertentu. Sebagai contoh, histatin 5 lebih aktif daripada histatin 1 dan 3 dalam hal membunuh sel ragi yang berkecambah, dan memiliki aktivitas antibakteri terbesar. Sebaliknya, histatin 3 adalah penghambat perkecambahan ragi yang lebih poten. Histatin 1 dan 3 tampaknya paling efektif pada pH rendah dan konsentrasi ion rendah. Histatin 5 dan 8 dapat menghambat koagregasi antara pasangan bakteri mulut tertentu, mengganggu pertumbuhan *S. mutans*, dan menggabungkan streptokokus oral lainnya. Histatin juga dapat menghambat host dan protease bakteri dan adhesins, dan mencegah induksi sitokin oleh protein membran luar bakteri. Secara keseluruhan, peptida ini memiliki spektrum aktivitas antijamur dan antibakteri yang luas, dan memiliki sifat yang dapat berfungsi untuk menghubungkan sistem kekebalan bawaan dan sistem kekebalan yang didapat.

Defensin adalah keluarga peptida antibakteri dengan spektrum luas aktivitas antibakteri, antijamur dan antivirus (termasuk HIV). Beberapa dinyatakan secara konstitutif (misalnya manusia  $\beta$ -defensin-1) di kelenjar saliva (**Gambar 2.6**), sementara yang lain diinduksi oleh bakteri dan mediator inflamasi. Human  $\beta$ -defensins (HBDs) melindungi permukaan mukosa, termasuk gingiva, mukosa bukal dan lidah. HBD dapat dikaitkan dengan musin, yang dapat melindungi mereka dari degradasi dan memfasilitasi

kontak dengan bakteri yang dikumpulkan musin.  $\alpha$ -defensin ditemukan terutama (dan dalam konsentrasi tinggi) di neutrofil, dan bertanggung jawab untuk membunuh mikroba dalam granula. Sebaliknya,  $\beta$ -defensin terutama ditemukan di sel epitel, dan dapat dideteksi dalam monosit dan sel dendritik. HBDs juga telah terdeteksi dalam saliva, GCF dan epitel gingival junctional, mungkin karena pelepasan dari host fagositik dan sel pertahanan lainnya seperti neutrofil, makrofag, monosit dan sel dendritik. Konsentrasi peptida yang diturunkan dari neutrofil meningkat di dalam mulut setelah peradangan. Cathelicidin (LL-37 peptida) adalah peptida antimikroba lain yang disekresikan oleh sel-sel epitel dan juga ditemukan di neutrofil, tetapi hadir dalam granula sekunder, yang degranulasi ekstraseluler.



**Gambar 2.6** Pewarnaan imunologi kelenjar submandibular manusia dengan antibody untuk mendemonstrasikan kehadiran peptide antimicrobial,  $\beta$ -defensin (Marsh & Martin, 2010)

Protein saliva lainnya yang dapat mempengaruhi pertumbuhan mikroba termasuk cystatin; ini adalah kelompok beragam inhibitor protease sistein dan setidaknya sembilan molekul hadir dalam air liur manusia. Cystatin sedikit berbeda dalam berat molekul (14-15 kDa), muatan, dan tingkat fosforilasi. Cystatin memiliki sifat penghambat protease sehingga

menyiratkan peran sebagai pengontrol aktivitas proteolitik, baik dari inang, seperti protease yang dilepaskan selama peradangan, atau dari mikroorganisme. Cystatins juga mampu membentuk kompleks dengan mucins, yang memungkinkan mereka untuk ditargetkan ke permukaan mulut yang berbeda di mana mereka dapat memainkan peran dalam modulasi proses de/remineralisasi pada email. Protein penghambat lainnya termasuk sekresi proteinase leukosit sekret (SLPI), yang juga memiliki sifat antimikroba dan antivirus, penghambat jaringan metaloproteinase (TIMP), calprotectin (protein pengikat kalsium dan seng yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri), dan chromogranin A (dengan sifat anti-jamur dan anti-ragi).

## **2. *Imunitas Adaptif***

Komponen pertahanan inang spesifik (limfosit intraepithelial dan sel Langerhans, IgG imunoglobulin dan IgA) ditemukan pada dan di dalam mukosa, di mana mereka bertindak sebagai penghalang untuk menembus antigen. Imunoglobulin dominan di mulut sehat adalah sekretorik IgA (sIgA), yang diproduksi oleh sel plasma di kelenjar ludah. sIgA terdiri dari rantai berat dan ringan IgA (300 kDa), komponen sekretorik (70 kDa), dan rantai J (15 kDa). Rantai J menghubungkan dua molekul IgA menjadi dimer, sementara komponen sekretorik menstabilkan molekul dan mengurangi kerentanannya diserang oleh asam atau protease umum. sIgA dapat mengaglutinasi bakteri mulut, memodulasi aktivitas enzim, dan menghambat kepatuhan bakteri terhadap epitel bukal dan email. sIgA biasanya dianggap sebagai garis pertahanan pertama berdasarkan penyebaran lokal antigen lingkungan. Dibandingkan dengan kelas-kelas imunoglobulin yang lain, sIgA hanya merupakan pelengkap-pengaktifan dan opsonisasi yang lemah dan, oleh karena itu, lebih kecil kemungkinannya menyebabkan kerusakan pada jaringan oleh efek tidak langsung dari respon inflamasi. Komponen lain (IgG, IgM, IgA, dan komplemen), dapat ditemukan dalam saliva tetapi hampir seluruhnya berasal dari GCF. GCF juga mengandung leukosit, dimana sekitar 95% adalah polimorf, sisanya adalah limfosit dan monosit.

Produksi antibodi spesifik dapat dirangsang oleh antigen bakteri yang terkait dengan plak di margin gingiva atau pada mukosa mulut. Antibodi

saliva telah terdeteksi dengan aktivitas melawan berbagai bakteri mulut, termasuk streptokokus, sementara antibodi yang bersirkulasi (terutama IgG) ke berbagai antigen mikroba oral telah dilaporkan, bahkan dalam keadaan sehat. Dengan tidak adanya peradangan, kadar komplemen dan polimorf yang rendah secara alami akan mengurangi fagositosis yang dimediasi oleh antibodi. Namun, antibodi mungkin masih mempengaruhi mikroflora mulut, baik dengan mengganggu kolonisasi atau dengan menghambat metabolisme. Pola respons inang di GCF, saliva, atau serum sedang dieksplorasi sebagai metode perbaikan diagnosis penyakit atau sebagai sarana untuk mengenali individu yang berisiko.

Faktor-faktor antimikroba yang dijelaskan di atas tidak selalu beroperasi dalam isolasi. Kombinasi faktor pertahanan inang spesifik dan non-spesifik dapat berfungsi secara sinergis sehingga, misalnya, lysozyme dan sIgA dapat bereaksi dengan agglutinin saliva (mucin) dan dengan demikian disajikan langsung ke sel amobil. Kombinasi sinergis lainnya termasuk musin atau sIgA dan peroksidase saliva. Terlepas dari rentetan faktor antimikroba yang kaya ini, mulut menyimpan beragam koleksi mikroorganisme. Memang, mikroflora ini memberikan beberapa fungsi bermanfaat pada inang.

### ***Genetik Inang***

Studi penyakit periodontal telah menyarankan bahwa jenis kelamin, genetika inang dan etnis dapat mempengaruhi kerentanan penyakit, dan mungkin juga mempengaruhi mikroflora. Alasan ini belum diketahui, tetapi mungkin mencerminkan beberapa variasi dalam respon imun lokal. Sebagai contoh, IgG2 meningkat dalam beberapa bentuk penyakit periodontal, dan tingkat imunoglobulin ini telah dikaitkan dengan genetika inang. Polimorfisme genetik yang terkait dengan interleukin-1 (IL-1), atau sitokin lainnya, dapat meningkatkan kemungkinan mendeteksi patogen periodontal kunci tertentu, dan mempengaruhi individu untuk periodontitis.

Berbagai pilihan strain *Aggregatibacter* (sebelumnya *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* (terlibat dalam periodontitis agresif) dari berbagai

wilayah geografis telah disaring untuk keterkaitan genetik mereka. Strain dengan serotipe b ditemukan mampu memproduksi faktor virulensi tertentu (leukotoxin), dan ini semua terisolasi dari individu yang dapat ditelusuri ke Afrika Utara Barat untuk alasan yang belum diketahui. Remaja yang membawa serotipe b strain ini memiliki peningkatan risiko 18 kali lipat mengembangkan periodontitis agresif lokal. Pada kelompok periodontitis dewasa, *P. gingivalis* dan streptokokus anaerobik berhubungan lebih dengan subyek Afrika-Amerika sedangkan *Fusobacterium nucleatum* ditemukan lebih sering pada orang Kaukasia. Masalah ini kompleks, namun, seperti yang disorot oleh studi terbaru (4-16 tahun), subyek sehat yang tinggal di California. Meskipun ada kecenderungan peningkatan kemungkinan mendeteksi dua atau lebih patogen periodontal (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) di air liur Hispanik dan Asia-Amerika dibandingkan dengan subyek Kaukasia, faktor yang lebih signifikan adalah terkait dengan lamanya waktu orang tua mereka tinggal di AS, daripada ke etnisitas. Deteksi saliva dari bakteri periodontal yang dipilih menurun seiring dengan bertambahnya jumlah tahun tempat tinggal orang tua di AS.

Mikroflora subgingiva kembar juga telah dibandingkan. Mikroflora anak kembar yang hidup bersama lebih mirip daripada anak-anak yang tidak terkait pada usia yang sama. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa mikroflora kembar identik lebih mirip dibandingkan dengan kembar fraternal.

### ***Agen Antimikrobia dan Inhibitor***

Selain komponen pertahanan tuan rumah yang ada dalam saliva dan GCF, mikroflora oral dapat ditantang secara teratur dengan konsentrasi agen antimikroba dan antiplaque yang sederhana. Agen antiplaque dapat menghilangkan sel-sel yang sudah melekat, atau mencegah adhesi sel-sel baru ke pelikel yang diperoleh, tanpa harus membunuh bakteri sedangkan agen antimikroba memiliki efek penghambatan langsung pada mikroorganisme yang dapat bersifat mematikan (bakterisida) atau penghambatan, tetapi

tidak mematikan (bakteriostatik). Kedua jenis agen dapat dikirim dari pasta gigi (pasta gigi) dan obat kumur. Pasta gigi mengandung deterjen seperti natrium lauril sulfat sebagai zat pembusa yang merupakan bakterisida dalam tes laboratorium dan dapat menyebabkan pengurangan jumlah bakteri saliva *in vivo*. Deterjen biasanya tidak disimpan di mulut untuk waktu yang lama dan efeknya biasanya sementara. Fluorida hadir di sebagian besar pasta gigi sebagai anti-karies karena penggabungannya ke dalam enamel dan pengaruhnya pada de-dan mineralisasi juga dapat menghambat metabolisme bakteri, terutama glikolisis, bahkan pada konsentrasi rendah terutama dalam kondisi asam. Dengan cara ini, fluoride dapat membantu profilaksis untuk menekan spesies kariogenik dan tahan asam seperti *mutans streptococci* di bawah kondisi-kondisi dimana mereka tidak akan berkembang. Banyak pasta gigi dan obat kumur sekarang diproduksi dengan agen antimikroba yang terbukti, meskipun masalah formulasi berarti bahwa tidak semua dapat digunakan dalam pasta gigi. Ion logam, senyawa fenolik, dan ekstrak tumbuhan telah berhasil diformulasikan ke dalam pasta gigi. Penggunaan produk secara teratur yang mengandung agen-agen ini telah secara hati-hati dinilai untuk memastikan bahwa tindakan mereka selektif, sehingga mereka menghambat organisme yang terlibat dengan penyakit daripada yang terkait dengan kesehatan mulut, serta memastikan bahwa sifat alami yang menguntungkan dari mikroflora normal tidak terganggu.

Agen antimikroba lainnya dapat dikirim melalui obat kumur, dan agen yang paling kuat saat ini adalah klorheksidin. Agen ini telah terbukti aktivitas antibakteri, antivirus dan antijamur, dan juga telah ditandai aktivitas antiplak, yang berguna untuk individu yang kebersihan mulutnya. Obat kumur lain mengandung agen antimikroba termasuk 'minyak esensial' (seperti timol dan mentol), Triclosan dan ekstrak tumbuhan. Beberapa agen ini juga dapat mengurangi bau mulut (halitosis).

Antibiotik yang diberikan secara sistemik atau oral untuk masalah di tempat lain di tubuh akan masuk ke mulut melalui air liur atau GCF dan dapat mempengaruhi stabilitas mikroflora mulut. Dalam beberapa jam setelah mengambil dosis profilaksis penisilin atau eritromisin, mikroflora saliva dapat ditekan sehingga menyebabkan pertumbuhan berlebih oleh ragi atau

munculnya bakteri resisten antibiotik. Bakteri yang resistan dapat bertahan pada tingkat yang signifikan selama beberapa minggu sebelum kembali ke nilai garis dasar mereka yang rendah. Antibiotik harus diubah jika beberapa program perawatan diperlukan dan interval kurang dari satu bulan.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Alexander M 1971 *Microbial ecology*. John Wiley, New York.
- Dowsett SA, Kowolik MJ 2003 Oral *Helicobacter pylori*: can we stomach it? *Crit Rev Oral Biol Med* 14:226-233.
- Hobdell M, Petersen PE, Clarkson J et al 2003 Global goals for oral health 2020. *Int Dent J* 53:285-288.
- Marsh, P. and Martin, M. (2010). *Oral microbiology*. Edinburgh: Elsevier.
- Marsh PD 2003 Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiol* 149:279-294.
- Ruby J, Goldner M 2007 Nature of symbiosis in oral disease. *J Dent Res* 86:8-11.
- Scannapieco FA 2005 Systemic effects of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 49:533-550.
- Socransky SS, Haffajee AD 2005 Periodontal microbial ecology. *Periodontology* 2000 38:135-187.
- Taylor GW, Borgnakke WS 2008 Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis* 14:191-203.
- Wilson M 2005 *Microbial inhabitants of humans. Their ecology and role in health and disease*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Xiong X, Buekens P, Fraser WD et al 2006 Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG* 113:135-143.

# BAB III

## MIKROFLORA ORAL

Mikroflora oral sangat beragam dan terdiri dari berbagai macam virus, mikoplasma, bakteri, ragi dan bahkan, protozoa. Keragaman ini disebabkan oleh fakta bahwa mulut terdiri dari sejumlah habitat bervariasi yang disediakan dengan beragam nutrisi. Selain itu, dalam biofilm seperti plak gigi, gradien berkembang dalam parameter signifikansi ekologis, seperti tekanan oksigen dan pH, menyediakan kondisi yang cocok untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup mikroorganisme dengan spektrum kebutuhan yang luas. Dalam kondisi seperti itu, tidak ada populasi bakteri tunggal yang memiliki keuntungan khusus dan banyak spesies dapat hidup berdampingan. Plak juga berfungsi sebagai komunitas mikroba sejati dan banyak contoh interaksi metabolik sinergis telah dijelaskan. Ini akan memungkinkan beberapa bakteri cepat untuk bertahan hidup dan tumbuh sebagai bagian dari budaya campuran dalam kondisi mereka tidak akan dapat mentolerir jika dalam budaya murni dalam lingkungan yang lebih homogen.

Klasifikasi adalah pengaturan organisme ke dalam kelompok (taksa) atas dasar persamaan dan perbedaan mereka. Sebaliknya, identifikasi adalah proses penentuan bahwa isolat baru milik suatu takson tertentu; tujuan klasifikasi adalah untuk menentukan taksa ini pada tingkat genus atau spesies. Secara tradisional, sistem hierarkis telah ada untuk penamaan bakteri sehingga kelompok organisme yang terkait erat membentuk spesies, dan spesies terkait ditempatkan dalam genus, dll (Tabel 3.1). Nama spesies ditetapkan oleh binomial Latin atau latinized (misalnya *Streptococcus mutans*; genus adalah 'Streptococcus' dan spesiesnya adalah 'mutans'). Jika

isolat bukan milik takson yang ada, maka spesies baru dapat diusulkan. Penamaan bakteri untuk mencerminkan klasifikasi ini (nomenklatur) diatur oleh komite internasional. Begitu suatu organisme telah ditempatkan dalam suatu spesies, dimungkinkan untuk sub-jenis strain individu; ini dapat bermanfaat dalam studi epidemiologi yang menyelidiki transmisi strain antar individu. Hubungan timbal balik antara pendekatan ini (klasifikasi dan identifikasi tipe strain; Gambar 3.1). Klasifikasi, nomenklatur dan identifikasi identitas mikroorganisme disebut sebagai taksonomi, meskipun kadang-kadang, istilah klasifikasi dan taksonomi digunakan secara bergantian.

### **Prinsip Klasifikasi Mikrobial**

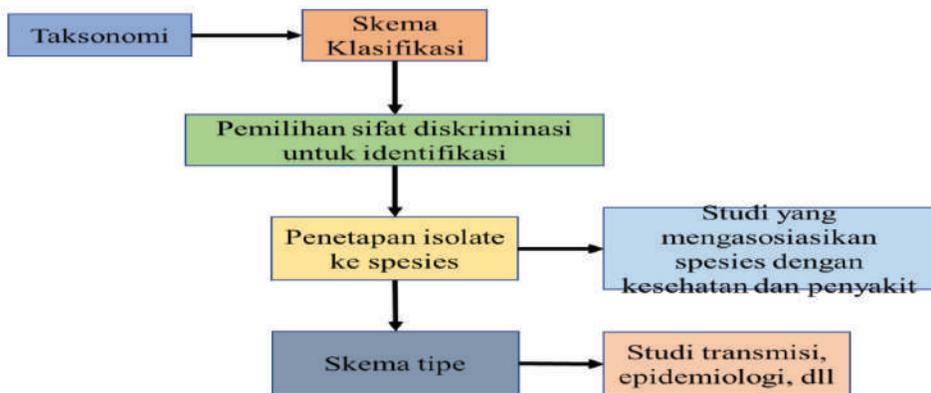
Sebagaimana dinyatakan di atas, tujuan skema klasifikasi adalah untuk mengelompokkan organisme berdasarkan kesamaan dan hubungan mereka. Proses ini membutuhkan penentuan dan perbandingan sebanyak mungkin karakteristik, meskipun dalam skema identifikasi, hanya beberapa tes diskriminatif kunci yang mungkin diperlukan untuk membedakan antara organisme tertentu. Skema klasifikasi awal sangat bergantung pada kriteria fisiologis morfologis dan sederhana seperti bentuk sel, dan pola fermentasi gula sederhana (Tabel 3.2). Akibatnya, pendekatan ini hanya menganalisis sebagian kecil dari komponen yang dikodekan oleh materi genetik dari sel (genom). Chemotaxonomy, di mana ada analisis yang lebih luas dari komponen yang lebih kompleks dari sel (misalnya, komposisi kimia dari dinding sel atau lipid membran, profil protein sel keseluruhan, dll) menyebabkan perubahan besar dalam skema klasifikasi. Struktur sel juga dapat dibandingkan menggunakan teknik imunologi (serologi), dimana antibodi spesifik (poliklonal atau monoklonal) digunakan untuk mendeteksi antigen permukaan sel.

**Tabel 3.1** Tingkatan hirarki klasifikasi mikrobial

Taksonomi	Contoh
Kingdom	Procaryotae
Divisi	Firmicutes
Sub-divisi	Kandungan rendah DNA G+C
Orde	-
Famili	<i>Streptococcaceae</i>
Genus	<i>Streptococcus</i>
Spesies	<i>Streptococcus mutans</i>
Serotipe*	<i>Streptococcus mutans serotipe C</i>
Strain*	<i>Streptococcus mutans NCTC 10499**</i>

\*Tingkatan berikut tidak secara formal digunakan dalam taksonomi, tetapi penting dalam praktek sehari-hari

\*\*NCTC = National Collection of Type Cultures



**Gambar 3.1** Diagram representasi perbedaan klasifikasi, identifikasi, dan tipe strain bakteri

Skema klasifikasi kontemporer lebih didasarkan pada penentuan keterkaitan genetik di antara strain. Karena sifat-sifat suatu organisme ditentukan oleh apa yang dikodekan oleh genomnya, perbandingan terakhir adalah untuk menentukan kesamaan dalam komposisi basa DNA. Persentase mol guanin (G) ditambah sitosin (C) dalam DNA total dapat ditentukan. Organisme dengan kandungan G + C yang sangat berbeda tidak berhubungan,

sedangkan organisme yang memiliki nilai G + C yang sama sangat erat kaitannya, meskipun kesamaan dalam komposisi DNA kasar bukan bukti yang jelas terkait erat karena pasangan basa dapat diatur dalam urutan yang berbeda. Dalam situasi seperti itu, kesamaan genotipik dapat dikonfirmasi dengan menentukan tingkat keterkaitan (homologi) antara DNA dari dua strain yaitu kemampuan panas-denaturasi, untai tunggal DNA dari strain yang berbeda untuk reanneal satu sama lain, atau strain referensi, selama pendinginan lambat (hibridisasi DNA-DNA). Tingkat homologi yang tinggi mencerminkan kesamaan keseluruhan dalam urutan nukleotida dari DNA dari dua strain yang dibandingkan, dan karenanya menegaskan hubungan taksonomi dekat dari strain.

**Tabel 3.2** Beberapa karakteristik pada klasifikasi mikroba dan skema identifikasi

Karakteristik	Contoh
Morfologi seluler	Bentuk; Pewarnaan gram; flagella; spora, ukuran
Gambaran koloni	Pigmen, hemolisis; bentuk; ukuran
Fermentasi karbohidrat	Produksi asam atau gas
Hidrolisis asam amino	Produksi ammonia
Pola produk fermentasi	Butirat; laktat; asetat
Enzim preformasi	Glikosidase ( $\alpha$ -glikosidase)
Antigen	Antibodi monoklonal/poliklonal terhadap permukaan sel protein
Lemak	Menaquinon, asam lemak rantai panjang
DNA	Komposisi basa (G+C); sekuen gen 16SrRNA
Profil enzim	Ada/absen; mobilitas elektrofoetik
Peptidoglikan	Komposisi asam amino (lisin)

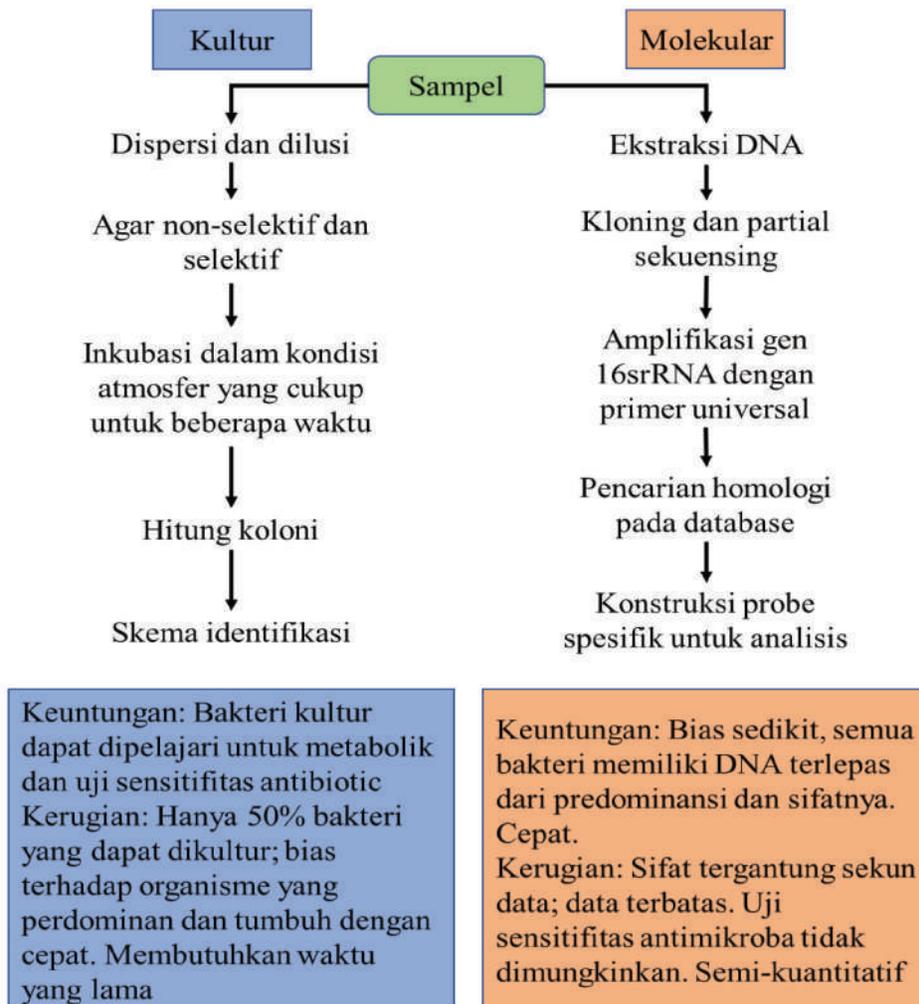
Klasifikasi sekarang didominasi oleh perbandingan urutan 16S ribosom RNA gen (16S rRNA). Dalam gen rRNA, beberapa rentetan urutan DNA dikonservasi sementara area lain sangat bervariasi dan mencerminkan perbedaan evolusi. Panjang gen-gen ini sekitar 1500 nukleotida, yang cukup pendek untuk sekuensing cepat di laboratorium konvensional (menggunakan peralatan sekuensing DNA otomatis) tetapi cukup lama untuk memberikan informasi diskriminatif yang berharga untuk menunjukkan persamaan

dan perbedaan di antara strain. Daerah yang dilestarikan dapat digunakan sebagai cetakan untuk desain 'universal' PCR (polymerase chain reaction) primer oligonukleotida yang dapat digunakan untuk memperkuat sisa gen 16S rRNA, yang kemudian dapat diurutkan untuk mengidentifikasi perbedaan di daerah variabel. Urutan dapat dibandingkan dengan yang berasal dari mikroorganisme lain, dan ke urutan dalam basis data nukleotida, sehingga hubungan isolat dengan spesies yang diketahui dapat ditentukan dan pohon evolusi (filogenetik) dapat dikembangkan. Teknik ini relatif cepat, dan telah memfasilitasi analisis bakteri yang jauh lebih luas daripada yang sebelumnya. Perbandingan sekuens gen 16S rRNA telah merevolusi bidang taksonomi mikroba, dan telah mengklarifikasi klasifikasi banyak kelompok bakteri oral yang heterogen sebelumnya, seperti streptokokus (Tabel 3.3) dan batang Gram positif anaerobik yang sebelumnya dikelompokkan sebagai spesies Eubacterium. Selain mengklasifikasikan strain yang tidak diketahui, pendekatan ini juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi isolat, dan memiliki banyak keuntungan dibandingkan pendekatan budaya konvensional (Gambar 3.2).

**Tabel 3.3** Isolasi oral spesies streptococci pada manusia

Kelompok	Spesies	
Kelompok mutans	<i>S. mutans</i>	Serotipe c, e, f, k
	<i>S. Sobrinus</i>	Serotipe d, g
	<i>S. Criceti</i>	Serotipe a
	<i>S. ratti</i>	Serotipe b
Kelompok salivarius	<i>S. salivarius</i>	
	<i>S. Vestibularis</i>	
Kelompok anginosus	<i>S. constellatus</i>	
	<i>S. intermedius</i>	
	<i>S. anginosus</i>	
Kelompok mitis	<i>S. sanguinis</i>	
	<i>S. gordonii</i>	
	<i>S. parasanguinis</i>	
	<i>S. oralis</i>	
	<i>S. mitis</i>	
	<i>S. cristatus</i>	
	<i>S. oligofermentans</i>	
	<i>S. sinensis</i>	
	<i>S. australis</i>	
	<i>S. peroris</i>	
<i>S. infantis</i>		

Konsekuensi dari klasifikasi adalah usulan spesies baru. Sebuah spesies mewakili kumpulan strain yang memiliki banyak kesamaan fitur, dan yang sangat berbeda dari strain lainnya. Setelah suatu spesies dikenali, maka strain tipe dinominasikan yang memiliki sifat yang mewakili spesies. Tipe strain dipegang dalam koleksi nasional, seperti American Type Culture Collection, ATCC, atau National Collection of Type Cultures, NCTC, yang berlokasi di Inggris.



**Gambar 3.2** Tahap utama dalam penentuan komposisi microbial dari sampel microflora mulut menggunakan pendekatan kultur maupun molekular

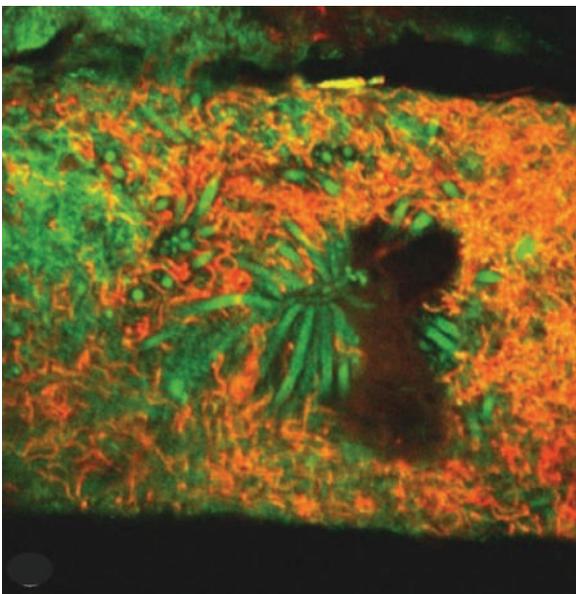
Suatu spesies dapat dibagi menjadi subspecies jika variasi fenotipik yang kecil namun konsisten dapat dikenali. Demikian juga, kelompok strain dalam suatu spesies kadang-kadang dapat dibedakan oleh karakteristik khusus. Sebagai contoh, strain dengan properti biokimia atau fisiologis khusus diistilahkan biovars atau biotipe, sementara strain dengan komposisi antigenik yang khas dideskripsikan sebagai serovar atau serotipe, dan dapat dikenali menggunakan antibodi yang sesuai. Pendekatan molekuler juga dapat diadaptasi untuk strain subtyping dalam suatu spesies. DNA genom utuh dapat dicerna oleh enzim restriksi yang berbeda (endonuklease), yang memotong asam nukleat di tempat-tempat tertentu; Pencernaan ini kemudian dielektroforesis pada gel agarosa untuk menghasilkan sidik jari kromosom. Strain yang berbeda menghasilkan pola yang berbeda (polimorfisme panjang fragmen restriksi, RFLP), meskipun strain yang muncul untuk memberikan pola yang sama perlu dibandingkan setelah pencernaan dengan lebih dari satu enzim. Pendekatan ini dapat menghasilkan pola yang terlalu rumit untuk dianalisis. Untuk mengatasi masalah ini, fragmen restriksi dapat dihapuskan ke membran nitroselulosa atau nilon, dan dihibridisasi dengan probe berlabel yang sesuai untuk memberikan profil yang lebih sederhana. 'Probe universal' dapat digunakan, berdasarkan bagian dari urutan gen rRNA, dan ini dapat menghasilkan pola yang berbeda dalam suatu spesies (ribotyping). Ribotyping telah memungkinkan wawasan untuk dibuat menjadi transmisi strain di antara anggota keluarga, terutama dari ibu ke bayi mereka, dan dalam menunjukkan pergantian ribotipe tertentu (dan klon spesifik) di sebuah daerah tertentu.

### **Prinsip Identifikasi Mikrobial secara Konvensional**

Setelah organisme diklasifikasikan dengan benar menggunakan teknik yang ketat, maka skema identifikasi yang lebih sederhana dapat dibuat di mana hanya sejumlah kecil sifat diskriminatif kunci yang dibandingkan. Tahap pertama mungkin melibatkan reaksi organisme dengan pewarnaan Gram, dan penentuan morfologi seluler. Bakteri kemudian digambarkan sebagai, misalnya, kokus Gram positif atau batang Gram negatif, dll. Tergantung pada hasil dari divisi itu, tes fisiologis sederhana dapat dilakukan, seperti

penentuan pola fermentasi gula, profil produk fermentasi asam mengikuti metabolisme glukosa, atau aktivitas enzim yang dipilih. Deteksi cepat (sekitar 4 jam) dari enzim konstitutif-diekspresikan oleh suspensi terkonsentrasi bakteri telah menyederhanakan identifikasi beberapa kelompok bakteri. Substrat yang relevan secara ekologi yang mendeteksi enzim seperti glikosidase yang membelah residu gula dari mukosa saliva sekarang lebih umum digunakan untuk membedakan kelompok bakteri yang sebelumnya sulit dipisahkan, misalnya, beberapa streptokokus oral. Beberapa dari tes ini telah dimasukkan dalam kit dan dijual secara komersial, bersama dengan database terkomputerisasi, untuk memudahkan identifikasi.

Probe antibodi monoklonal dan asam nukleat (oligonukleotida) telah dikembangkan untuk identifikasi cepat beberapa spesies, tetapi terutama yang terkait dengan penyakit. Antibodi dan probe seperti itu dapat diberi label dengan kelompok pemberi sinyal untuk membantu dalam deteksi; contoh termasuk pewarna fluorescent (Gambar 3.3), radiolabel, atau enzim seperti peroksidase horseradish. Teknik-teknik ini memiliki keuntungan bahwa organisme dapat dideteksi secara langsung dalam plak atau sampel klinis tanpa perlu kultur yang panjang, meskipun kekurangan potensial adalah bahwa mereka dapat mendeteksi sel mati maupun sel yang hidup.



**Gambar 3.3** Contoh bakteri yang tidak dapat dikultur pada plak sub-gingiva tervisualisasi menggunakan teknik hibridisasi in situ (FISH).

Skema identifikasi mikroba konvensional hanya dapat digunakan ketika organisme telah diisolasi dan tumbuh dalam kultur murni. Tidak dapat dipungkiri, prosedur untuk mencapai kultur murni (penyebaran sampel dan pengenceran, pertumbuhan pada piring agar selektif dan nonselektif, kondisi inkubasi, dll) mengarah pada pengenalan bias terhadap mikroorganisme yang tumbuh dengan cepat dan mudah dalam kondisi laboratorium (Gambar 3.2). Alternatif, budaya-independen, prosedur telah berevolusi dari pendekatan taksonomi modern, dan ini memberikan gambaran yang lebih akurat tentang keragaman (kekayaan) mikroflora dari berbagai habitat.

### **Dampak Ekologi Molekular Mikrobial**

Sebagaimana dinyatakan di atas, keterkaitan genetik mikroorganisme sekarang terutama ditentukan oleh perbandingan sekuens gen 16S ribosom RNA (rRNA). Dampak terbesar dari pendekatan ini adalah analisis beragam komunitas mikroorganisme dari sejumlah habitat (ekologi mikroba molekuler), termasuk mulut. Perbandingan jumlah sel dalam sampel yang dapat diamati dengan mikroskopi versus sel yang dapat dikultur di laboratorium, bahkan ketika menggunakan teknik yang paling canggih, telah menunjukkan bahwa hanya proporsi mikroflora di situs yang dapat tumbuh. Fraksi yang dapat dikultur dapat bervariasi dari kurang dari 1% dari jumlah sel total di beberapa habitat laut hingga sekitar 50% dari mikroflora mulut. Organisme yang saat ini tidak dapat tumbuh disebut 'tidak dapat dibudidayakan'; alasan untuk ini mungkin ketidaktahuan akan nutrisi esensial atau kebutuhan pertumbuhan lainnya, atau karena mereka berevolusi untuk tumbuh sebagai bagian dari komunitas sel, bukan sebagai budaya murni yang terisolasi. Pendekatan ekologi molekuler telah memungkinkan konstruksi pohon filogenetik yang termasuk organisme yang tidak dapat dibudidayakan, sehingga dalam banyak kasus, nama genus dan spesies masih dapat ditetapkan. Probe oligonukleotida juga dapat disintesis sehingga keberadaan organisme ini dapat ditentukan secara relatif hanya dalam sampel klinis menggunakan tes cepat, seperti *polymerase chain reaction* (PCR) atau dengan hibridisasi *in situ*, biasanya dengan

label fluoresen (Gambar 3.3). Manfaat penting dari pendekatan molekuler berbasis PCR ini adalah potensi mereka untuk mendeteksi organisme yang hadir dalam jumlah rendah. Meskipun sifat-sifat organisme yang tidak dapat diolah ini tidak dapat ditentukan dengan menggunakan tes konvensional (seperti pola fermentasi gula atau profil sensitivitas antibiotik mereka), database gen ada yang dapat diinterogasi untuk mencari urutan homolog dengan fungsi yang diketahui. Ini dapat memberikan wawasan tentang sifat-sifat yang berpotensi penting dari organisme yang tidak bisa dibudidayakan ini, seperti struktur dinding sel mereka, sifat virulensi mereka, dan jalur metabolisme yang mungkin mereka gunakan.

Keberadaan bakteri yang tidak dapat dibudidayakan tidak dapat diabaikan, karena kehadiran mereka dapat menjadi sangat signifikan; misalnya, agen etiologi sifilis adalah spirochaete, *Treponema pallidum*, yang masih tidak dapat tumbuh di laboratorium. Dua keluarga besar bakteri baru yang tidak dapat dibudidayakan telah diidentifikasi di dalam mulut, dan ini umumnya terdeteksi pada poket periodontal yang dalam. Selain itu, beberapa genera mengandung contoh spesies yang dapat dibudidayakan dan tidak dapat dibudidayakan; misalnya, ada sekitar 50 spesies *Treponema* yang dapat dilihat dengan mikroskop dan dideteksi dengan pendekatan molekuler tetapi tidak dapat ditumbuhkan. Demikian pula dalam studi budaya paralel, analisis molekuler mikroflora yang terkait dengan abses dento-alveolar dan infeksi endodontik telah secara konsisten mengidentifikasi kelompok baru dari bakteri yang tidak diakui, atau terlalu di bawah perkiraan.

Pendekatan molekuler juga telah dikembangkan untuk membandingkan keragaman komunitas mikroba oral dari berbagai lokasi di bidang kesehatan dan penyakit. Pendekatan ini termasuk profil komunitas mikroba menggunakan denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE). DNA genomik total diekstraksi dari sampel klinis, diperkuat oleh PCR menggunakan primer universal untuk gen 16S rRNA bakteri, dan produk diselesaikan pada gel poliakrilamida dengan gradien denaturasi. Profil DGGE dapat dianalisis menggunakan perangkat lunak yang sesuai, dan pita baru atau diskriminatif dapat dipotong dari gel, dikloning, dan diurutkan, memungkinkan identifikasi dugaan dibuat. Sebagai alternatif, teknik yang

didasarkan pada hibridisasi DNA-DNA kotak-kotak menggunakan probe genomik berlabel dan membran nilon dapat digunakan untuk secara bersamaan menyaring beberapa sampel klinis untuk sekitar 40 spesies mikroba pilihan yang berbeda.

Saat ini pekerjaan sedang dilakukan untuk mengidentifikasi urutan DNA tanda tangan dari semua mikroorganisme di mulut (dapat dibiakkan dan tidak dapat dibiakkan). Di masa depan, chip microarray DNA akan tersedia, dengan kemampuan untuk mendeteksi setiap komponen atau himpunan bagian tertentu dari mikroflora oral, memungkinkan dokter untuk secara cepat menyaring keberadaan atau ketiadaan lebih dari 700 organisme, sehingga mengarah pada janji peningkatan diagnostik dan peluang pengobatan.

### **Peningkatan Kesulitan dalam Kemajuan Klasifikasi Mikrobial**

Meskipun kemajuan baru-baru ini telah menyebabkan perbaikan dalam klasifikasi bakteri mulut, peningkatan tersebut juga menghasilkan sejumlah kesulitan ketika menafsirkan atau membandingkan data awal ketika nomenklatur sebelumnya (dan kadang-kadang cacat) digunakan. Klasifikasi banyak kelompok bakteri mulut telah mengalami revolusi dalam periode waktu yang relatif singkat, dengan banyak genera dan spesies baru yang dijelaskan. Spesies yang disorot dalam penelitian awal mungkin sekarang telah diklasifikasi ulang dan karenanya berganti nama, dan terminologi baru dan lama mungkin hidup berdampingan dalam literatur ilmiah. Misalnya, *Streptococcus sanguis* telah dilaporkan dalam literatur selama beberapa dekade tetapi, pada tahun 1989, deskripsi menjadi lebih terbatas dan organisme yang sebelumnya termasuk dalam spesies ini sekarang dikenal cukup berbeda untuk menjamin julukan spesies yang berbeda, misalnya *S. gordonii*. Akibatnya, beberapa strain yang dilaporkan dalam studi sebelumnya sebagai *S. sanguis* mungkin tidak memiliki sifat yang sama seperti strain yang baru-baru ini diidentifikasi sebagai *S. sanguis sensu stricto*. Selanjutnya, nama Latin yang awalnya diberikan kepada beberapa streptokokus oral baru-baru ini terbukti keliru, dan *S. sanguis* sekarang disebut *S. sanguinis*.

Untuk alasan yang sama, *S. parasanguis*, *S. rattus*, *S. cricetus* dan *S. crista* telah berganti nama menjadi *S. parasanguinis*, *S. ratti*, *S. criceti* dan *S. cristatus*, masing-masing.

Taksonomi mikroba adalah daerah dinamis dengan spesies yang direklasifikasi karena penerapan tes yang lebih ketat, bersama dengan pengakuan spesies yang baru ditemukan dari situs seperti kantong periodontal dan saluran akar yang terinfeksi. Penekanan diberikan pada klasifikasi dan identifikasi mikroflora oral diperlukan karena tanpa subdivisi yang valid dan identifikasi isolat yang akurat, asosiasi spesies spesifik dengan penyakit tertentu (etiologi mikroba) tidak dapat ditentukan. Demikian juga, harus diterima bahwa perubahan lebih lanjut dalam skema klasifikasi mikroba akan terjadi di masa depan dan genera dan spesies baru akan diidentifikasi.

## **Kokus Gram Positif**

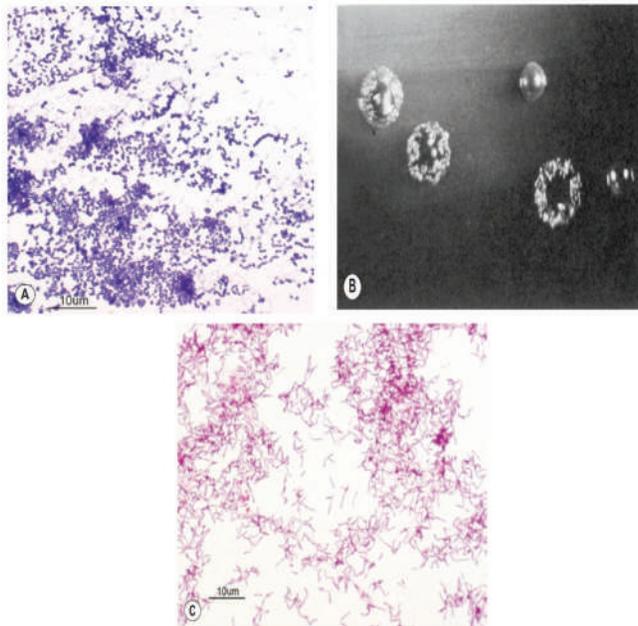
### ***Streptokokus***

Streptococci telah diisolasi dari semua situs di mulut dan terdiri dari sebagian besar mikroflora oral yang dapat dibudidayakan. Mayoritas adalah alpha-haemolytic (hemolisis parsial) pada agar darah dan awalnya dikelompokkan sebagai *viridans streptococci*. Namun, hemolisis bukanlah properti yang dapat diandalkan dalam membedakan streptokokus, dan banyak spesies oral mengandung strain yang menunjukkan semua 3 jenis hemolisis (alfa, beta dan gamma). Streptokokus grup viridans sekarang dikelompokkan menjadi empat kelompok.

#### **1. *Kelompok mutans (streptokokus mutan)***

*Streptokokus mutans* berperan dalam etiologi karies gigi. *S. mutans* awalnya diisolasi dari gigi manusia karies oleh Clarke pada tahun 1924 dan, tak lama kemudian, ditemukan dari kasus endokarditis infeksi (pertumbuhan bakteri pada katup jantung yang rusak). Sedikit perhatian diberikan pada spesies ini sampai tahun 1960 ketika didemonstrasikan bahwa karies dapat

secara eksperimental diinduksi dan ditransmisikan pada hewan yang secara artifisial terinfeksi dengan strain menyerupai *S. mutans*. Nama spesies ini berasal dari fakta bahwa sel-sel dapat kehilangan morfologi kokusnya dan sering muncul sebagai batang pendek atau sebagai cocco-bacilli (Gambar 3.4). Sembilan serotipe telah diakui (a – h, dan k), berdasarkan spesifisitas serologis antigen karbohidrat yang terletak di dinding sel. Pekerjaan selanjutnya menunjukkan bahwa perbedaan yang cukup ada antara kelompok serotipe ini untuk menjamin sub-divisi mereka menjadi tujuh spesies yang berbeda; Spesies ini dijelaskan secara kolektif sebagai *mutans streptococci*. *Streptokokus mutans* tumbuh hampir secara eksklusif dari permukaan yang keras dan tidak mengering di dalam mulut, seperti gigi atau gigi palsu, dan mereka dapat bertindak sebagai patogen oportunistik, diisolasi dari kasus endokarditis infeksi (biofilm tumbuh pada katup jantung yang rusak). *Mutans streptococci* secara teratur diisolasi dari plak gigi di situs karies, tetapi prevalensinya rendah pada enamel.



**Gambar 3.4** (A) Morfologi sel *Streptococcus mutans* dengan mikroskop cahaya. (B) Morfologi koloni *Streptococcus mutans* pada agar yang mengandung sukrosa. (C) Morfologi sel *Actinomyces naeslundii*.

Beberapa orang menyimpan lebih dari satu spesies mutans streptococci di mulut mereka. *S. mutans*, sekarang terbatas pada isolat manusia yang sebelumnya tergolong serotipe c, e, f dan k. *S. mutans* adalah spesies streptococci mutans yang paling sering diisolasi, dan studi epidemiologi telah mengimplikasikan *S. mutans* sebagai patogen utama dalam etiologi karies enamel pada anak-anak dan dewasa muda, karies permukaan akar pada lansia, dan karies menyusui (atau botol) pada bayi. Spesies *streptokokus mutans* yang paling sering diisolasi berikutnya adalah *S. sobrinus* (serotipe d dan g), yang juga dikaitkan dengan karies gigi manusia. Kurang diketahui tentang peran *S. sobrinus* pada penyakit karena beberapa penelitian tidak berusaha membedakan antara spesies ini, sementara beberapa media selektif yang biasa digunakan untuk isolasi *mutans streptococci* mengandung bacitracin yang dapat menghambat pertumbuhan kedua *S. sobrinus* dan *S. criceti* (sebelumnya *S. cricetus*) (serotipe a). *S. criceti* jarang diisolasi dari manusia.

Struktur antigenik dari *mutans streptococci* telah dipelajari secara rinci untuk membentuk skema menetik serologis dan selama pengembangan vaksin karies prospektif. Mutans streptococci memiliki antigen karbohidrat sel dinding, lipoteichoic acid, lipoproteins dan dinding sel atau protein yang terkait dengan dinding sel. Antigen I / II (juga disebut antigen B, SpaP atau Pac) telah menimbulkan perhatian yang besar karena adanya kemungkinan sebagai sub-unit vaksin; protein yang sama juga ditunjuk SpaA di *S. sobrinus*. Antigen I / II mungkin terlibat perlekatan awal *S. mutans* ke permukaan gigi dengan berinteraksi dengan komponen pelikel saliva.

*Mutans streptococci* membuat polisakarida ekstraseluler yang larut dan tidak larut dalam polisakarida (glukan, mutan dan fruktan) dari sukrosa yang berhubungan dengan pematangan plak dan cariogenisitas. Glukan dan fruktan diproduksi oleh glukosil dan fruktosiltransferase. Glukan tidak larut hanya diproduksi oleh mutans streptococci, sedangkan fruktan tidak memiliki struktur mirip inulin. Polimer ini berkontribusi pada morfologi kolonial khas dari *streptokokus mutans* ketika tumbuh di piring agar yang mengandung sukrosa. *Mutans streptococci* juga dapat mensintesis polisakarida intraseluler ketika ada kelebihan gula, dan ini dapat bertindak sebagai cadangan

karbohidrat, dan dikonversi menjadi asam ketika karbohidrat diet tidak tersedia. *Mutans streptococci* dapat mencari gula diet secara efisien, dan dengan cepat mengkonversinya menjadi produk fermentasi asam (terutama laktat). Mereka juga mampu tumbuh dan bertahan hidup di bawah kondisi asam yang mereka hasilkan, dengan induksi tanggapan stres molekuler tertentu. *Mutans streptococci* dapat berkomunikasi dengan streptokokus mutans lainnya dengan melepaskan molekul sinyal difusibel yang dapat menyebabkan kompetensi genetik (kemampuan untuk mengambil DNA ekstraseluler) dan toleransi asam di sel tetangga.

## **2. Kelompok salivarius**

Kelompok ini terdiri dari *S. salivarius* dan *S. vestibularis*. Strain *S. salivarius* umumnya diisolasi dari sebagian besar daerah mulut secara khusus pada permukaan mukosa, terutama lidah. Strain *S. salivarius* menghasilkan sejumlah besar fruktan ekstraseluler yang tidak biasa (polimer fruktosa dengan struktur levan) dari sukrosa (Ch.4), serta levanase yang dapat menurunkan jenis fruktan ini. Levan ini menimbulkan koloni khas mukoid besar ketika *S. salivarius* ditumbuhkan pada agar yang mengandung sukrosa. *S. salivarius* juga menghasilkan beberapa glukon larut dan tidak larut dari sukrosa. *S. salivarius* hanya jarang diisolasi dari lokasi yang sakit, dan tidak dianggap sebagai patogen oportunistik yang signifikan.

*S. vestibularis* diisolasi terutama dari mukosa vestibular mulut manusia. Strain ini tidak menghasilkan polisakarida ekstraseluler dari sukrosa, tetapi menghasilkan urease (yang dapat menghasilkan amonia dan meningkatkan pH lokal) dan hidrogen peroksida (berkontribusi pada sistem sialoperoxidase, dan menghambat pertumbuhan bakteri yang bersaing).

## **3. Kelompok anginosus**

Spesies dari kelompok ini mudah diisolasi dari plak gigi dan dari permukaan mukosa, dan merupakan penyebab penting penyakit purulen pada manusia, termasuk infeksi maksila-wajah. Mereka umumnya ditemukan dalam abses organ internal, terutama otak dan hati, dan juga telah pulih dari kasus apendisitis, peritonitis, meningitis dan endokarditis. Pada awalnya, bakteri ini dikelompokkan sebagai *S. milleri* (di Eropa) atau sebagai *S. MG-intermedius*

dan *S. anginosusconstellatus* (di Amerika Utara). Namun, sekarang dibedakan menjadi *S. constellatus*, *S. intermedius* dan *S. anginosus*; *S. constellatus* dibagi menjadi subspecies *constellatus* dan subspecies *pharyngis*. *S. intermedius* diisolasi terutama dari abses hati dan otak, sedangkan *S. anginosus* dan *S. constellatus* berasal dari infeksi purulen dari berbagai tempat yang lebih luas. *S. intermedius* strain menghasilkan racun protein, *intermedilysin*, yang dapat mempengaruhi fungsi neutrofil dan memungkinkan sel untuk menghindari pertahanan inang dalam pembentukan abses. Tidak ada strain dari grup ini yang membuat polisakarida ekstraseluler dari sukrosa.

#### 4. *Kelompok mitis*

Aplikasi terbaru dari teknik filogenetik molekuler (melibatkan penentuan sekuens gen 16S rRNA) telah memecahkan banyak anomali pada klasifikasi kelompok *mitis*, dimana mampu menghasilkan identifikasi beberapa spesies baru. *S. sanguinis* (sebelumnya *S. sanguis*) dan *S. gordonii* adalah penjajah awal dari permukaan gigi, dan keduanya memproduksi glukon ekstraseluler yang larut maupun tidak larut dari sukrosa yang berkontribusi terhadap pembentukan plak. Kedua spesies dapat menghasilkan amonia dari arginin. *S. sanguinis* menghasilkan protease yang dapat membelah sIgA (IgA protease) sementara *S. gordonii* dapat mengikat  $\alpha$ -amilase saliva yang memungkinkan organisme ini untuk memecah pati. Pengikatan amilase juga dapat menutupi antigen bakteri dan memungkinkan organisme untuk menghindari pengakuan oleh pertahanan tuan rumah (mimikri inang). Kedua spesies tersusun atas beberapa biotipe.

Dua spesies streptokokus yang paling umum di mulut adalah *S. mitis* dan *S. oralis*. Strain *S. oralis* menghasilkan neuraminidase (enzim yang menghilangkan asam sialat dari rantai samping oligosakarida mukus saliva) dan protease IgA, tetapi tidak dapat mengikat  $\alpha$ -amilase. *S. mitis* dibagi menjadi dua biotipe, dan ini menunjukkan pola distribusi yang berbeda di dalam mulut. Strain yang mewakili dua spesies ini mampu mengambil DNA ekstraseluler dan proses ini difasilitasi dalam biofilm seperti plak gigi di mana bakteri berada di dekat satu sama lain. Akibatnya, terdapat heterogenitas genetik dan fenotipik yang cukup ketika sifat-sifat sejumlah besar *S. mitis* dan strain *S. oralis* dibandingkan. Beberapa strain dari dua

spesies ini mampu menghasilkan glikan ekstraseluler dari sukrosa.

Anggota lain dari kelompok ini termasuk *S. parasanguinis* (sebelumnya *S. parasanguis*) yang telah diisolasi dari spesimen klinis (tenggorokan, darah, urin). Strain dapat menghidrolisis arginine tetapi tidak urea, dan dapat mengikat  $\alpha$ -amilase saliva, tetapi tidak dapat menghasilkan polisakarida ekstraseluler dari sukrosa. *S. cristatus* (sebelumnya *S. crista*) ditandai oleh adanya berkas serat pada permukaan selnya. Baru-baru ini, spesies baru telah dijelaskan termasuk *S. oligofermentans*, *S. sinensis* (diisolasi dari kasus endokarditis infeksi), *S. australis*, *S. infantis* dan *S. peroris*. Pentingnya beberapa spesies ini untuk ekologi mulut belum ditentukan. Anggota kelompok mitis adalah patogen oportunistik, terutama pada endokarditis infeksi. *S. pneumoniae* dapat diisolasi dari nasofaring dan merupakan patogen oportunistik yang signifikan, dan dapat memperoleh dan mentransfer gen resistensi antibiotik di antara anggota lain dari kelompok mitis.

### ***Kokus gram positif lain***

Strain yang semula digambarkan sebagai nutrisi-varian streptococci (NVS) telah diisolasi dari mulut dengan media isolasi yang tepat digunakan. Ini telah diklasifikasikan ulang sebagai *Granulicatella adiacens* (sebelumnya *S. adiacens* dan *Abiotrophia adiacens*) dan *Abiotrophia defectiva* (sebelumnya *S. defectivus*). *G. adiacens* adalah umum di mulut, dan merupakan penjajah awal dari permukaan gigi, meskipun ini diabaikan dalam kebanyakan penelitian karena kebutuhan untuk media isolasi mereka yang harus dilengkapi dengan faktor pertumbuhan seperti sistein atau piridoksal. Bakteri ini sering menunjukkan satellitisme, pola pertumbuhan yang ditingkatkan di sekitar koloni bakteri tertentu lainnya yang menghasilkan faktor-faktor ini. Gram positif kokus lain termasuk *Gemella spp.* (*G. haemolysans* dan *G. morbillorum*), meskipun sel kadang-kadang muncul Gram negatif pada pewarnaan.

Anaerob kokus Gram positif umumnya didapat dari gigi, terutama dari dentin karies, ruang pulpa yang terinfeksi dan saluran akar, bentuk lanjut penyakit periodontal, dan dari abses gigi. Mereka juga dapat ditemukan dari abses mendalam di tempat lain di tubuh, dan biasanya diisolasi dalam

kultur campuran (infeksi polymicrobial). Klasifikasi kelompok organisme ini membingungkan. Awalnya, strain digolongkan kedalam genus, *Peptostreptococcus*, dan spesies perwakilan termasuk *P. micros*, *P. magnus* dan *P. anaerobius*. Namun, *P. micros* dan *P. magnus* telah dipindahkan ke genus baru masing-masing yaitu *Parvimonas micra* dan *Finegoldia magna*, sedangkan strain oral *P. anaerobius* sekarang disebut *Peptostreptococcus stomatis*.

*Enterococci* telah ditemukan dalam jumlah rendah dari beberapa situs mulut dengan media selektif yang tepat; spesies yang paling sering diisolasi adalah *Enterococcus faecalis*. Enterococci dapat diisolasi dari mulut pasien immunocompromised dan medicallycompromised, dan telah diisolasi dari poket periodontal yang gagal untuk merespon terapi dan dari saluran akar yang terinfeksi. Kelompok *Lancefield Streptococci* (*S. pyogenes*) biasanya tidak diisolasi dari mulut individu yang sehat, meskipun mereka sering dapat dibiakkan dari air liur orang yang menderita sakit tenggorokan, dan mungkin terkait dengan bentuk gingivitis akut.

*Staphylococci* dan *micrococci* juga tidak biasa diisolasi dalam jumlah besar dari rongga mulut meskipun yang pertama ditemukan dalam plak gigitiruan, serta pada pasien immunocompromised dan individu yang menderita berbagai infeksi oral. Meskipun bakteri ini biasanya tidak dianggap sebagai anggota mikroflora oral, mereka mungkin hadir secara temporer, dan mereka telah diisolasi dari beberapa situs dengan karies permukaan akar dan dari beberapa kantong periodontal yang gagal untuk merespon terapi konvensional. Menariknya, ini sangat kontras dengan permukaan lain dari tubuh manusia di dekat mulut, seperti permukaan kulit dan selaput lendir hidung, di mana mereka berada di antara komponen utama mikroflora. Temuan ini menekankan perbedaan utama yang harus ada dalam ekologi habitat tertentu ini. Flora kulit dan hidung harus dilewatkan secara konsisten ke dalam mulut dan namun organisme ini biasanya tidak dapat berkoloni atau bersaing dengan mikroflora oral.

## Batang Gram Positif dan Filamen

### *Aktinomikosis*

Spesies *Actinomyces* membentuk bagian utama dari mikroflora plak gigi, terutama di tempat-tempat yang mendekati dan celah gingiva. Mereka telah dikaitkan dengan karies permukaan akar dan jumlahnya meningkat selama gingivitis. Sel-sel spesies *Actinomyces* muncul sebagai batang pendek, tetapi sering pleomorfik dalam bentuk; beberapa sel menunjukkan morfologi bercabang, sedangkan yang dari *A. israelii* dapat berserabut. Beberapa spesies (terutama *A. naeslundii*) sangat fimbriated, sementara yang lain memiliki permukaan yang relatif halus. *Actinomyces spp.* fermentasi glukosa dengan menghasilkan produk akhir metabolik, yaitu asam suksinat, asetat dan asam laktat, dan sifat ini dieksploitasi dalam identifikasi genus ini. Beberapa spesies yang baru dideskripsikan telah diidentifikasi dalam berbagai spesimen klinis (*A. radingae*, *A. neuii*, *A. johnsonii*, *A. europaeus*, *A. graevenitzi*, *A. funkei*, *A. dentalis* dan *A. turicensis*), termasuk endokarditis infeksius dan abses, tetapi sumber dan habitat spesies ini belum sepenuhnya dipahami. *A. radidentis* telah diisolasi dari infeksi endodontik.

Spesies yang paling umum ditemukan dalam plak adalah *A. naeslundii*, yang dibagi menjadi dua genospecies (*A. naeslundii* genospecies 1 dan genospecies 2). *A. naeslundii* genospecies 2 sekarang diklasifikasikan sebagai *A. oris*. Beberapa strain *A. naeslundii* menghasilkan lendir ekstraseluler dan fruktan dari sukrosa dengan struktur mirip levan; fruktosiltransferase dihasilkan secara konstitutif. Strain *A. naeslundii* juga menghasilkan enzim yang dapat menghidrolisis fruktan dengan berbagai struktur, termasuk levans dan inulins. Beberapa strain juga menghasilkan urease (enzim ini mungkin memiliki peran dalam modulasi pH dalam plak) dan neuraminidase (dapat memodifikasi reseptor pada pelikel yang diperoleh enamel). Dua jenis fimbriae dapat ditemukan di permukaan sel *A. naeslundii*. Setiap jenis melayani fungsi tertentu, dan terlibat baik dalam kontak sel-ke-sel (koagregasi) atau interaksi sel-ke-permukaan. *A. viscosus* adalah spesies yang terkait erat yang ditemukan pada hewan.

*Actinomyces israelii* dapat menjadi patogen oportunistik yang

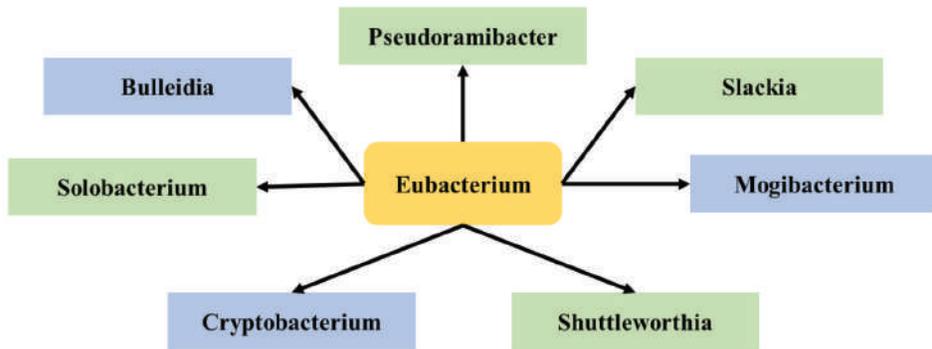
menyebabkan kondisi peradangan kronis yang disebut actinomycosis. Penyakit ini biasanya berhubungan dengan daerah orofasial, tetapi dapat menyebar untuk menyebabkan infeksi yang dalam di tempat lain di tubuh seperti perut. Strain *A. israelii* secara khas membentuk 'butiran' dan butiran semacam itu dapat berkontribusi pada kemampuan mereka untuk menyebar ke seluruh tubuh dengan memberi sel perlindungan fisik dari lingkungan, dari pertahanan inang, dan dari pengobatan antibiotik. *A. spesies israelii* juga telah ditemukan dalam apusan serviks wanita menggunakan alat kontrasepsi intrauterin.

Setelah perbandingan urutan gen 16S rRNA, strain yang semula diklasifikasikan sebagai *A. israelii* serotipe II kini telah ditetapkan sebagai spesies terpisah, *A. gerencseriae*, yang merupakan komponen mikroflora yang sehat tetapi kecil dari karies gingiva yang sehat, meskipun juga memiliki telah diisolasi dari abses. Strain *A. gerencseriae* juga dapat membentuk 'granul' pelindung (lihat komentar sebelumnya pada *A. israelii*). *A. georgiae* adalah anaerob fakultatif dan juga ditemukan kadang-kadang di celah gingiva yang sehat. Spesies lain termasuk *A. odontolyticus*, dimana sekitar 50% dari strain membentuk koloni dengan pigmen merah-coklat karakteristik. Spesies ini, bersama dengan *A. naeslundii*, adalah penjajah awal mulut bayi, meskipun *A. odontolyticus* juga telah dikaitkan dengan tahap awal demineralisasi enamel, dan dengan perkembangan lesi karies kecil. *A. meyeri* telah dilaporkan dalam jumlah rendah dari celah gingiva pada kondisi sehat dan sakit.

### ***Eubacterium dan genus terkait***

Sampai saat ini, Eubacterium adalah genus yang tidak terdefinisi dengan baik yang menggolongkan berbagai bakteri filamen yang bersifat anaerob, yang sering muncul sebagai variabel Gram ketika diwarnai. Banyak strain asaccharolytic, dan karena itu muncul non-reaktif dalam skema klasifikasi. Mereka juga sulit untuk dibudidayakan dan banyak laboratorium tidak mengisolasi mereka dari plak yang telah menemukan banyak 'taxa' (>25) dalam berbagai bentuk penyakit periodontal. Ketika pulih dan diidentifikasi, spesies asakarolitik ini dapat terdiri lebih dari 50% mikroflora anaerobik

dari kantong periodontal dan sering terjadi pada abses dento-alveolar. Penerapan pendekatan taksonomi molekuler telah mengidentifikasi banyak genera bakteri baru (**Gambar 3.5**), dan eubakteria oral sekarang terbatas pada *Eubacterium saburreum*, *E. yurii*, *E. infirmum*, *E. sulci*, *E. saphenum*, *E. minutum*, *E. nodatum*, dan *E. brachy*.



**Gambar 3.5** Perubahan nomenklatur spesies *Eubacterium*

Genera baru termasuk *Mogibacterium* (misalnya *M. timidum* [sebelumnya *E. timidum*], *M. vescum* dan *M. pumilum*), *Pseudoramibacter* (misalnya *P. alactolyticus*, sebelumnya *E. alactolyticum*) dan *Slackia* (misalnya *S. exigua*, sebelumnya *E. exiguum*), semuanya telah diidentifikasi dari saluran akar yang terinfeksi. Genera baru lainnya termasuk *Cryptobacterium* (misalnya *C. curtum*), *Shuttleworthia* (misalnya *S. satelles*), *Solobacterium* (misalnya *S. moorei*) dan *Bulleidia* (misalnya *B. extracta*). Banyak dari bakteri ini telah ditemukan di kantong periodontal dan/atau abses, dan beberapa dapat menghasilkan butir-butir dan amonia dari metabolisme asam amino, tetapi signifikansi klinis dari organisme ini belum ditentukan.

### **Laktobasilus**

*Lactobacilli* umumnya diisolasi dari rongga mulut, terutama plak gigi dan lidah, meskipun biasanya terdiri kurang dari 1% dari total mikroflora yang

dapat diolah. Namun, proporsi dan prevalensi mereka meningkat pada lesi karies lanjut baik dari enamel dan permukaan akar. Sejumlah spesies homo dan hetero-fermentatif telah diidentifikasi, menghasilkan laktat atau laktat dan asetat, masing-masing, dari glukosa. Spesies yang paling umum adalah *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. gasseri* dan *L. oris*.

Sedikit yang diketahui tentang habitat yang disukai dari spesies ini di mulut normal, dan kebanyakan penelitian masih hanya mengelompokkan mereka sebagai 'lactobacilli' atau *Lactobacillus spp.*. Mereka sangat asam dan toleran asam, dan berhubungan dengan lesi karies dan dentin karies. Tes sederhana dengan media selektif telah dirancang untuk memperkirakan jumlah lactobacilli dalam air liur pasien untuk memberikan indikasi potensi kariogenik dari mulut. Meskipun tes ini sering tidak dapat diandalkan, tes ini berguna untuk memantau perilaku diet pasien karena kadar lactobacilli berkorelasi erat dengan asupan karbohidrat. Beberapa lactobacilli dianggap sebagai kemungkinan strain probiotik oral.

### **Genus lain**

*Propionibacterium spp.* (mis. *P. acnes*, *P. propionicus*) adalah bakteri anaerobik yang ditemukan dalam plak gigi; *P. propionicus* telah diisolasi dari kasus actinomycosis dan lacrimal canaliculitis (infeksi pada saluran air mata). *Corynebacterium* (dahulu *Bacterionema*) *matruchotii*, *Rothia dentocariosa*, dan *Bifidobacterium dentium* juga secara teratur diisolasi dari plak gigi. Dua spesies bifidobacteria telah direklasifikasi sebagai *Scardovia inopinata* (sebelumnya *B. inopinatum*) dan sebagai *Parascardovia denticolens* (sebelumnya *B. denticolens*), tetapi peran mereka dalam mulut belum ditentukan. *Alloscardovia omnicoles* telah diisolasi dari air liur. *C. matruchotii* memiliki morfologi seluler yang tidak biasa memiliki filamen panjang yang tumbuh dari sel, seperti batang lemak pendek, sehingga mendapatkan deskripsi tentang sel 'cambuk-menangani'. *Rothia* diisolasi pada kesempatan yang sangat langka dari kasus endokarditis infeksi. *Rothia mucilaginosa* (dahulu *Stomatococcus mucilaginosus*) menghasilkan lendir

ekstraseluler, dan diisolasi hampir secara eksklusif dari lidah. Beberapa bakteri yang sebelumnya diklasifikasikan sebagai *Actinomyces* telah ditempatkan di genera baru; *Actinomyces bernardiae* telah direklasifikasi sebagai *Arcanobacterium bernardiae* sementara spesies lain telah ditempatkan dalam genus, *Actinobaculum*. Bakteri awalnya digambarkan sebagai 'lactobacilli anaerobik' telah ditempatkan di genera baru seperti *Olsenella*, mis. *O. uli* (dahulu *Lactobacillus uli*), yang telah diisolasi dari kantong periodontal, dan *Atopobium spp.* (mis. *A. rimae* dan *A. parvulum*). Filifaktor (misalnya *F. alocis*) ditemukan pada infeksi endodontik.

### **Kokus Gram Negatif**

*Neisseria* adalah cocci Gram negatif aerobik atau fakultatif anaerobik yang diisolasi dalam jumlah rendah dari sebagian besar lokasi di rongga mulut. Mereka adalah salah satu penjajah gigi paling awal, dan berkontribusi penting dalam pembentukan plak dengan mengkonsumsi oksigen dan menciptakan kondisi yang memungkinkan anaerob obligat untuk tumbuh. Beberapa *Neisseria spp.* dapat menghasilkan polisakarida ekstraseluler dan beberapa strain streptokokus dapat memetabolisme polimer ini, dan secara efektif menggunakannya sebagai cadangan karbohidrat eksternal. Taksonomi kelompok ini masih diragukan, tetapi spesies umum termasuk *N. subflava*, *N. mukosa*, *N. flavescens* dan *N. pharyngis*. *Moraxella catharrhalis* adalah komensal dari saluran pernapasan bagian atas, tetapi juga merupakan patogen oportunistik yang mapan; banyak strain menghasilkan  $\beta$ -laktamase yang dapat menyebabkan komplikasi selama pengobatan antibiotik.

*Veillonella* merupakan anaerob Gram negatif kokus, dimana beberapa spesies yang diakui yaitu, *V. parvula*, *V. dispar*, *V. atypica*, *V. denticariosi* (lebih sering terjadi pada dentin karies) dan *V. rogosae* (lebih umum pada individu yang bebas karies). *Veillonella spp* telah diisolasi dari sebagian besar permukaan rongga mulut meskipun mereka terjadi dalam jumlah tertinggi di plak gigi. *Veillonella spp.* kekurangan glukokinase dan fruktokinase dan, oleh karena itu, tidak dapat memetabolisme karbohidrat. Sebaliknya, mereka memanfaatkan beberapa metabolit perantara, khususnya laktat, sebagai

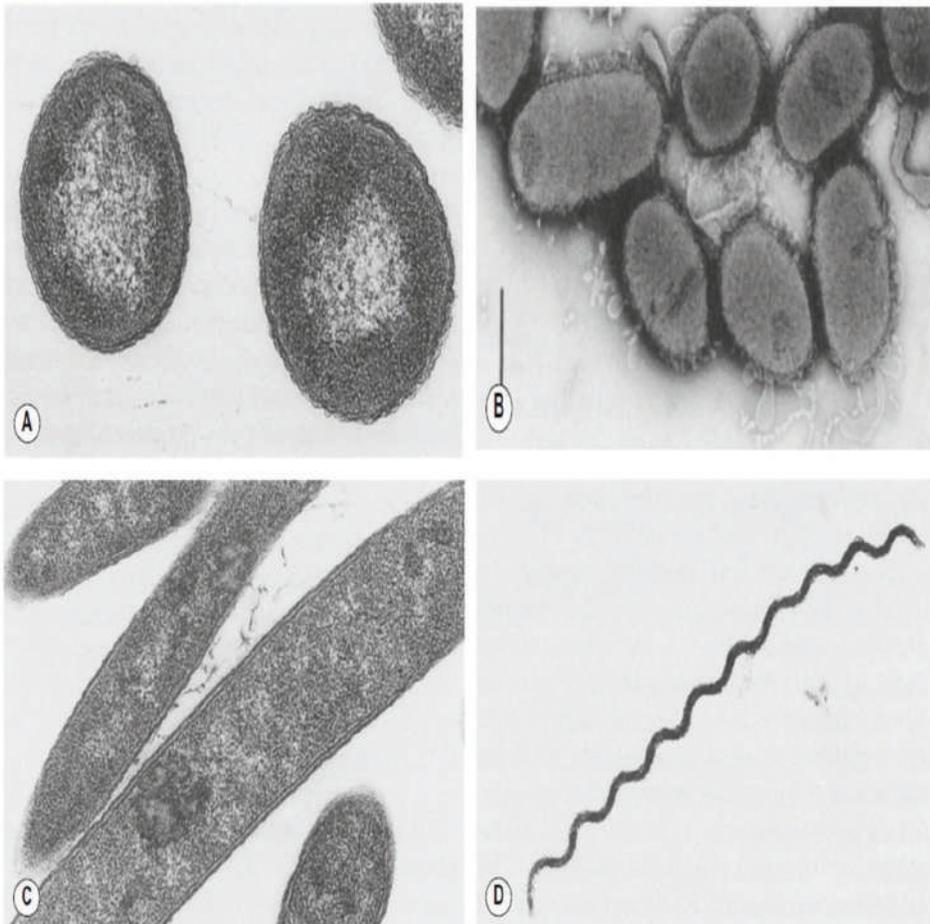
sumber energi dan, akibatnya, memainkan peran penting dalam ekologi plak gigi dan dalam etiologi karies gigi. Asam laktat adalah asam terkuat yang diproduksi dalam jumlah banyak oleh bakteri mulut dan terlibat dalam pelarutan enamel (karies gigi). *Veillonella* dapat mengurangi efek berbahaya dari asam laktat dengan mengubahnya menjadi asam lemah (terutama asam propionat). Beberapa bakteri awalnya digolongkan famili Veillonellaceae telah diklasifikasikan kembali sebagai *Anaeroglobus geminatus*. *Megasphaera* juga merupakan Gram negatif anaerobik kokus yang telah diisolasi dari plak gigi.

## **Batang Gram Negatif**

### ***Fakultatif anaerob dan genus capnophilic***

Mayoritas batang Gram negatif anaerob fakultatif di mulut awalnya digolongkan genus *Haemophilus*. Organisme ini tidak terdeteksi dalam studi awal sampai media isolasi yang mengandung faktor-faktor pertumbuhan penting untuk anggota genus ini digunakan yaitu haemin (X-faktor) dan dinukleotida adenin nikotinamida, NAD (V-faktor). Kelompok bakteri ini telah direklasifikasi, dan satu-satunya spesies *Haemophilus* yang ditemukan umumnya di mulut adalah *H. parainfluenzae* (membutuhkan faktor V); *H. parahaemolyticus* diisolasi dari infeksi jaringan lunak pada rongga mulut, tetapi mungkin bukan anggota reguler mikroflora oral. Organisme yang sebelumnya diklasifikasikan sebagai haemophili telah ditempatkan dalam genus baru, *Aggregatibacter*, misal *A. aphrophilus* (dapat menyebabkan abses otak dan endokarditis infeksi) dan *A. segnis* (hanya kadang-kadang diisolasi dari infeksi). Selain itu, patogen periodontal yang penting, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, yang terlibat dalam bentuk agresif penyakit periodontal pada remaja, juga telah direklasifikasi sebagai *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Gambar 3.6). Strain *Aggregatibacter* adalah capnophilic yang sering membutuhkan 5-10% CO<sub>2</sub> untuk pertumbuhan. Sel memiliki lapisan permukaan yang mengandung molekul yang merangsang resorpsi tulang, serta serotipe polisakarida. Galur yang baru diisolasi memiliki fimbriae, meskipun ini dapat hilang pada sub-

kultur. *A. actinomycetemcomitans* menghasilkan berbagai faktor virulensi termasuk leukotoksin kuat, kolagenase, faktor immunosupresif dan protease yang mampu membelah IgG. Strain juga dapat invasif untuk sel epitel. *A. actinomycetemcomitans* juga merupakan patogen oportunistik, diisolasi dari kasus endokarditis, otak dan abses subkutan, osteomielitis, dan penyakit periodontal. Baru-baru ini, klon strain *A. actinomycetemcomitans* yang sangat ganas telah diakui, yang distribusinya terbatas pada hanya remaja tertentu dengan risiko tinggi periodontitis agresif.



**Gambar 3.6** Mikrograf electron. (A) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, (B) *Porphyromonas gingivalis*, (C) *Fusobacterium nucleatum* dan (D) oral spirochaete.

Batang Gram negatif fakultatif anaerob lainnya yaitu *Eikenella corrodens*. Koloni spesies ini secara khas tampak pada permukaan lempeng agar. Strain *E. corrodens* telah diisolasi dari berbagai infeksi mulut termasuk endokarditis dan abses, dan telah terlibat dalam penyakit periodontal. *Capnocytophaga* adalah batang Gram negatif yang bergantung pada CO<sub>2</sub>, dengan motilitas lancuran, dan ditemukan dalam plak subgingival, dan peningkatan proporsi pada gingivitis. Sejumlah spesies telah diakui (termasuk *C. gingivalis*, *C. ochracea*, *C. sputigena*, *C. granulosa*, *C. haemolytica* dan *C. leadbetteri*). *Capnocytophaga* adalah patogen oportunistik dan telah diisolasi dari sejumlah infeksi pada pasien immunocompromised dan beberapa strain mampu menghasilkan protease IgA1.

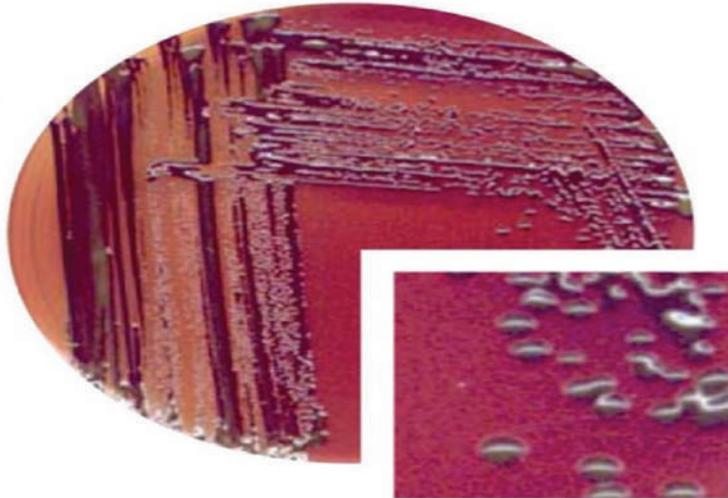
*Kingella* (misalnya *K. oralis*) adalah *coccobacillus* yang telah diisolasi dari beberapa situs oral. Bakteri *Simonsiella* telah diisolasi dari permukaan epitel rongga mulut manusia dan berbagai hewan. Organisme ini memiliki morfologi seluler yang unik yang terdiri dari filamen multi-seluler yang luar biasa besar dalam kelompok, atau kelipatan delapan sel.

### **Genus Obligat Anaerob**

Bakteri Gram negatif anaerobik terdiri dari sebagian besar mikroflora plak gigi dan lidah. Klasifikasi banyak organisme ini telah terbukti sulit; banyak strain tumbuh kurang sehingga hasil yang jelas dalam tes fermentasi tidak diperoleh, dan konsentrasi metabolit terlalu rendah untuk dianalisis secara memuaskan. Pengembangan dan penerapan jenis tes baru seperti analisis lipid dan mobilitas enzim telah memungkinkan spesiasi isolat yang muncul non-reaktif dengan metode konvensional. Spesies baru yang saat ini tidak dapat dibudidayakan di laboratorium, namun diidentifikasi dalam sampel klinis menggunakan pendekatan molekuler, seperti amplifikasi gen 16S rRNA diikuti dengan kloning dan analisis urutan.

Sebagian besar anaerob obligat oral yang dapat digolongkan ke dalam genera *Prevotella* dan *Porphyromonas*. Beberapa organisme dari genera ini menghasilkan koloni dengan pigmen coklat atau hitam yang khas ketika ditanam pada agar darah (Gambar 3.7). Pigmen ini dapat bertindak sebagai

mekanisme pertahanan yang membantu melindungi sel dari efek toksik oksigen. Organisme ini disebut secara kolektif sebagai anaerob berpigmen hitam. Haemin adalah faktor pertumbuhan penting dan diperoleh di inang dari katabolisme molekul yang mengandung haeme seperti hemoglobin.



**Gambar 3.7** Hemolisis dan pigmentasi koloni *Porphyromonas gingivalis* pada agar darah setelah 10 hari inkubasi anaerob

*Prevotella spp.* merupakan moderat saccharolytic (yaitu mampu memfermentasi karbohidrat), menghasilkan asam asetat, suksinat dan lainnya dari glukosa. Spesies dengan strain berpigmen termasuk *Prevotella intermedia*, *P. nigrescens*, *P. melaninogenica*, *P. loeschei*, *P. pallens* dan beberapa strain *P. denticola*. *Prevotella intermedia* dan *P. nigrescens* sulit dibedakan dengan menggunakan tes fisiologis sederhana, tetapi *P. intermedia* dikaitkan dengan penyakit periodontal sementara *P. nigrescens* lebih sering diisolasi, dan dalam jumlah yang lebih tinggi, dari daerah yang sehat. Ada sejumlah besar spesies nonpigmentasi oral termasuk *Prevotella buccae*, *P. buccalis*, *P. oralis*, *P. oris*, *P. oulora*, *P. veroralis*, *P. dentalis*, *P. tanneriae*, *P. enoeca*, *P. bergensis*, *P. multisaccharivorax*, *P. marshii*, *P. baroniae*, *P. shahii*, *P. multiformis*, *P. salivae*, *P. maculosa* dan *P. zooglyphiformans*. Mayoritas spesies ini dapat diisolasi dari plak gigi, terutama dari situs subgingiva. Beberapa spesies dikaitkan dengan

penyakit dan peningkatan jumlah dan proporsi selama penyakit periodontal, dan juga ditemukan pada abses.

*Porphyromonas spp.* umumnya merupakan asaccharolytic, dan menggunakan protein dan peptida untuk pertumbuhan. *Porphyromonas gingivalis* diisolasi terutama dari daerah subgingiva, terutama pada lesi periodontal lanjutan. Enam serotipe telah diakui berdasarkan polisakarida kapsul (antigen K). *P. gingivalis* sangat virulen dalam studi infeksi eksperimental pada hewan, dan menghasilkan berbagai faktor virulensi yang diduga terkait dengan kerusakan jaringan dan subversi pertahanan inang. Ini termasuk protease yang sangat aktif, dengan spesifisitas untuk ikatan arginin-x dan ikatan lisin-x (arg- dan lys-gingipains), yang dapat mendegradasi molekul inang seperti imunoglobulin, komplemen, dan protein pengikat zat besi dan haeme-sequestering dan glikoprotein, serta molekul yang diproduksi inang untuk mengatur respon inflamasi. *P. gingivalis* juga menghasilkan haemolysin, enzim pengurai kolagen, metabolit sitotoksik, dan kapsul. *P. gingivalis* memiliki fimbriae di permukaan selnya yang memediasi kepatuhan terhadap sel-sel epitel mulut dan permukaan gigi yang diselubungi saliva. *Porphyromonas endodontalis* terutama pulih dari saluran akar yang terinfeksi. Sebaliknya, *Porphyromonas catoniae* ditemukan terutama di daerah yang sehat atau di kantong-kantong yang dangkal.

Kelompok utama lain dari bakteri Gram negatif anaerob yaitu genus *Fusobacterium*. Sel-sel bersifat khas dalam bentuk filamen panjang (panjang 5–25 µm) atau batang pleomorfik, dan sel-sel secara khas menghasilkan asam butirrat sebagai produk akhir utama dari metabolisme. Spesies yang paling umum adalah *F. nucleatum*, dan beberapa subspecies telah diakui: subspecies *nucleatum*, subsp. *polimorf* dan subsp. *vincentii*. Subsies ini mungkin memiliki asosiasi yang berbeda dengan kesehatan dan penyakit; *F. nucleatum* subsp. *polimorfisme* umumnya diisolasi dari celah gingiva normal sedangkan subspecies *nucleatum* ditemukan terutama dari kantungperiodontal. *Fusobakteria* oral lainnya termasuk *F. periodonticum* yang diisolasi dari daerah dengan penyakit periodontal. *Fusobakteria* sering digambarkan sebagai asaccharolytic, meskipun mereka dapat mengambil karbohidrat untuk sintesis senyawa penyimpanan intraseluler yang tersusun

dari polyglucose. Fusobacteria mengkatabolisasi asam amino seperti aspartat, glutamat, histidin dan lisin untuk menyediakan energi; ini dapat diperoleh dari metabolisme peptida jika asam amino bebas tidak tersedia. *F. nucleatum* mampu menghilangkan sulfur dari sistein dan metionin untuk menghasilkan amonia, butirat, hidrogen sulfida dan metil merkaptan, dan senyawa ini berkontribusi terhadap bau yang berhubungan dengan halitosis. *Fusobacteria* mampu agregat dengan kebanyakan bakteri mulut lainnya dan, akibatnya, diyakini menjadi organisme pengikat penting antara penjajah awal dan akhir selama pembentukan plak (coadhesion dan coaggregation).

Bakteri anaerob dan mikroaerofilik Gram negatif lainnya termasuk *Leptotrichia buccalis* (sel juga memiliki morfologi filamen dengan ujung runcing tetapi menghasilkan laktat sebagai produk fermentasi utama mereka). Spesies termasuk *L. buccalis*, *L. hofstadii*, *L. shahii* dan *L. wadei*. *Wolinella succinogenes* adalah strain asaccharolytic dan tergantung-formate/fumarate. Sejumlah spesies *campylobacter* telah yang telah diakui (sel memiliki morfologi spiral) termasuk *Campylobacter concisus*, *C. gracilis* (sebelumnya *Bacteroides gracilis*), *C. showae*, *C. sputorum*, *C. curvus* dan *C. rectus* (dua spesies yang disebutkan sebelumnya) diklasifikasikan sebagai *Wolinella curva* dan *W. recta*). *C. concisus* diisolasi dalam proporsi yang lebih tinggi dari kantung yang relatif dangkal dan tempat subgingiva yang sehat sedangkan *C. rectus* ditemukan lebih sering di tempat dengan penyakit periodontal aktif, terutama pada pasien dengan gangguan imun. Beberapa strain *C. rectus* menghasilkan cytotoxin yang berbagi beberapa homologi dengan leukotoksin *A. actinomycetemcomitans*. *Selenomonas sputigena*, *S. noxia*, *S. flueggei*, *S. infelix*, *S. diana* dan *S. artemidis* telah ditemukan dalam plak dari celah gingiva manusia.

Beberapa spesies yang dijelaskan di atas memiliki flagella dan bersifat motil. Spesies *Wolinella* dan *Campylobacter* memiliki flagel tunggal, sementara *Selenomonas* spp. melengkung ke basil heliks dengan seberkas flagela. Heliks atau melengkung Gram negatif anaerob oral lainnya yaitu *Centipeda periodontii*, memiliki banyak flagela yang mengelilingi sel. *Helicobacter pylori* dilaporkan juga ditemukan dalam plak gigi; spesies ini biasanya diisolasi dari lambung dimana berkaitan dengan gastritis, tukak

lambung dan kanker lambung. *H. pylori* dapat hadir di mulut akibat refluks dari lambung. Beberapa genera yang baru dideskripsikan meliputi: *Johnsonii* (*J. ignava*) dan *Cantonella* (*C. morbi*), yang berhubungan dengan gingivitis dan periodontitis; *Dialister* (*D. pneumosintes* dan *D. invisus*) yang dapat ditemukan pada infeksi endodontik dan periodontitis; *Flavobacterium*; dan *Tannerella forsythia* (sebelumnya *Bacteroides forsythus* atau *T. forsythensis*) yang umumnya diisolasi dari penyakit periodontal lanjut.

Organisme seperti bakteri pereduksi sulfat (misalnya *Desulfobacter*, *Desulfobulbus*, *Desulfomicrobium* dan *Desulfovibrio*) dan metanogen (misalnya *Methanobrevibacter spp.*), Yang menggunakan produk akhir terminal metabolisme, seperti hidrogen, CO<sub>2</sub>, dan asam organik, telah terdeteksi pada plak gigi. Bakteri pereduksi sulfat menghasilkan hidrogen sulfida, yang dapat berkontribusi terhadap bau mulut. Bakteri ini sangat sulit untuk tumbuh di laboratorium karena kepekaan mereka untuk bahkan melacak jumlah oksigen, dan kebutuhan mereka untuk potensi redoks yang sangat rendah untuk pertumbuhan.

Spirochaetes banyak dalam plak subgingiva dan dapat dengan mudah dideteksi menggunakan medan gelap atau mikroskopi elektron. Beberapa jenis morfologi dapat dibedakan menurut ukuran sel dan pengaturan flagella periplasmik (endoflagella). Spirochaetes memiliki membran luar dan membran bagian dalam (yang membungkus silinder protoplasma); flagela periplasmic terletak di ruang periplasmic antara dua membran ini. Flagela periplasmik menempel pada kedua kutub sel dengan menggunakan kait basal, dan membungkus diri di sekitar silinder protoplasma heliks. Beberapa spirochaetes oral menempel ke permukaan dalam orientasi polar; jenis adhesi ini menghasilkan perubahan besar pada morfologi sel induk yang memfasilitasi penetrasi ke jaringan di bawahnya. Jumlah spirochaeta meningkat pada penyakit periodontal lanjut, dan diagnostik untuk periodontitis ulseratif nekrosis, tetapi apakah mereka menyebabkan penyakit atau memperburuk infeksi masih harus diselesaikan.

Spirochaetes oral termasuk dalam genus *Treponema* dan sejumlah besar spesies telah diajukan, termasuk *T. denticola*, *T. socranskii* (*subspesies socranskii*; *subspesies buccale*; *subspesies paredis*), *T. maltophilum*, *T.*

*amylovorum*, *T. parvum*, *T. pectinovorum*, *T. putidum*, *T. lecithinolyticum*, *T. medium* dan *T. vincentii*. Selain deteksi mereka dari situs yang meradang periodontal, beberapa spesies ini juga telah terdeteksi pada infeksi endodontik primer. Sedikit yang diketahui tentang fisiologi organisme dikarenakan kultur laboratorium yang sulit untuk dilakukan. Namun, *T. denticola* dapat ditumbuhkan dengan menggunakan metode yang tepat, dan telah terbukti memiliki aktivitas enzim degradatif yang kuat, termasuk protease spesifik ('trypsin-like') arginine. *T. denticola* juga dapat menurunkan kolagen dan gelatin, dan tampaknya lebih bersifat proteolitik daripada spirochaeta oral lainnya.

Seperti yang dinyatakan sebelumnya dalam bab ini, saat ini hanya sekitar 50% mikroorganisme oral yang dapat divisualisasikan dengan mikroskopi yang dapat dibudidayakan. Hal ini disebabkan tidak hanya ketidaktahuan akan kebutuhan pertumbuhan organisme ini tetapi juga karena beberapa bakteri telah berevolusi untuk tumbuh dalam kemitraan (secara fisik dan gizi) dengan mikroba lainnya. Keluarga baru dari bakteri yang tidak dapat diolah sedang diidentifikasi oleh pendekatan ekologi molekuler, mis. *Bakteroidales* dan *Lachnospiraceae*, sementara beberapa bakteri yang tidak dapat dibudidayakan menunjukkan kesamaan genetika yang cukup dengan spesies yang dapat dibudidayakan bahwa mereka dapat ditempatkan dalam satu genus, misalnya, spirochaeta yang tidak dapat dibudidayakan diberikan kepada genus, *Treponema*. Mikroorganisme lainnya merepresentasikan garis evolusi baru, yang ditemukan di sejumlah habitat, dan ditetapkan hanya oleh filum di mana mereka dikelompokkan. Sebagian besar mikroorganisme oral termasuk dalam filum TM7, dan telah digambarkan sebagai filamen yang berselubung, dapat banyak ditemukan dalam plak subgingival, dan dapat divisualisasikan dengan fluorescent in situ hybridization (FISH) dengan menggabungkan probe oligonukleotida (digabungkan dengan tag fluorescent) dengan teknik mikroskop khusus (epifluorescence atau confocal laser scanning microscopy). Beberapa organisme yang dideteksi oleh pendekatan molekuler dalam sampel dari plak subgingiva, dan dari lesi periodontal dan infeksi endodontik, termasuk kedalam filum kandidat baru 'Synergistetes', dan satu contoh telah diidentifikasi sebagai *Jonquetella anthropi*.

## Fungi

Jamur umumnya merupakan proporsi yang relatif kecil dari mikroflora mulut. 'Jamur sempurna' (jamur yang membelah oleh reproduksi seksual) jarang diisolasi dari rongga mulut tetapi kadang-kadang ditemukan menginfeksi pasien dengan sindrom imunodefisiensi didapat (AIDS). 'Jamur sempurna' utama yang menyebabkan infeksi mulut adalah *Aspergillus*, *Geotrichium*, dan *Mucor spp.* Spesies ragi yang sempurna yang terlihat pada individu yang sehat mungkin lebih bersifat sementara daripada menjadi anggota dari mikroflora mulut. Sebaliknya, 'ragi yang tidak sempurna', misalnya *Candida spp.* (yang dibagi dengan reproduksi aseksual) biasanya ditemukan di mulut.

Proporsi terbesar mikroflora jamur di mulut manusia terdiri dari *Candida spp.* *Candida albicans* sejauh ini merupakan spesies yang paling umum, tetapi sejumlah besar ragi lainnya telah diisolasi, termasuk *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, dan *C. guilliermondii*, serta *Rhodotorula* dan *Saccharomyces spp.*. Estimasi tingkat pengangkutan spesies *Candida* di mulut sangat bervariasi karena teknik isolasi yang digunakan berbeda dan kelompok populasi diselidiki. Frekuensi carier berkisar dari 2 hingga 71% pada orang dewasa tanpa gejala, tetapi meningkat mendekati 100% pada pasien yang *immune-compromise* atau mereka yang mengkonsumsi agen antibakteri spektrum luas.

*Candida* terdistribusi secara merata ke seluruh mulut tetapi tempat isolasi yang paling umum adalah dorsum lidah. Isolasi *Candida* meningkat dengan adanya perangkat intra-oral seperti gigi palsu atau peralatan ortodontik, khususnya di rahang atas pada permukaan pas; *Candida spp.* bisa melekat erat pada akrilik. Plak juga dapat mengandung *Candida spp.*, Tetapi proporsi dan signifikansi ragi ini secara pasti dalam kesehatan dan penyakit ini belum jelas. Mulut dapat menjadi sumber kolonisasi ragi usus, dan air liur adalah kendaraan untuk transmisi *Candida spp.* ke area lain dari tubuh. Kolonisasi mulut oleh ragi terjadi baik saat lahir atau segera sesudahnya. Tingkat karier turun di masa kanak-kanak dan meningkat selama kehidupan menengah dan lanjut.

## **Mikoplasma**

Bakteri dari genus *Mycoplasma* terutama ditandai melalui tidak adanya dinding sel. Fitur ini membuat bakteri ini muncul Gram negatif pada pewarnaan Gram, meskipun karena ukurannya yang kecil (<1 µm; mereka adalah yang terkecil dari semua sel freegrowing) mereka sulit untuk divisualisasikan dengan mikroskop cahaya normal.

Analisis sekuens genom *Mycoplasma* (16S rDNA) menunjukkan bahwa organisme ini paling erat terkait dengan subkelompok *Bacillus-Lactobacillus* dan *Streptococcus* dari bakteri Gram positif. *Mycoplasma* dikenal sebagai bakteri yang tumbuh lambat dan membutuhkan media kultur mikrobiologi khusus yang diperkaya dengan protein dan dengan atmosfer karbon dioksida yang meningkat untuk pertumbuhan. *Mycoplasmas* bersifat pleomorfik, dan beberapa bentuk sel dapat terjadi tergantung pada lingkungan.

*Mycoplasmas* paling banyak ditemukan pada permukaan mukosa, dan infeksi saluran pernapasan dan saluran kemih berkaitan dengan organisme ini. Laju karier oral antara 6 dan 32% telah dilaporkan pada manusia dengan sejumlah spesies yang ditemukan dari air liur (*M. salivarium*, *M. pneumoniae*, *M. hominis*), mukosa mulut (*M. buccale*, *M. orale*, *M. pneumoniae*) dan plak gigi (*M. pneumoniae*, *M. buccale*, *M. orale*). *Mycoplasma orale* dan *M. salivarium* juga telah diisolasi dari kelenjar ludah di mana telah dipostulasikan bahwa mereka memainkan peran dalam hipofungsi kelenjar saliva. Penyakit periodontal juga telah dikaitkan dengan kehadiran anggota genus ini.

## **Virus**

Kehadiran virus di mulut telah dipelajari secara ekstensif selama beberapa tahun terakhir, terutama sejak munculnya teknik polymerase chain reaction (PCR). Sekarang tidak lagi perlu menggunakan metode deteksi virus yang memakan waktu dan sering tidak dapat diandalkan, seperti kultur jaringan atau mikroskop elektron. Memang, beberapa virus hanya terdeteksi oleh penggunaan pendekatan molekuler (misalnya hepatitis C dan hepatitis G).

Virus yang paling sering ditemui dalam air liur dan area orofasial adalah

Herpes simpleks tipe 1 (HSV-1). Sebagian besar (80-90%) orang dewasa di Dunia Barat telah menderita infeksi dengan HSV-1, yang merupakan penyebab luka dingin. Teknik-teknik molekuler telah mengungkapkan bahwa HSV persisten dalam jaringan-jaringan oral dan kadang-kadang juga dapat dideteksi oleh kultur dalam air liur tanpa adanya luka-luka dingin, yang menunjukkan penumpahan periodik. Virus juga tetap laten, di ganglion saraf trigeminal, di mana ia dapat diaktifkan kembali oleh sinar UV atau stres. Setelah diaktifkan kembali, genom melewati kembali saraf perifer untuk menyebabkan luka dingin yang khas, yang pecah untuk melepaskan partikel virus lebih lanjut.

*Cytomegalovirus* hadir di sebagian besar individu. Telah terdeteksi dalam air liur orang dewasa tanpa gejala, tetapi portal masuk ke dalam rongga mulut tidak jelas. *Coxsackie* virus A2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, dan 16 semuanya telah terdeteksi dalam air liur dan di epitel mulut. Deteksi virus ini biasanya dikaitkan dengan penyakit tangan, kaki dan mulut atau herpangina. Ada lebih dari 100 jenis *human papilloma virus* (HPV), sejumlah yang telah diisolasi dari rongga mulut, biasanya dalam jaringan limpa hiperplastik terlokalisasi seperti lesi (*verruca vulgaris*). HPV tipe 2, 4, 6, 11 dan 16 telah terdeteksi relatif sering pada lesi oral pasien dengan AIDS. Penelitian ekstensif telah dilakukan untuk mengeksplorasi kemungkinan peran HPV pada kanker mulut, tetapi belum ada hubungan yang diidentifikasi.

Virus hepatitis dan *human immunodeficiency virus* (HIV) dapat ditemukan di rongga mulut, terutama dalam air liur, di mana keberadaan mereka menimbulkan ancaman infeksi silang yang signifikan. Salah satu aspek yang paling penting dari pengendalian infeksi berkaitan dengan keberadaan virus hepatitis B dalam air liur dari individu yang tidak bergejala yang mungkin membawa virus selama bertahun-tahun. Virus lain yang ditemukan dalam rongga mulut adalah campak dan gondong, tetapi biasanya berhubungan dengan lesi oral.

Bakteriofag (virus untuk bakteri yang merupakan inang alami) telah diamati pada sampel air liur dan plak gigi, tetapi hanya sedikit yang telah diisolasi. Bakteriofag spesifik untuk *S. mutans*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Veillonella* dan *Aggregatibacter spp.* telah dijelaskan. Beberapa fag dengan

aktivitas melawan bakteri non-oral (misalnya *Proteus mirabilis*) telah terdeteksi, dan ini mungkin berkontribusi pada kemampuan mikroflora oral untuk mengecualikan spesies eksogen (resistensi kolonisasi).

### **Protozoa**

Protozoa didefinisikan sebagai mikroorganisme eukariotik uniseluler yang tidak memiliki dinding sel. Beberapa spesies diketahui menyebabkan penyakit contohnya termasuk anggota genus *Plasmodium* (malaria), *Entamoeba histolytica* (amoebiasis) dan *Cryptosporidium spp.* (Infeksi diare pada individu yang rentan setelah konsumsi kista protozoa).

Dua spesies protozoa sering ditemukan dari mulut, yaitu *Trichomonas tenax* (sebelumnya disebut *T. buccalis* dan *T. elongate*) dan *Entamoeba gingivalis*. Prevalensi oral mereka bervariasi tetapi perkiraan melaporkan antara 4 dan 52% pada populasi yang sehat. Adanya variasi masih belum jelas, tetapi mungkin mencerminkan kesulitan dalam pendekatan deteksi konvensional baik oleh kultur atau visualisasi mikroskopis. Dalam beberapa tahun terakhir, teknik analisis molekuler memungkinkan peneliti menggunakan teknik PCR untuk mendeteksi protozoa oral melalui amplifikasi sekuens gen RNA ribosom kecil. Investigasi tersebut telah mengindikasikan 2% insiden *T. tenax* pada rongga mulut yang sehat, meningkat menjadi 21% pada pasien dengan penyakit periodontal.

Kedua spesies protozoa oral bersifat motil, dan dalam kasus *T. tenax*, motilitas 'tumbling' karakteristiknya dimediasi melalui kehadiran empat flagela anterior dan flagellum berulang kelima, melekat pada membran bergelombang sepanjang panjang sel. *Trichomonas tenax* dan *E. gingivalis* heterotrofik, memperoleh kebutuhan karbon mereka melalui konsumsi mikroorganisme lain, leukosit inang dan bahan organik mati di dalam mulut. Kedua spesies ini bersifat anaerobik dan, meskipun umumnya dianggap sebagai commensals yang tidak berbahaya, ada laporan yang mengaitkan keberadaan mereka dengan penyakit periodontal. *Trichomonas tenax* tidak menunjukkan aktivitas proteolitik melalui produksi proteinase sistein dan metalloproteinase dan enzim ini bisa dibayangkan menyebabkan kerusakan

pada jaringan penghubung inang. Namun, apakah organisme ini memainkan peran aktif dalam penyakit periodontal masih belum jelas, meskipun jelas bahwa insiden mereka meningkat pada individu dengan kebersihan mulut yang buruk.

### **DAFTAR PUSTAKA**

- Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE 2005 Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol* 43:5721-5732.
- Citron DM 2002 Update of the taxonomy and clinical aspects of the genus *Fusobacterium*. *Clin Infect Dis* 35:S22-S27.
- Downes J, Munson MA, Spratt DA et al 2001 Characterisation of Eubacterium-like strains isolated from oral infections. *J Med Microbiol* 50:947-951.
- Ellen RP, Galimanas VB 2005 Spirochetes at the forefront of periodontal infections. *Periodontology* 2000 38:13-32.
- Fine DH, Kaplan JB, Kachlany SC, Schreiner HC 2006 How we got attached to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: a model for infectious diseases. *Periodontology* 2000 42:114-157.
- Hitch G, Pratten J, Taylor PW 2004 Isolation of bacteriophages from the oral cavity. *Lett Appl Microbiol* 39:215-219.
- Holt SC, Ebersole JL 2005 *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the 'red complex', a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol* 2000 38:72-122.
- Li L, Redding S, Dongari-Bagtzoglou A 2007 *Candida glabrata*: an emerging oral opportunistic pathogen. *J Dent Res* 86:204-215.
- Macuch PJ, Tanner AC 2000 *Campylobacter* species in health, gingivitis and periodontitis. *J Dent Res* 79:785-792.
- Marsh, P. and Martin, M. (2010). *Oral microbiology*. Edinburgh: Elsevier.
- Sakamoto M, Umeda M, Benno Y 2005 Molecular analysis of human oral microbiota. *J Periodont Res* 40:277-285.
- Tanner ACR, Izard J 2006 *Tannerella forsythia*, a periodontal pathogen entering the genomic era. *Periodontology* 2000 42:88-113.

Wade W 2004 Non-culturable bacteria in complex commensal populations.  
*Adv Appl Microbiol* 54:93-106.

Williams DW, Lewis MA 2000 Isolation and identification of *Candida* from  
the oral cavity. *Oral Dis* 6:3-11.

# **BAB IV**

## **PROSES PEROLEHAN**

### **MIKROBIOTA MULUT, ADHESI**

### **SERTA METABOLISME YANG**

### **TERKAIT**

Keragaman mikrobiota mulut berkembang mulai sejak lahir dan terus terjadi seiring dengan meningkatnya umur. Mikrobiota melekat dengan menggunakan molekul tertentu yang berinteraksi dengan komponen host yang berfluktuasi seiring dengan perubahan status metabolik host. Pada bab ini, akan dijelaskan terlebih dahulu mengenai proses perolehan dan kolonisasi cavitas oral oleh mikro-organisme.

#### **Perolehan dan Kolonisasi Mukosa Oral oleh Mikroflora**

Proses perolehan mikroflora oral bergantung pada transmisi mikroorganisme ke lokasi kolonisasi yang potensial. Pada awalnya, proses ini terjadi melalui proses inokulasi pasif dari ibu, dari orang lain di dekat bayi, dan dari susu serta air yang dicerna. Perolehan mikroorganisme seperti ragi dan lactobacilli juga terjadi melalui vagina namun bersifat sementara, tetapi peran air liur dalam proses perolehan dan kolonisasi telah dikonfirmasi melalui bukti-bukti ilmiah melalui teknik identifikasi strain. Hal ini diperkuat dengan bukti bahwa bakteri-bakteri dengan pola cerna medium yang sama yang kemungkinan merupakan satu klon, ditemukan pada satu keluarga dan tipe bakteri cenderung berbeda antara keluarga. Transmisi vertikal antara ibu dan anak dibuktikan dengan fakta adanya kesamaan genotipe

streptokokus mutans antara ibu dan anak pada 71% dari 34 pasang ibu yang diperiksa. Hanya sedikit bukti yang menunjukkan adanya transmisi dari ayah (atau dari ayah-ibu) untuk streptokokus mutans yang diamati, meskipun transmisi horizontal antar pasangan, dan transmisi vertikal dalam unit keluarga, dapat terjadi dengan beberapa patogen periodontal, seperti *Porphyromonas gingivalis* dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

### **Komunitas Mikroflora Perintis dan Suksesi Mikrobiota**

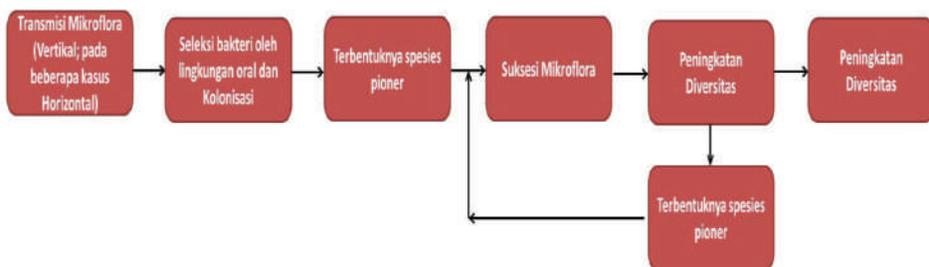
Mulut bersifat sangat selektif untuk mikroorganisme bahkan sejak beberapa hari pertama kehidupan. Sangat sedikit spesies bakteri dari rongga mulut orang dewasa dan lingkungan yang mampu mengkolonisasi mulut bayi yang baru lahir. Mikroorganisme pengkolonisasi pertama disebut spesies perintis dan membentuk komunitas pionir yang terus tumbuh dan berkoloni hingga keseimbangan homeostasis terbentuk (Gambar 4.1). Di dalam mulut, faktor fisik yang berperan diantaranya deskuamasi sel epitel dan gaya gesek dari penguyahan makanan dan aliran saliva. Faktor pembatas lain yang mempengaruhi kolonisasi adalah keterbatasan nutrisi, kondisi Eh atau pH yang tidak menguntungkan, dan sifat antibakteri saliva.

Pada pembentukan komunitas perintis, satu genus atau spesies bakteri biasanya dominan. Organisme yang sering ditemui pada tahapan ini umumnya adalah genus streptococcus, khususnya *S. salivarius*, *S. mitis* dan *S. oralis*. Banyak dari spesies pionir memiliki aktivitas protease IgA1, yang memungkinkan organisme tersebut menghindari efek dari faktor pertahanan host. Seiring waktu, aktivitas metabolisme komunitas perintis memodifikasi lingkungan sehingga menyediakan kondisi yang cocok untuk terjadinya suksesi oleh spesies lain.

Perubahan lingkungan oral oleh spesies perintis terjadi karena beberapa hal. Kehadiran organisme perintis dapat memodifikasi atau memaparkan reseptor baru yang berperan dalam perlekatan bakteri pada permukaan mukosa. Selain itu, metabolisme bakteri juga mengubah pH lokal atau mengurangi kadar oksigen dan menurunkan potensi redoks dari lingkungan mikro mulut. Bakteri perintis juga menghasilkan nutrisi tambahan

melalui produk akhir metabolisme (laktat, suksinat) atau menyediakan produk substrat (peptida, haemin) yang dapat digunakan oleh organisme lain sebagai bagian dari rantai makanan. Komunitas perintis berkembang dengan pesat hingga akhirnya menimbulkan suksesi yang menghasilkan komunitas klimaks dimana jumlah genus mikroba yang mengkolonisasi meningkat dengan pesat sehingga menghasilkan keragaman spesies yang tinggi. Suksesi dimungkinkan karena komunitas perintis menghasilkan banyak relung (*niche*) potensial yang dapat dikolonisasi dan cocok untuk perkembangan spesies-spesies mikroba selanjutnya. Komunitas klimaks mencerminkan situasi yang sangat dinamis antara host, lingkungan dan mikroflora, dan tidak dapat dianggap sebagai keadaan statis.

Rongga mulut pada bayi baru lahir hanya mengandung permukaan epitel sebagai media kolonisasi. Populasi perintis utamanya terdiri dari spesies aerobik dan anaerobik fakultatif. Pada bayi cukup bulan, berbagai spesies streptokokus telah ditemukan selama beberapa hari pertama kehidupan, dan *S. oralis*, *S. mitis* biovar 1 dan *S. salivarius* merupakan spesies yang dominan. Keragaman mikroflora streptokokus oral meningkat seiring dengan berjalannya waktu; setelah satu bulan, semua bayi dikolonisasi oleh setidaknya dua spesies *Streptococcus*, dengan *S. salivarius* dan *S. mitis* biovar 1 sebagai spesies yang dominan. Sebaliknya, prevalensi *S. sanguinis* hanya meningkat setelah umur 12 bulan. *Actinomyces odontolyticus* dapat diisolasi dari permukaan mukosa mulut sejak bayi berumur dua bulan; *Naeslundii* umumnya hanya terdapat pada bayi yang berusia lebih tua (sekitar 12 bulan) terutama setelah tumbuhnya gigi.



**Gambar 4.1.** Proses kolonisasi dan suksesi mikroflora mulut

Keragaman komunitas oral perintis meningkat selama beberapa bulan pertama kehidupan, dengan kemunculan beberapa Gram negatif anaerob obligat. *Prevotella melaninogenica* adalah anaerob yang paling sering diisolasi yang ditemukan pada 76% bayi edentulosa (usia rata-rata = 3 bulan; kisaran: 1–7 bulan). Bakteri lain yang biasanya terisolasi adalah *Fusobacterium nucleatum* (ditemukan pada 67% bayi), *Veillonella* spp. (63%), dan *Prevotella* spp non-pigmen (62%), sementara *Eikenella corrodens* dan *Wolinella succinogenes* sangat jarang ditemukan. Jumlah anaerob yang berbeda dalam mulut yang sama bervariasi dari 0–7 spesies. Suksesi mikrobiota menjadi semakin cepat setelah terjadinya erupsi gigi dimana genera *Neisseria*, *Veillonella*, *Actinomyces*, *Lactobacillus*, dan *Rothia* sangat umum ditemukan terutama setelah erupsi gigi. Terjadi pula perkembangan bakteri anaerob patogenik yang berperan pada penyakit periodontal pada fase ini seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* yang terdeteksi pada sekitar 10–30% bayi berusia 18 bulan. Namun, populasi bakteri ini cenderung masih sangat rendah sehingga tidak berdampak secara klinis. Hanya pada saat-saat tertentu bakteri ini mengeksploitasi perubahan baik dalam kondisi lingkungan lokal atau penekanan pertahanan pejamu, untuk mengungguli spesies yang terkait dengan kesehatan mulut, sehingga meningkatkan predisposisi lokasi tersebut terhadap penyakit

Suksesi mikroba pada rongga mulut melibatkan dua jenis suksesi yang secara factorial berbeda. Dalam suksesi alogenik, faktor asal non-mikroba bertanggung jawab atas perubahan pola perkembangan komunitas mikroba seperti erupsi gigi, penggunaan gigi buatan, dan pemakaian agen antiseptik. Di lain pihak, suksesi autogenik adalah situasi di mana perkembangan komunitas mikro dipengaruhi oleh faktor mikroba itu sendiri seperti tingkat konsumsi O<sub>2</sub> yang menyediakan lingkungan anaerob, rantai makanan dimana produk metabolik dari satu jenis bakteri dapat dimanfaatkan sebagai substrat oleh spesies bakteri lainnya, dan tipe reseptor yang diekspresikan oleh bakteri ('cryptitopes').

## Perubahan Mikroflora Oral pada Penuaan

Seperti yang dijelaskan di atas, proses perolehan dan suksesi mikroflora oral berlanjut seiring dengan bertambahnya usia. Hal ini terlihat dengan adanya perbedaan dari jenis-jenis mikrobiota yang diisolasi pada kelompok umur yang berbeda. Setelah erupsi gigi, frekuensi isolasi spirochaetes dan anaerob berpigmen hitam cenderung meningkat dan ditemukan pada 18 hingga 40% anak-anak berusia 5 tahun namun terisolasi pada lebih dari 90% remaja berusia 13–16 tahun. Peningkatan ini mungkin terjadi karena hormon memasuki celah gingiva dan bertindak sebagai sumber nutrisi baru. Perubahan status hormonal juga menjelaskan kenaikan *Prevotella intermedia* dalam plak selama trimester kedua kehamilan karena peningkatan kadar serum estradiol dan progesteron yang dapat memenuhi kebutuhan naftaquinon untuk pertumbuhan organisme ini. Hal serupa juga ditemukan pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral. Pada orang dewasa, populasi dan diversitas mikroflora cenderung stabil dan berada pada keadaan homeostasis yang dicapai melalui interaksi antara interaksi mikroba dan faktor-faktor host. Umumnya, 50-100 spesies bakteri dapat ditemui pada individu dewasa sehat.

Penuaan mempengaruhi diversitas populasi mikroflora melalui efek langsung dan tidak langsung. Faktor-faktor yang berpengaruh secara langsung diantaranya dimediasi oleh penurunan imunitas seluler seiring dengan usia. Titer antibodi serum IgM untuk bakteri komensal oral dan usus juga lebih rendah pada subjek usia lanjut. Antibodi ini mewakili respons awal oleh inang terhadap infeksi dan penurunan titer tersebut dapat menjadi salah satu penjelasan untuk peningkatan kerentanan terhadap penyakit yang terlihat pada subjek yang lebih tua. Secara umum, aktivitas IgG spesifik dan antibodi IgM spesifik menurun pada lansia, sedangkan antibodi sIgA spesifik meningkat seiring bertambahnya usia. Efek tidak langsung dari penuaan umumnya terjadi oleh karena faktor-faktor eksternal. Penggunaan obat-obatan baik antibiotik dan kemoterapi meningkatkan populasi *Candida albicans* dan patogen oportunistik non-oral seperti enterobacteria (misalnya *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) dan *Staphylococcus aureus*. Penggunaan gigi palsu juga meningkat seiring bertambahnya usia

dan ini juga mendorong kolonisasi oleh *C. albicans*. Banyak lansia juga menggunakan berbagai macam obat, efek sampingnya dapat mengurangi aliran air liur dan dengan demikian mengganggu keseimbangan normal mikroflora mulut.

Akibat dari faktor-faktor di atas, tidak aneh jika insiden kandidosis oral cenderung lebih sering terjadi pada orang tua dan hal ini dikaitkan tidak hanya dengan peningkatan kemungkinan memakai gigi tiruan tetapi juga terhadap perubahan fisiologis pada mukosa mulut, malnutrisi, dan defisiensi unsur penting. Selain kandidosis, sering terjadi peningkatan populasi enterobacteria dari oropharynx lansia namun nampak lebih terkait dengan kondisi fisiologis lansia tersebut. Perbedaan antara usia kronologis dan fisiologis juga menjadi penyebab bervariasinya populasi dan keragaman mikroflora oral pada lansia.



**Gambar 4.2.** Faktor-faktor yang mempengaruhi perubahan mikroflora terkait usia

Selain faktor-faktor di atas, kebiasaan sosial juga dapat mengganggu keseimbangan mikroflora oral. Asupan teratur dari diet karbohidrat dapat menyebabkan peningkatan mikro-organisme aciduric (asam-toleran) dan kariogenik seperti *mutans streptococci* dan *lactobacillus*. Penggunaan gigi palsu dapat menyebabkan peningkatan *mutans streptococci* dan *S. sanguinis*

dan hubungan kedua spesies ini dengan gigi palsu semakin jelas dengan hampir tidak terdeteksinya kedua spesies ini pada lansia yang tidak memakai gigi palsu. Merokok juga telah terbukti mempengaruhi jumlah bakteri, dan merupakan faktor risiko yang signifikan untuk penyakit periodontal.

## Distribusi Mikroflora Oral

### *Bibir dan Palatum*

Bibir merupakan batas antara mikroflora kulit (*staphylococci*, *micrococci* dan batang Gram positif seperti *Corynebacterium* dan *Propionibacterium spp.*) dan di mulut (umumnya spesies Gram negatif dan beberapa organisme yang biasa ditemukan di permukaan kulit). Bibir umumnya dikolonisasi oleh Streptococci anaerob fakultatif. Jenis lain yang dapat ditemukan pada bibir adalah *Veillonella* dan *Neisseria*, *Streptococcus vestibularis*, anaerob berpigmen hitam, dan fusobakteria tetapi dalam jumlah yang sangat rendah (<1,0% dari total mikroflora). *Candida albicans* dapat mengkolonisasi mukosa bibir yang umumnya berawal dari sudut mulut ('angular cheilitis'). Terdapat pula spesies lain yang lebih jarang seperti berbagai jenis streptokokus terutama *S. mitis*, *S. oralis* dan *S. constellatus* (Tabel 4.1).

**Tabel 4.1.** Distribusi dan proporsi dari beberapa jenis mikroflora yang diketahui pada lingkungan oral

Spesies Bakteri	Saliva	Buccal	Dorsum Lidah	Plak Supraginggival
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1	6	1	7
<i>S. salivarius</i>	3	3	6	2
<i>S. oralis</i> / <i>S. mitis</i>	21	29	33	23
mutans streptococci	4	3	3	5
<i>Actinomyces naeslundii</i>	2	1	5	5
<i>A. odontolyticus</i>	2	1	7	13
<i>Haemophilus spp</i>	4	7	15	7
<i>Fusobacterium spp</i>	1	<1	<1	<1
Anaerob berpigmen hitam	<1	<1	1	+*

\*hanya terdeteksi pada beberapa kasus

Mikroflora dari palatum normal dapat menunjukkan variasi yang besar antar subjek. Perbedaan ini diduga merupakan akibat dari perbedaan teknik atau metode swab atau evaluasi mikroba yang dilakukan. Mayoritas bakteri pada lokasi ini adalah *streptococci* dan *actinomyces; veillonellae, haemophili* dan Gram negatif anaerob juga dapat ditemukan tetapi pada frekuensi yang rendah. *Candida* umumnya jarang ditemui dan hanya muncul pada keadaan patologis atau pada pemakaian gigi palsu.

### ***Buccal***

Kantong pipi atau area buccal umumnya dikolonisasi oleh genus *Streptococci* terutama anggota kelompok *S. mitis* dan *H. parainfluenzae*. Selain kedua spesies ini, *Simonsiella spp* juga dapat ditemukan dari sel-sel pipi manusia dan hewan. Anaerob obligat merupakan komunitas minor pada area ini meskipun spirochaeta dan organisme motil lainnya telah diamati dengan mikroskop. Keragaman genus bakteri pada area ini telah dikonfirmasi melalui teknik biologi molekuler yang menunjukkan adanya populasi berbagai spesies streptokokus pada sel bukal, serta *Granulicatella* dan *Gemella spp*. Anaerob obligat lebih jarang terdeteksi meskipun *Veillonella* dan *Prevotella spp* terkadang ditemukan.

Adapun beberapa spesies yang berkontribusi terhadap penyakit periodontal pada area ini antara lain *A. actinomycetemcomitans, P. gingivalis, F. nucleatum, P. intermedia, T. forsythia*. Sel-sel pada area buccal tampaknya menyediakan lingkungan mikro yang cocok dan perlindungan terhadap spesies-spesies ini. Koagregasi antar bakteri juga dapat berkontribusi terhadap penyebaran spesies patogenik seperti pada kasus *F. nucleatum* yang dapat membawa spesies non-invasif, seperti *S. cristatus*, ke dalam sel epitel mulut manusia melalui koagregasi antar bakteri. *Streptococci* adalah organisme yang paling umum ditemukan pada kompartemen intrasel pada sekitar 30% sel epitel bukal, diikuti oleh *Granulicatella adiacens* dan *Gemella haemolysans*. Studi-studi ini menyiratkan bahwa sel-sel mukosa mulut dapat berfungsi sebagai reservoir untuk patogen periodontal.

## **Lidah**

Bagian dorsum dari lidah menyediakan permukaan yang berigi dan berpapila yang mendukung terbentuknya komunitas mikroflora yang sangat beragam. Sekitar 20 spesies dapat ditemukan pada permukaan lidah pada sampel dari individu dewasa normal dengan *Streptococci* sebagai kelompok bakteri yang paling banyak (40% dari total mikroflora) yang umumnya didominasi oleh organisme salivarius dan mitis. Streptokokus anaerobik juga dapat ditemukan sementara *Rothia mucilagenosa* ditemukan hampir secara eksklusif di lidah. Kelompok utama lainnya dari bakteri adalah *Veillonella spp.* (16%), basilus Gram positif (16%) seperti *Actinomyces naeslundii* dan *A. odontolyticus*, dan *hemophili* (15%). Kedua jenis bakteri berpigmen (*Prevotella intermedia*, *P. melaninogenica*) dan anaerob non-pigmen dapat diisolasi dari lidah dan lidah dianggap sebagai reservoir potensial (bersama dengan tonsil) untuk beberapa organisme yang terlibat dalam penyakit periodontal. Organisme lain, termasuk *lactobacilli*, ragi, *fusobacteria*, *spirochaetes* dan bakteri motil lainnya, juga ditemukan dalam jumlah yang rendah (<1% dari total mikroflora) di lidah.

Bau mulut sangat berkaitan dengan mikroflora lidah. Hal ini umumnya disebabkan oleh populasi bakteri yang tinggi yang didominasi oleh anaerob Gram negatif (termasuk *Porphyromonas*, *Prevotella* dan *Fusobacterium spp.*). Melalui teknik analisis molekuler, populasi mikroflora yang lebih beragam umumnya ditemukan dengan beberapa spesies memiliki asosiasi yang kuat dengan halitosis seperti *Atopobium parvulum*, *Dialister spp.*, *Eubacterium sulci*, *Solobacterium moorei*, *Streptococcus*, dan beberapa spesies yang belum dapat dianalisa, TM7. Aspek kimiawi dari timbulnya bau belum sepenuhnya dipahami, tetapi diduga diakibatkan oleh produksi senyawa sulfur volatil oleh mikroflora residen.

## **Saliva**

Meskipun air liur mengandung hingga  $10^8$  mikroorganisme  $\text{ml}^{-1}$  namun saliva tidak dianggap memiliki mikroflora penduduk sendiri yang salah satu penyebabnya adalah aktivitas normal menelan yang menyebabkan bakteri

tidak dapat dipertahankan hanya dengan perkembangbiakan di saliva sendiri. Organisme yang ditemukan umumnya berasal dari bagian lain dari mulut terutama dari dorsum lidah yang terlarut akibat dari faktor mekanik dan kimia dari mulut (aliran saliva dan GCF, mengunyah, serta kebersihan mulut). Profil mikroba saliva (khususnya *mutans streptococci* dan / atau *lactobacilli*) telah digunakan sebagai indikator kerentanan suatu individu terhadap karies dan dapat dievaluasi dengan menggunakan kit yang tersedia secara komersial. Orang-orang yang memiliki jumlah bakteri kariogenik yang tinggi dianggap 'berisiko' dan merupakan target dari intervensi kebersihan mulut yang intensif, terapi antimikroba dan konseling diet.

### **Gigi**

Komunitas mikroba pada gigi umumnya berkaitan dengan pembentukan plak gigi dan komposisi dari mikroba ini cenderung bervariasi bergantung pada kondisi lingkungan setempat. Oleh karena itu, plak dideskripsikan berdasarkan dari tempat terbentuknya seperti plak pada permukaan halus, aproksimasi, fisura, atau plak celah gingiva, sedangkan istilah plak supragingiva dan subgingiva digunakan untuk menggambarkan sampel yang diambil di atas atau di bawah batas gusi. Karena gigi merupakan permukaan yang tidak terkikis, jumlah mikroorganisme tertinggi ditemukan di lokasi yang stagnan yang cenderung terlindungi dari cedera fisik dan dapat mengandung lebih dari 20 spesies bakteri. Plak gigi adalah contoh dari biofilm; Bakteri yang tumbuh di biofilm dapat menampilkan sifat baru, termasuk peningkatan toleransi terhadap agen antimikroba.

Basilus dan gram positif berfilamen (terutama spesies *Actinomyces*) adalah salah satu kelompok utama bakteri yang umum ditemukan pada plak. *Streptokokus mutans* dan anggota kelompok mitis dan *streptokokus anginosus* juga ditemukan dalam jumlah banyak pada gigi sedangkan *S. salivarius* merupakan komponen minor. Anaerob obligat dan spirochaeta ditemukan dalam jumlah tinggi terutama di celah gingiva. Evaluasi plak dengan menggunakan teknik FISH menunjukkan *streptococci* dan *Prevotella spp.* sebagai kelompok kecil multi-genera yang dapat membantu kelangsungan

hidup pathogen utama plak selama perkembangan biofilm awal. Fakta-fakta ini menunjukkan bahwa komposisi plak gigi berbeda secara kualitatif dan kuantitatif dari komunitas permukaan oral lainnya.

### **Faktor yang Mempengaruhi Sebaran Mikrobiota Oral**

Kolonisasi kavum oris bergantung pada kemampuan perlekatan dan kolonisasi dari spesies-spesies bakteri secara individual. Tiap kelompok bakteri cenderung memiliki preferensi terhadap lokasi-lokasi permukaan oral yang berbeda yang dikenal sebagai tropisme. Komposisi komunitas akhir ditentukan dari kemampuan bakteri lainnya yakni pertumbuhan koloni dan persaingan dengan spesies-spesies lain.

Sebagaimana dibahas dalam Bab 2, tingkat anaerobiosis (potensi redoks; Eh) dan ketersediaan nutrisi akan menentukan apakah sel-sel yang melekat dapat tumbuh di suatu situs. Situs dengan Eh terendah (dan jumlah anaerob obligat tertinggi) adalah yang terkait dengan area stagnan pada gigi. Juga, dalam biofilm seperti plak gigi, konsumsi oksigen oleh organisme aerob dan anaerob fakultatif dapat menciptakan lingkungan anoxic (kekurangan oksigen) yang akan memfasilitasi pertumbuhan anaerob obligat. Peningkatan proporsi bakteri asaccharolytic dan proteolitik pada plak subgingival selama berbagai penyakit periodontal adalah karena tersedianya nutrisi tambahan (protein, glikoprotein) oleh GCF. Kehadiran beberapa spesies lain dapat dikaitkan dengan penyediaan nutrisi oleh bakteri mulut lainnya dalam rantai makanan.

### ***Faktor Host dan Bakterial yang Berperan pada Adhesi/Perlekatan***

Secara normal, mikroorganisme oral tidak dapat menempel pada permukaan polos. Namun, permukaan seperti ini jarang ditemukan. Tingkat adhesi pertama melibatkan interaksi awal antara permukaan eksternal dari kedua mikroba dan substrat. Adhesi bakteri-host dipengaruhi oleh sifat-sifat dari medium pensuspensi (saliva). Selanjutnya, adhesi berkembang dan melibatkan interaksi molekuler spesifik antara molekul komplementer pada

permukaan mikroba dan host. Secara umum, istilah 'adhesin' digunakan untuk menggambarkan komponen mikroba yang berperan dalam adhesi sementara faktor yang pada host dikenal sebagai 'reseptor'. Mikroba mengekspresikan beberapa jenis adhesin sementara permukaan host dapat mengandung beberapa kelas reseptor. Beberapa bakteri juga mengekspresikan reseptor yang berinteraksi dengan adhesins pada jenis mikroba lainnya pada proses koagregasi atau koadhesi). Beberapa faktor host dan bakteri yang berperan dalam adhesi atau perlekatan diuraikan pada penjabaran di bawah.

### **1. Reseptor Host**

Membran sel epitel, terutama epitel bukal, memiliki asam sialat yang dapat berinteraksi dengan adhesin pada bakteri seperti *S. mitis*. Jika residu asam sialic terdegradasi, maka residu lain seperti residu galactosyl dapat terekspos yang dikenali oleh *Actinomyces spp.*, dan bakteri Gram negatif termasuk *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* dan *Eikenella corrodens*. Serat kolagen, yang merupakan komponen struktural utama dari jaringan ikat, juga dapat bertindak sebagai reseptor untuk streptokokus mutans tertentu (*S. cricetis*, *S. rattii*) dan *Porphyromonas gingivalis*, sementara domain spesifik untuk melekatnya streptococci atau spirochaetes dapat ditemukan pada fibronectin.

Pelikel dapat terbentuk pada semua permukaan mulut baik keras maupun lunak dan tidak identic satu dengan lainnya. Untuk membedakan perbedaan-perbedaan ini, istilah yang berbeda seringkali digunakan seperti pelikel enamel yang diperoleh atau pelikel sementum yang didapat, sedangkan pelikel yang terbentuk pada permukaan epitel disebut sebagai mantel lendir. Pelikel terbentuk segera setelah permukaan oral terkena air liur dan umumnya diperlukan waktu sekitar 90-120 menit guna terjadinya adsorpsi molekul yang efektif. Pelikel mengandung protein, lipid dan glikolipid dan sekali terbentuk, komposisi dan struktur pelikel akan berubah dan termodifikasi.

Dalam pelikel enamel, protein yang kaya akan prolin dan statherin meningkatkan adhesi *Actinomyces naeslundii*, beberapa strain *S. mutans* dan anaerob berpigmen hitam. Amilase, lisozim, albumin dan imunoglobulin,

serta beberapa komponen bakteri, termasuk glucosyltransferases (GTFs) dan glukon, juga telah terdeteksi pada pelikel. Enzim yang teradsorpsi dalam pelikel masih dapat berfungsi dan glukon yang dihasilkan dapat berikatan dengan molekul (protein pengikat glukon) pada mutans streptococci, sehingga meningkatkan kemampuan kolonisasi. Polimer yang disintesis oleh GTF yang teradsorpsi pada permukaan gigi memiliki struktur kimia yang berbeda dengan yang dihasilkan oleh bakteri yang hidup bebas.

## **2. Adhesin Bakterial**

Banyak adhesin bakteri merupakan residu lektin (protein pengikat karbohidrat) yang berikatan dengan reseptor karbohidrat di permukaan. Seringkali adhesins berhubungan dengan struktur permukaan yang disebut fibril atau fimbriae. Fibrils memiliki struktur yang pendek dan sempit sementara fimbriae memiliki struktur yang lebih lebar (3-14 nm) dan panjang yang bervariasi hingga 20 µm. Beberapa bakteri memiliki fibril dan fimbriae dan suatu strain dapat memiliki tipe fungsional yang berbeda dari setiap struktur. Sebagai contoh, *S. salivarius* memiliki mosaik fibrillar kompleks yang terdiri dari empat kelas fibril yang berbeda, masing-masing dengan panjang tertentu. *A. naeslundii* juga memiliki dua jenis fimbriae. Fimbriae tipe 1 memediasi pengikatan sel pada protein yang kaya proline yang teradsorpsi serta pada statherin dalam pelikel saliva pada enamel. Fimbriae tipe 2 berhubungan dengan lektin pengikat galaktosil yang memediasi perlekatan sel inang dan ke bakteri lain (koadesi atau koagregasi). Kehadiran fibril tidak terbatas pada bakteri oral Gram positif seperti pada kasus Strain *Prevotella spp.* yang memiliki fibril peritrichous. Morfologi, kepadatan dan panjang struktur tersebut dapat bervariasi secara nyata bahkan pada spesies yang sama.

Molekul adhesin yang berperan penting pada proses adhesi adalah antigen I / II famili dari polipeptida permukaan sel yang ditemukan pada kebanyakan streptokokus oral. Adhesin jenis ini merupakan polipeptida linier yang memiliki struktur kompleks multi-fungsi dengan beberapa situs pengikatan reseptor. Domain tertentu dalam peptida ini berikatan dengan glikoprotein saliva manusia (aglutinin), sel mikroba lain (koagregasi), dan kalsium. Area pada N-terminal secara eksklusif mengikat glikoprotein saliva

sementara separuh terminal-C mengandung urutan adhesi spesifik spesies yang mengikat hanya glikoprotein permukaan.

Adhesin bakteri lainnya adalah glucosyltransferases (GTFs) yang ditemukan pada permukaan beberapa streptokokus oral. Beberapa spesies menghasilkan lebih dari satu GTF dan dapat berinteraksi dengan reseptor dalam pelikel seperti dextrans dan glukosa yang teradsorpsi. Glukosa bereaksi dengan protein pengikat glukosa yang diekspresikan oleh streptokokus lainnya. Polisakarida disintesis oleh GTFs membantu mengkonsolidasikan perlekatan bakteri ke permukaan keras di mulut dan berkontribusi pada matriks biofilm plak. GTF juga dapat disekresikan dan telah ditemukan baik pada pelikel dan pada permukaan bakteri dari jenis yang berbeda di mana molekul ini mempertahankan fungsi biologisnya. Dengan demikian, beberapa spesies dapat menghasilkan polisakarida ekstraseluler (EPS) dalam plak menggunakan enzim pengganti dari organisme lain. Banyak bakteri Gram positif oral bermuatan negatif karena penetrasi dinding sel oleh lipoteichoic acid (LTA). Polimer anionik ini terdiri dari gula fosfat, seperti gliserol dan ribitol fosfat yang berinteraksi dengan protein reaktif golongan darah dalam pelikel. Produksi molekul seperti peptidoglikan, LTA, polisakarida, protein dan lipoprotein dipengaruhi oleh lingkungan pertumbuhan yang dapat menginduksi modifikasi pola ekspresi gen sebagai bentuk penyesuaian diri dengan kondisi lingkungan yang baru.

### **Fungsi dari Komunitas Klimaks: Kolonisasi Resisten**

Salah satu fungsi menguntungkan utama dari mikroflora residen adalah kemampuannya untuk mencegah kolonisasi oleh organisme eksogen yang seringkali bersifat patogen (resistensi kolonisasi). Contoh dari fenomena ini antara lain strain *S. salivarius* (strain TOVE) yang telah terbukti dapat menggantikan strain virulen *S. mutans* pada gigi. Strain lain dari *S. salivarius* menghasilkan inhibitor (disebut enocin atau salivaricin) yang dapat mencegah atau mengurangi kolonisasi oleh streptokokus grup A patogen Lancefield A (*S. pyogenes*) pada permukaan mukosa. Penggunaan probiotik oral dianggap mampu meningkatkan manfaat dari mikroflora

residen oral yang juga berdampak pada kesehatan lambung. Sifat-sifat dari beberapa strain streptokokus probiotik ini (mis. *S. salivarius* K12) mencakup penurunan regulasi respons proinflamasi terhadap bakteri residen oleh host.

Resistensi kolonisasi dapat terganggu oleh faktor-faktor yang membahayakan integritas pertahanan host atau mengganggu mikroflora residen. Faktor-faktor ini mencakup efek samping dari terapi sitotoksik atau penggunaan jangka panjang dari antibiotik spektrum luas. Fibronektin telah terbukti mencegah adhesi *Pseudomonas aeruginosa* pada sel epitel bukal dan kadar fibronektin pada orang dewasa yang sakit parah dan pada bayi cenderung lebih rendah dibandingkan orang dewasa sehat dan dapat menyebabkan tingkat kolonisasi yang lebih tinggi oleh basilus Gram negative.

**Tabel 4.2** Fungsi Resistensi Kolonisasi dari Mikroflora Oral

<b>Fungsi Resistensi Kolonisasi dari Mikroflora Oral</b>
Kompetisi adhesi reseptor
Kompetisi terhadap nutrisi esensial dan ko-faktor endogen
Modifikasi lingkungan mikro yang tidak sesuai dengan spesies eksogen
Produksi substansi inhibitor (bakteriosin, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , Bakteriofag, dll)

### **Metabolisme Mikrobiota Oral**

Persistensi mikroflora oral residen bergantung pada kemampuan organisme tersebut untuk mendapatkan nutrisi dan tumbuh di dalam mulut. Nutrisi terutama berasal dari metabolisme substrat endogen yang ada dalam saliva dan GCF. Komponen ini adalah nutrisi eksogen yang diberikan secara intermiten melalui diet dengan komponen yang paling signifikan adalah karbohidrat hasil fermentasi, pati dan kasein. Konsentrasi nutrisi akan mempengaruhi tingkat pertumbuhan dan fisiologi mikroflora, seperti halnya

perubahan pH yang dihasilkan dari metabolisme. Ekspresi gen mikroba akan bervariasi dengan perubahan kondisi lingkungan karena bakteri mampu mendeteksi perubahan lingkungan mereka melalui jalur transduksi sinyal dari komponen sensor histidin kinase dan pengatur respons. Sistem ini memungkinkan bakteri mendeteksi sinyal dan merespon perubahan lingkungan melalui aktivasi atau represi gen tertentu.

### ***Metabolisme Karbohidrat***

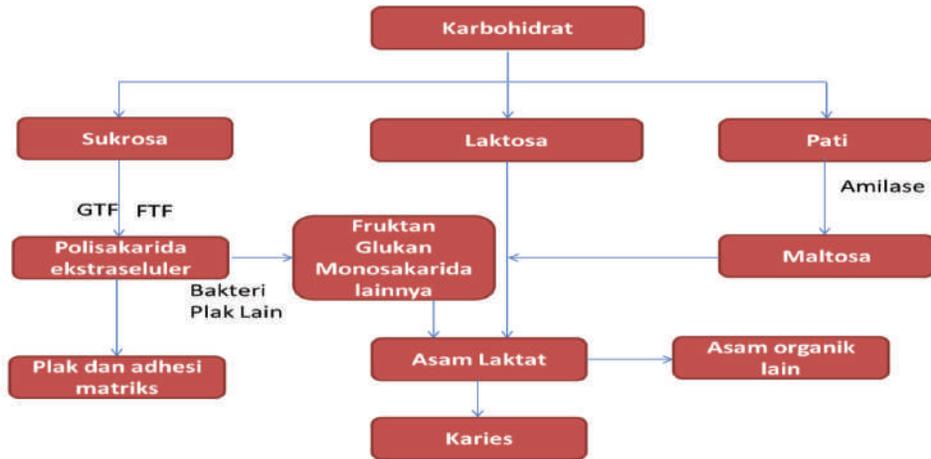
Karbohidrat merupakan substrat metabolik primer pada semua organisme termasuk bakteri. Metabolisme karbohidrat oleh mikroflora mulut berperan tidak hanya untuk menjaga higienitas oral namun juga pada proses patologis seperti pembentukan biofilm dan plak. Metabolisme karbohidrat secara sederhana diilustrasikan pada Gambar 4.3.

Secara umum, sukrosa (disakarida glukosa dan fruktosa) merupakan karbohidrat yang sering ditemukan pada makanan. Sukrosa yang tersisa pada mukosa oral dapat dimetabolisasi oleh mikroflora melalui beberapa jalur alternative seperti:

1. Dipecah oleh invertase bakteri ekstraseluler ( $\alpha$ -glukosidase) dan glukosa yang dihasilkan dan molekul fruktosa diambil langsung oleh bakteri.
2. Diangkut utuh sebagai disakarida atau disakarida fosfat, dan dihidrolisis dalam sel oleh invertase intraseluler atau hidrolase sukrosa fosfat.
3. Digunakan secara ekstrasel oleh glikosiltransferase. Glucosyltransferases (GTF) menghasilkan glukon larut maupun tidak larut (dengan pelepasan fruktosa) yang penting dalam pembentukan plak dan dalam konsolidasi perlekatan bakteri ke gigi. Fructosyltransferases (FTF) menghasilkan fructans (dan membebaskan glukosa), beberapa di antaranya dapat dimetabolisme oleh organisme plak lainnya.

Pati yang mengandung campuran amilosa dan amilopektin dapat dipecah menjadi gula penyusunnya oleh amilase saliva dan bakteri. Beberapa *streptococci* (*S. gordonii*, *S. mitis*) mampu mengikat amylase sehingga mengoptimalkan metabolisme karbohidrat organisme tersebut. *S.*

*mutans* memiliki spektrum enzim yang dapat memetabolisasi pati termasuk pullanase ekstraseluler sehingga menurunkan pullulan dan amilopektin serta amylase. Bakteri ini juga memiliki enzim endo-dextranase ekstraselular dan exo-dextranase intraseluler.



**Gambar 4.3.** Ilustrasi metabolisme karbohidrat oleh mikroflora oral

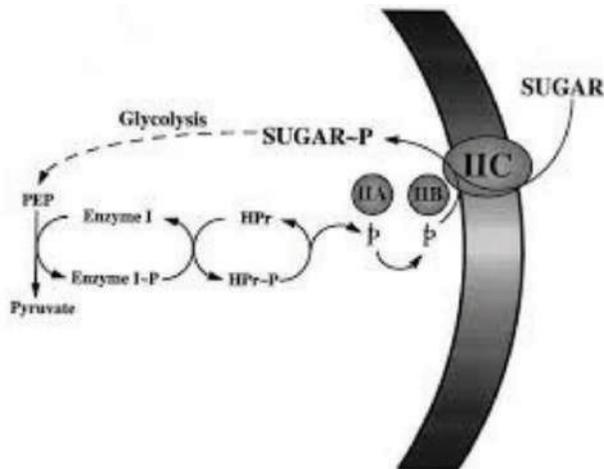
### ***Transport Gula dan Produksi Asam***

Karbohidrat ekstraseluler harus diangkut ke kompartemen intraseluler agar dapat digunakan untuk produksi biomassa atau sebagai sumber energi. Bakteri oral dapat mengangkut karbohidrat melalui tiga proses yang telah dikenal:

1. sistem transportasi phosphotropyruvate-mediated phosphotransferase (PEP-PTS)
2. sistem metabolisme gula majemuk (Msm)
3. glukosa permease

Sistem yang paling penting dalam proses ini adalah PEP-PTS, yang merupakan sistem transportasi gula afinitas tinggi untuk mono dan disakarida pada bakteri mulut acidogenic (*Streptococcus*, *Actinomyces*, *Lactobacillus*). PEP-PTS adalah sistem translokasi kelompok pembawa-mediasi yang

melibatkan transfer fosforil dari PEP melalui dua protein sitoplasma non-spesifik yakni HPr dan enzim I (E1), ke kompleks enzim spesifik karbohidrat yang terikat membran (EII), yang mengkatalisis transport dan fosforilasi gula yang masuk (Gambar 4.4). Kelompok fosfat E1~P, yang dihasilkan dari PEP, ditransfer ke HPr, membentuk HPr~P, dan kemudian ke kompleks EII.



**Gambar 4.4.** Mekanisme transport karbohidrat melalui sistem PEP-PTS

PEP-PTS bersifat konstitutif untuk beberapa gula, seperti glukosa, manosa dan sukrosa, tetapi harus diinduksi untuk pengangkutan laktosa dan gula alkohol seperti mannitol dan sorbitol. Komponen yang diinduksi adalah enzim yang merupakan komponen kompleks EII serta enzim tambahan yang diperlukan untuk mengkonversi substrat ke komponen jalur glikolitik. Aktivitas PEP-PTS dalam streptokokus oral dimodulasi oleh kondisi lingkungan yang mengoptimalkan penggunaan karbohidrat, pH netral dan tingkat pertumbuhan bakteri yang lambat. Sebaliknya, kompleks tersebut ditekan dalam kondisi kelebihan gula, pH rendah dan tingkat pertumbuhan tinggi. Umpan balik negative ini penting terutama pada bakteri-bakteri pada plak yang terus menerus terpapar pada kondisi pH rendah dan konsentrasi gula tinggi.

Banyak strain *S. mutans* memiliki sistem kedua untuk mengangkut gula ke dalam sel yakni metabolisme gula majemuk (Msm). Keberadaan

sistem ini disimpulkan sepenuhnya dari penemuan urutan homologi gen yang dikloning dari *S. mutans* dengan produk gen yang diketahui dari bakteri Gram negatif. Sistem Msm analog dengan sistem ikatan tergantung protein pada bakteri Gram negatif dan mampu mengangkut berbagai molekul gula umum termasuk sukrosa, serta melibiose, raffinose dan maltose. Namun, peranan pasti dari sistem ini dalam pathogenesis plak ebelum diketahui secara pasti, tetapi diasumsikan berperan dalam pengangkutan produk-produk degradasi polisakarida ekstraseluler.

Microflora oral residen juga dapat memperoleh karbohidrat dari katabolisme glikoprotein host yang ditemukan dalam air liur (seperti musin) dan di GCF (misalnya transferin). Bakteri menghasilkan berbagai glikosidase yang dapat menghilangkan gula secara berurutan dari rantai samping oligosakarida glikoprotein ini dan ini dapat diangkut oleh sistem transport seperti PEP-PTS. Umumnya, bakteri berinteraksi secara sinergis untuk sepenuhnya mendegradasi molekul-molekul ini karena antar spesies umumnya berinteraksi secara sinergistik dalam metabolisme. Namun, produksi asam dari glikoprotein ini cenderung lebih lambat dan dengan konsentrasi yang lebih rendah dibandingkan dengan gula eksogen sehingga tidak menyebabkan demineralisasi email yang signifikan.

Setelah gula telah diangkut ke dalam sel bakteri, gula dapat digunakan baik dalam jalur anabolik untuk menghasilkan biomassa atau katabolic yang memproduksi asam organik yang diekskresikan dan berperan dalam demineralisasi gigi. Gula yang memasuki jalur glikolisis diubah menjadi piruvat yang produksinya bergantung pada jenis mikroorganisme dan ketersediaan oksigen. Kebanyakan bakteri oral memetabolisme piruvat secara anaerobik menjadi asam organik yang terkadang dapat digunakan untuk mengidentifikasi genera tertentu. Sebagai contoh, *Streptococci* oral mengubah piruvat menjadi laktat yang dikatalisis oleh dehidrogenase laktat ketika gula berlebih, sementara format, asetat dan etanol adalah produk metabolisme oleh *mutans streptococci* dan *S. sanguinis* (tetapi bukan *S. salivarius*) di bawah batasan karbohidrat. Genus bakteri lainnya menghasilkan asetat, butirrat, propionat, dan format sebagai produk utama metabolisme.

Mekanisme ekskresi asam laktat telah dikarakterisasi dengan baik pada *S. mutans*. Laktat dan proton ditranslokasi ke membran sel sebagai asam laktat dalam proses elektroneutral yang diperantarai oleh pembawa elektron. Transport substrat fermentasi ke lingkungan intraseluler menyebabkan akumulasi laktat dan proton dipompa keluar dari sel oleh ATP sintase (F1F0-ATPase). Hal ini menghasilkan gradien pH transmembran, yang kemudian digunakan sebagai kekuatan pendorong untuk mengangkut laktat sebagai asam laktat keluar dari sel. Melalui proses ini, ATP-sintase hanya diperlukan untuk mempertahankan gradien pH jika proton memasuki sel dengan kebocoran atau ko-transport dengan substrat lain seperti asam amino. Dengan demikian, setelah proses ini dimulai tidak ada energi metabolik yang diperlukan dalam efluks laktat sehingga mengoptimalkan penggunaan ATP.

Spesies yang berbeda menghasilkan asam pada tingkat yang berbeda dan bervariasi dalam kemampuan untuk bertahan hidup dalam kondisi seperti itu. Umumnya, *mutans streptococci* menghasilkan asam pada tingkat tercepat sementara lactobacilli menghasilkan pH lingkungan terendah. Kedua kelompok juga bersifat aciduric dan dapat mentolerir kondisi keasaman yang dapat menghambat atau membunuh bakteri mulut lainnya. Variasi ditemukan dalam profil asam yang ditemukan dalam plak pada waktu dan kondisi yang berbeda. Asam asetat, succinic, propionic, valeric, caproic dan butyric ditemukan dalam sampel manusia setelah puasa semalam. Profil ini mencerminkan hetero-fermentasi dan katabolisme asam amino. Setelah terpapar pada sukrosa, konsentrasi asam volatil menurun sementara asam laktat menjadi produk fermentasi yang dominan dan kondisi ini cenderung mendorong terjadinya demineralisasi.

### ***Toleransi Asam***

Meskipun banyak bakteri sakcharolytic yang ditemukan di plak gigi dapat menghasilkan pH terminal rendah dari metabolisme gula, beberapa spesies dapat bertahan hidup pada kondisi seperti itu untuk periode yang lama. Salah satu ciri pembeda utama bakteri kariogenik seperti *mutans streptococci*

dan *lactobacilli* adalah kemampuan mereka untuk mentoleransi tekanan pH rendah. Keberadaan mikroba dalam lingkungan asam tergantung pada kemampuan sel untuk mempertahankan homeostasis pH intraseluler; suatu adaptasi yang dapat dicapai dengan cara:

1. Pemompaan aktif proton melalui protein transport membrane-ATP sintase ( $H^+ / ATPase$ )
2. Pemompaan/Efflux produk akhir yang bersifat asam.

Mekanisme ini memastikan homeostasis pH intraseluler yang tetap lebih tinggi dibandingkan dengan lingkungan eksternal selama produksi asam. Organisme yang toleran asam seperti *mutans streptococci* dan *lactobacilli* memiliki ekspresi dan tingkat aktivitas ATP synthase yang lebih tinggi dan pH optimum yang lebih rendah daripada spesies yang kurang toleran seperti *S. sanguinis* atau *A. naeslundii*. Streptococcus mutans mengalami perubahan spesifik dalam fisiologinya untuk bertahan hidup di lingkungan asam (Tabel 4.3) yang memberikan keunggulan kompetitif pada pH rendah dari organisme lain yang terkait dengan kesehatan enamel yang umumnya tidak memiliki respon ini seperti *S. sanguinis*. Spesies lain mengatasi tekanan pH lingkungan yang rendah melalui regulasi ekspresi gen-gen regulator yang terlibat dalam produksi substansi basa seperti peningkatan ekspresi gen urease oleh *S. salivarius*.

**Tabel 4.3.** Strategi adaptasi bakteri terhadap suasana asam. Dalam kasus ini dicontohkan *S. mutans*

Strategi Metabolik <i>S. mutans</i> pada pH Rendah
Peningkatan glikolisis
Penurunan permeabilitas membran terhadap proton dan glukosa
Penurunan beberapa komponen PEP-PTS
Peningkatan pemompaan proton melalui $H^+ / ATP$ synthase
Peningkatan kapasitas regulasi potensial membran
Shifting ke tipe metabolisme homo-fermentatif
Produksi protein respon stress

### ***Produksi Polisakarida***

Bakteri di mulut menjadi sasaran siklus berkelanjutan dari proses 'pesta dan kelaparan' sehubungan dengan diet karbohidrat. Sebagai akibatnya, mikroflora residen telah mengembangkan strategi untuk menyimpan karbohidrat ini selama paparan singkat mereka pada substrat. Strategi ini membantu untuk menghindari efek letal dari pembentukan intermediet glikolitik intraseluler yang berlebihan dan tidak perlu serta menyediakan sumber karbon dan energi saat suplai substrat menurun. Strategi yang paling umum adalah untuk menyimpan karbohidrat ini sebagai polisakarida intraseluler (IPS) dan banyak spesies streptokokus oral dapat mensintesis polimer yang menyerupai glikogen (1,4- $\alpha$ -glukan). Metabolisme IPS merupakan faktor virulensi bagi *S. mutans* karena mutan yang memiliki kecacatan metabolik pada jalur ini berasosiasi dengan karies yang lebih sedikit pada model binatang.

Banyak spesies bakteri mulut juga mampu mensintesis polisakarida ekstraseluler (EPS) dari karbohidrat terutama dari sukrosa. Polisakarida yang disintesis dapat bersifat larut atau tidak larut namun polisakarida larut cenderung bersifat lebih labil dan dapat dimetabolisme oleh bakteri lain sementara polisakarida tidak larut berkontribusi besar pada integritas struktural plak gigi (plak matriks) dan dapat mengkonsolidasikan perlekatan bakteri dalam plak. Sukrosa memiliki sifat unik sebagai substrat di bahwa ikatan antara glukosa dan fruktosa memiliki energi yang cukup untuk mendukung sintesis polisakarida. Polisakarida yang terbentuk adalah glukon atau fruktan yang dikatalisis oleh glukosiltransferase (GTFs) dan fruktosiltransferase (FTFs).

GTF dapat dibagi menjadi empat kelompok tergantung pada apakah mereka menghasilkan dekstran terlarut (enzim GTF-S mensintesis glukon  $\alpha$ , 1-6) atau glukon yang tidak larut (enzim GTF-I mensintesis terutama  $\alpha$ , 1-3 polimer) dan apakah enzim-enzim tersebut membutuhkan dekstran primer. *S. mutans* memiliki tiga GTF (dikodekan oleh gen *gtfB*, *gtfC* dan *gtfD*) yang mensintesis polimer glukon  $\alpha$ , 1-3- dan  $\alpha$ , 1-6-. Pada *S. mutans*, gen *gtfB* dan *gtfC* mengkode enzim yang menghasilkan glukon yang tidak larut dalam air yang terutama terdiri dari  $\alpha$ , 1-3. Produk gen ini berkontribusi pada adhesi

sel serta pembentukan dan struktur plak. Molekul tersebut juga penting dalam inisiasi karies pada permukaan gigi yang halus pada model binatang. Sebaliknya, gen *gtfD* mengkodekan enzim yang bergantung pada primer untuk pembentukan glukukan terutama dengan unit glukosa  $\alpha$ , 1-6 yang jauh lebih larut dalam air.

*Streptococcus mutans* memiliki FTF tunggal (diproduksi oleh gen *ftf*) yang mengkatalisis penggabungan komponen fruktosa dari molekul sukrosa menjadi polimer fruktan dengan struktur tipe inulin yang tersusun terutama dari subunit  $\beta$  fruktosa 2-1 yang terkait. Fructan tidak terlibat dalam adhesi, dan tidak muncul untuk jangka waktu lama dalam plak. Molekul bertindak lebih sebagai senyawa penyimpanan karbohidrat ekstraseluler dalam biofilm plak yang dipecah menjadi fruktosa oleh hidrolase fruktan yang dihasilkan oleh berbagai bakteri mulut.

Streptococci lain memiliki jumlah gen GTF yang berbeda-beda. Empat tipe GTF telah terdeteksi pada *S. sobrinus* termasuk GTF-I yang bergantung primer yang mensintesis glukukan dengan komposisi sebagian besar residu glukosa  $\alpha$ , 1-3. Terdapat dua produk gen yang menghasilkan polimer dengan campuran molekul glukosa  $\alpha$ , 1-3 dan  $\alpha$ , 1-6, serta GTF-S primer yang menghasilkan glukukan linear yang terdiri dari residu  $\alpha$ , 1-6. *S. salivarius* juga menghasilkan empat GTF, meskipun sifat mereka berbeda dengan yang dijelaskan untuk *S. sobrinus*. Sebaliknya, *S. gordonii* hanya memiliki satu GTF, meskipun hal ini dapat membentuk glukukan larut dan tidak larut bergantung pada kondisi lingkungan. produk *S. sanguinis* atau *S. oralis* masih belum diketahui secara pasti namun kemungkinan kedua spesies ini hanya mensintesis satu enzim. *Streptococcus salivarius* juga menghasilkan fructan yang berbeda dengan *S. mutans* yakni levan dengan karakteristik  $\beta$ , 2-6 linkage. FTF *S. salivarius* juga berbeda karena bersifat seluler dan tidak disekresikan.

### ***Metabolisme Nitrogen***

Selain kasein, hanya sedikit bukti yang menunjukkan penggunaan protein pada makanan oleh mikroflora mulut. Kasein sendiri dapat terintegrasi pada

plak gigi namun terdegradasi dengan mudah. *Streptococcus sanguinis* telah terbukti memiliki aktivitas endo dan exopeptidase (amino dan karboksi terminal) yang dapat memecah protein seperti kasein menjadi berbagai fragmen peptida. Aktivitas eksopeptidase terutama terkait sel dan diregulasi pada pH tinggi, sedangkan aktivitas endopeptidase bersifat ekstraseluler dan optimal pada pH netral. *Streptococcus sanguinis* dapat dengan cepat melepaskan arginin dari peptida C-terminal, mengubah arginin yang dilepas menjadi energi (dan karbamoil fosfat) melalui jalur arginine deiminase. Urea terdapat dalam konsentrasi yang relatif tinggi (200 mg / liter) dalam saliva oleh karena adanya aktivitas urease yang relative tinggi dari beberapa spesies oral (misalnya *A. naeslundii* dan *S. salivarius*). Pada pH asam, dekarboksilasi asam amino menghasilkan karbon dioksida dan amina, sedangkan pada pH tinggi, deaminasi menghasilkan asam amonia dan keto yang dapat diubah menjadi asam asetat, propionat, dan iso serta n-butirat. Sebagai contoh, beberapa patogen periodontal dapat mengubah histidin, glutamin atau arginin menjadi asetat dan butirat yang mungkin menjadi mekanisme penting dimana mikroorganisme oral melawan ekstrim pH yang disebabkan oleh katabolisme karbohidrat dan urea.

Asam amino esensial dapat diperoleh dari lingkungan atau disintesis oleh sel. Amonia dapat diubah menjadi sejumlah asam amino seperti alanine melalui oksidasi pyruvate yang digabungkan dengan ammonia. Reaksi transaminasi lebih lanjut dapat memberikan asam amino esensial lainnya. Reaksi Stickland dapat terjadi pada plak gigi yang melibatkan reduksi oksidasi gabungan dari pasangan asam amino yang cocok dan merupakan mekanisme di mana berbagai proses biokimia dapat diimbangi dalam plak.

Pengangkutan asam amino seperti glutamat dan aspartat dalam *S. mutans* terjadi melalui sistem transportasi aktif sedangkan asam amino rantai cabang (seperti leusin) diambil melalui ko-transporter dengan memanfaatkan gradient proton. Asam amino esensial juga dapat berasal dari metabolisme peptida baik di dalam atau di luar sel. Baik *S. mutans* dan *S. sanguinis* dapat mengangkut tri-peptida (dengan struktur X-proline-Y) yang didegradasi dalam lingkungan intraseluler oleh dipeptidyl peptidase sitoplasma serta oleh enzim yang memecah dipeptida X-proline. Proses ini

sangat menguntungkan bagi sel karena semua asam amino yang ada dalam peptida dipecah dengan biaya energi yang sama dengan pengangkutan satu asam amino.

Banyak mikroorganisme dari kantong periodontal bersifat asaccharolytic (yaitu tidak mendapatkan energi dari konversi gula menjadi produk fermentasi asam) tetapi proteolitik dan pertumbuhan bakteri ini bergantung pada kemampuan untuk memanfaatkan nutrisi yang disediakan oleh GCF. Selama peradangan, banyak nutrisi baru yang tersedia seperti hemoglobin, transferin, haemopexin, haptoglobin yang berasal dari host yang berpotensi meningkatkan populasi patogen periodontal yang sangat proteolitik seperti *Porphyromonas gingivalis*. Molekul-molekul ini dapat menjadi sumber peptida dan asam amino, serta haeme, yang merupakan kofaktor penting bagi anaerob berpigmen hitam. Meskipun *P. gingivalis* dapat secara langsung mengangkut dan menggunakan beberapa asam amino, namun bakteri ini cenderung mengambil peptida pendek guna menghemat energi sintesis. Protease utama yang diproduksi oleh *P. gingivalis* merupakan keluarga proteinase sistein dengan spesifisitas terhadap residu arginin dan lisin dan disebut Arg-gingipain (RgpA dan RgpB) dan Lysgingipain (Kgp). RgpA dan Kgp memiliki domain adhesin C-terminal yang dapat mengikat molekul host. Sebagai contoh, *P. gingivalis* secara eksklusif menggunakan haemoglobin yang diturunkan yang diperoleh melalui kompleks ekstraseluler proteinase-adhesin RgpA-Kgp mengikat dan menghidrolisis hemoglobin serta melepaskan haeme pada permukaan sel. Kgp juga telah terbukti berperan penting dalam pembentukan pigmen hitam yang terkait dengan koloni *P. gingivalis* pada agar darah dimana pigmentasi terbentuk karena pengendapan haeme sebagai dimer  $\mu$ -okso pada permukaan sel.

Selain memperoleh nutrisi penting dari GCF, banyak organisme subgingival juga mampu mendegradasi protein struktural dan glikoprotein yang berasal dari epitel. Produksi enzim seperti chondroitin sulphatase, hyaluronidase, dan collagenase berkontribusi pada kerusakan jaringan pada daerah ini. Arg-gingipain juga penting dalam virulensi organisme-organisme ini dan dapat menderegulasi serta menurunkan respon inflamasi host dengan mendegradasi molekul anti-inflamasi dan menyebabkan kerusakan

kolateral pada jaringan periodontal. PH optimum dari beberapa enzim ini adalah pH netral atau sedikit basa yang umum ditemukan pada kantong periodontal yang meradang.

Interaksi sinergis terjadi dalam pemecahan molekul host dan hubungan yang saling menguntungkan terjadi antara organisme dengan pola aktivitas enzim komplementer. Aktivitas endopeptidase *P. gingivalis* dapat memberikan peptida yang tepat dari katabolisme molekul host untuk pertumbuhan *F. nucleatum*. Demikian pula, *F. nucleatum* dapat mendukung pertumbuhan *P. gingivalis* di lingkungan beroksigen. Hal ini menjelaskan mengapa kedua spesies ini sering ditemukan bersama dalam kantong periodontal.

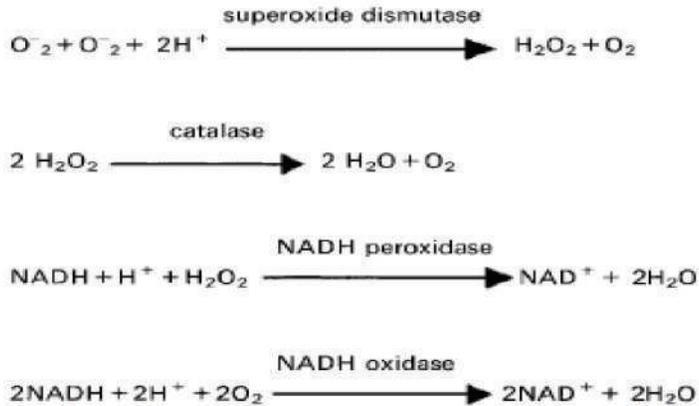
Secara kolektif, penjabaran ini menekankan pentingnya metabolisme nitrogen dalam ekologi mikroba oral. Host dan protease bakteri secara langsung dan tidak langsung terkait dengan kerusakan jaringan pada penyakit periodontal namun tidak begitu berdampak pada karies asam yang diproduksi dinetralisir oleh produksi basa oleh bakteri pada plak.

### ***Metabolisme Oksigen***

Mulut adalah lingkungan yang sangat aerobik namun sebagian besar bakteri bersifat anaerob fakultatif atau anaerobik terutama pada plak gigi. Kolonisasi awal cenderung lebih toleran terhadap efek toksik dari metabolisme oksigen terutama terhadap produk oksidatif seperti hidrogen peroksida dan hypothiocyanite. Kolonisasi berikutnya tergantung pada interaksi metabolik antar spesies dalam struktur biofilm plak untuk mengatasi oksigen dan radikal oksidatif.

Semua bakteri plak, termasuk anaerob obligat, mampu memetabolisme oksigen, meskipun pada tingkat yang berbeda. Bakteri aerob (seperti *Neisseria spp.*) dapat menggunakan rantai transpor elektron yang mengandung cytochrome untuk reduksi oksigen dan sintesis ATP gabungan. Sebaliknya, spesies penghasil asam laktat anaerob fakultatif memiliki oksidase NADH yang mengandung flavin dan peroksidase NADH; *Treponema denticola* (yang sangat anaerobik) memiliki sistem yang serupa yakni NADH oksidase dan

peroksidase NADH yang memungkinkan spesies ini memanfaatkan kadar oksigen rendah di lingkungan subgingival. Beberapa reaksi metabolisme oksigen diilustrasikan di bawah:



**Gambar 4.5.** Metabolisme oksigen oleh mikroflora oral

Meskipun oksigen itu sendiri tidak beracun namun produk metabolit oksigen seringkali bersifat sangat oksidatif dan toksik. Bakteri oral umumnya memiliki mekanisme pertahanan molekuler untuk mencegah atau mengurangi kerusakan oksidatif akibat produk ini. Mekanisme ini melibatkan produksi katalase, peroksidase, dan dismutase superoksida. Terdapat beragam kombinasi enzim-enzim tersebut yang ditemukan pada mikroflora oral. Sebagai contoh, *mutans streptococci* dan *Porphyromonas gingivalis* menghasilkan enzim superoksida dismutase, NADH peroksidase dan reduktase glutathione, sementara *P. gingivalis* memiliki superoksida dismutase, NADH oksidase dan NADH peroksidase. Aktivitas enzim-enzim ini meningkat ketika *P. gingivalis* terpapar oksigen. Pigmentasi warna hitam koloni *P. gingivalis* yang tumbuh pada agar darah juga dapat memberikan perlindungan terhadap kerusakan oksidatif melalui reaksi haeme dengan oksigen yang membentuk dimer yang terakumulasi pada permukaan *P. gingivalis*. Dimer agregat ini dapat bersifat antioksidan, membentuk penghalang fisik bagi oksigen, serta bertindak sebagai sistem penyangga untuk mengontrol kadar hidrogen peroksida yang didukung dengan aktivitas katalase.

### **Oral Malodour (Halitosis)**

Malodour oral adalah kondisi yang relatif umum pada populasi individu dewasa dan berhubungan dengan metabolisme bakteri lidah. Individu dengan tingkat bau yang tinggi umumnya memiliki total bakteri yang lebih tinggi pada lidah dengan dominansi anaerob Gram negatif seperti *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium* dan *Treponema spp.* Produksi bau juga sangat terkait dengan aktivitas proteolitik yang tinggi dan produksi senyawa sulfur volatil. Senyawa sulfur yang dominan adalah hidrogen sulfida [H<sub>2</sub>S] dan metil mercaptan [CH<sub>3</sub>SH] dengan konsentrasi dimetil sulfide [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S] dan dimetil disulfida [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>] yang lebih rendah. Hidrogen sulfida melalui katalisis reaksi oleh L-cysteine dehydrosulphatase pada L-cysteine sementara metil mercaptan (methanethiol) dihasilkan oleh oksidasi L-methionine. *Fusobacterium spp.* dan *Parvimonas micra* mampu membentuk konsentrasi hidrogen sulfida yang tinggi dari glutathione (tripeptida: L-δ-glutamyl-Lcysteinylglycine) yang umum ditemukan pada sel-sel jaringan dan tersedia pada kantong periodontal. Keterkaitan mikroba pada halitosis terlihat pada fakta bahwa perawatan penyakit periodontal biasanya mengurangi halitosis.

### **Metabolisme dan Inhibitor**

Agen antimikroba digunakan secara luas dalam pasta gigi dan obat kumur untuk membantu mencegah pembentukan plak gigi. Meskipun agen tersebut seringkali memiliki aktivitas antimikroba spectrum luas, konsentrasi pada mulut seringkali hanya berada pada level sub-letal dan dapat mengganggu metabolisme karbohidrat dan nitrogen. Sebagai contoh, chlorhexidine dapat mengganggu aktivitas transportasi gula oleh PEP-PTS dan dengan demikian sangat mengurangi glikolisis serta menghambat ATP-sintase dan mempengaruhi pemeliharaan gradien ion dalam streptokokus. Chlorhexidine juga dapat mengganggu metabolisme nitrogen dengan menghambat argingipain *P. gingivalis* dan serapan arginin oleh *S. sanguinis*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Human Microbiome Project Consortium. 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*; 486: 207-214. doi:10.1038/nature11234.
- Kim JJ, Kim CJ, and Camargo PM. 2013. Salivary biomarkers in the diagnosis of periodontal diseases. *J. Calif. Dent. Assoc.*41(2): 119–124.
- Li L, Redding S, Dongari-Bagtzoglou A 2007 *Candida glabrata*: an emerging oral opportunistic pathogen. *J Dent Res* 86:204-215.
- Macuch PJ, Tanner AC 2000 *Campylobacter* species in health, gingivitis and periodontitis. *J Dent Res* 79:785-792.
- Mahon CR, Lehman DC, Manuseinis G. 2010. *Textbook of diagnostic microbiology*. 4th ed. Philadelphia, USA: Saunders.
- Mark Welch JL, Utter DR, Rossetti BJ, Mark Welch DB, Eren AM, and Borisy GG. 2014. Dynamics of tongue microbial communities with single-nucleotide resolution using oligotyping. *Front. Microbiol.* 5: 568. doi:10.3389/fmicb.2014.00568.
- Marsh PD, Martin MV, Lewis MA, and Williams D. 2009. *Oral Microbiology E-Book*. 5th ed. UK: Churchill Livingstone Inc, Elsevier health sciences.
- Marsh PD. 2003. Are dental diseases examples of ecological catastrophes?. *Microbiol*; 149:279-294.
- Marsh, P. and Martin, M. (2010). *Oral microbiology*. Edinburgh: Elsevier.
- Nadell CD, Xavier JB, and Foster KR. 2009. The sociobiology of biofilms. *FEMS Microbiol. Rev.* 33(1): 206–224. doi:10.1111/j.1574-6976.2008.00150.x.
- Nasidze I, Li J, Quinque D, Tang K, and Stoneking M. 2009. Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Res.* 19(4): 636–643. doi:10.1101/gr.084616.108.
- Nelson-Filho P, Borba IG, Mesquita KS, Silva RA, Queiroz AM, and Silva LA. 2013. Dynamics of microbial colonization of the oral cavity in newborns. *Braz. Dent. J.* 24(4): 415–419. doi:10.1590/0103-6440201302266.
- Park OJ, Yi H, Jeon JH, Kang SS, Koo KT, Kum KY, et al. 2015. Pyrosequencing analysis of subgingival microbiota in distinct periodontal conditions.

- J. Dent. Res. 94(7): 921–927. doi:10.1177/0022034515583531.
- Patil S, Rao RS, Amrutha N, Sanketh DS. 2013. Oral Microbial Flora in Human Health. *World J Dent*; 4(4): 262-266
- Prince AL, Antony KM, Ma J, and Aagaard KM. 2014. The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin. Reprod. Med.* 32(1): 14–22. doi:10.1055/s-0033-1361818.
- Sakamoto M, Umeda M, Benno Y 2005 Molecular analysis of human oral microbiota. *J Periodont Res* 40:277-285.
- Tanner ACR, Izard J 2006 *Tannerella forsythia*, a periodontal pathogen entering the genomic era. *Periodontology* 2000 42:88-113.
- Wade W 2004 Non-culturable bacteria in complex commensal populations. *Adv Appl Microbiol* 54:93-106.
- Williams DW, Lewis MA 2000 Isolation and identification of *Candida* from the oral cavity. *Oral Dis* 6:3-11.

# BAB V

## PLAK GIGI

Plak gigi adalah istilah umum untuk kompleks komunitas mikroba yang berkembang di permukaan gigi dan tertanam dalam matriks polimer yang dihasilkan oleh bakteri dan saliva. Plak yang menjadi kalsifikasi disebut sebagai calculus atau tartar. Kehadiran plak di mulut dapat dengan mudah ditunjukkan dengan menggunakan larutan seperti eritrosin (Gambar 5.1). Mayoritas plak ditemukan terkait dengan daerah yang terlindungi dan stagnan pada permukaan gigi seperti fisura, daerah aproksimasi antara gigi, dan celah gingiva. Plak ditemukan secara alami pada permukaan gigi dan merupakan bagian dari pertahanan pejamu namun tidak termasuk spesies eksogen yang mengkoloninya (dan seringkali patogen) (resistensi kolonisasi). Terkadang plak dapat terakumulasi di luar tingkat yang kompatibel dengan kesehatan mulut dan menyebabkan pergeseran dalam komposisi mikroflora dan mempengaruhi status kesehatan oral.



**Gambar 5.1** (A) Plak dental yang terlihat setelah penggunaan eritrosin yang umumnya terbentuk pada area stagnan pada gigi. (B) plak dental pada permukaan oklusal yang terbentuk terutama pada area ceruk

## Biofilm Mikrobial

Istilah 'biofilm' digunakan untuk menggambarkan komunitas mikroorganisme yang melekat pada permukaan; mikroba biasanya tersusun secara spasial di dalam struktur tiga dimensi dan diapit oleh matriks materi ekstraseluler ('glikokaliks') yang berasal baik dari sel itu sendiri maupun dari lingkungannya. Mikroba yang tumbuh sebagai biofilm memiliki sifat yang unik dan beberapa di antaranya memiliki dampak klinis yang signifikan (Tabel 5.1). Sebagai contoh, biofilm dapat hingga 1000 kali lebih toleran terhadap agen antimikroba dibandingkan organisme yang sama yang tumbuh di lingkungan cair dan komunitas spesies yang berinteraksi dapat lebih patogen daripada kultur murni dari mikroorganisme penyusun.

**Tabel 5.1** Sifat umum biofilm dan keterkaitannya dengan plak dental

Sifat Biofilm	Contoh pada Plak Dental
Arsitektur terbuka	Adanya saluran dan ruang kosong pada plak yang dapat dikolonisasi
Perlindungan dari pertahanan host, kekeringan, serta perubahan lingkungan lainnya	Produksi polimer ekstraseluler oleh organisme yang membentuk matriks fungsional serta mencegah fagositosis
Peningkatan toleransi pada agen anti-mikroba	Penurunan sensitivitas pada chlorhexidin dan antibiotik serta memungkinkan terjadinya transfer gen
Netralisasi inhibitor	Produksi $\beta$ -laktamase oleh beberapa spesies bakteri melindungi spesies lainnya yang sensitif
Eksresi gen baru	Sintesis protein baru pada proses perlekatan dan upregulasi gtfBC pada proses maturasi plak
Respon gen yang terkoordinasi	Produksi molekul signaling antar sel (CSP, AI-2)
Heterogenitas lingkungan spasial	Adanya gradien $O_2$ dan pH serta koadhensi antar bakteri
Perluasan rentang habitat	Memungkinkan tumbuhnya anaerob obligat pada lingkungan aerob
Peningkatan efisiensi metabolisme	Kemampuan memetabolisme molekul host (mucin) oleh beberapa jenis bakteri dengan keterkaitan metabolik pada rantai makanan
Peningkatan virulensi	Sinergisme patogenik pada abses dan penyakit periodontal

Awalnya, biofilm dianggap sebagai suatu koloni padat dan akumulasi sel terkompresi serta bertanggung jawab terhadap banyak sifat baru dari biofilm. Biofilm yang berkembang di lingkungan rendah nutrisi, terutama

yang berasal dari habitat akuatik, memiliki struktur yang lebih terbuka daripada yang telah diprediksi sebelumnya dari penelitian sebelumnya menggunakan mikroskop elektron. Saluran telah diamati dalam lingkungan biofilm bakteri yang memungkinkan faktor pertumbuhan potensial seperti nutrisi dan oksigen untuk terdistribusi lebih luas dari yang diperkirakan sebelumnya. Selain itu, penggunaan mikro-elektroda dan probe kimia telah menunjukkan bahwa gradien yang cukup besar dari faktor kunci (pH, potensi redoks, dll.) dapat terbentuk pada jarak yang relatif dalam biofilm. Hal ini menghasilkan heterogenitas spasial dan temporal dalam biofilm yang memungkinkan bakteri yang cepat beradaptasi untuk bertahan hidup di lingkungan yang tampaknya tidak bersahabat atau tidak sesuai (Tabel 5.1).

Lingkungan biofilm dapat mempengaruhi sifat-sifat suatu organisme dengan beberapa cara. Pertama, keterikatan sel ke permukaan dapat menyebabkan efek langsung dengan memicu 'sensor' pada permukaan sel, dan secara khusus menginduksi ekspresi gen subset. Bakteri dapat merasakan lingkungan mereka melalui jalur transduksi sinyal melalui dua komponen yang terikat-membran yang terdiri dari sensor histidin kinase dan pengatur respons. *Pseudomonas aeruginosa* adalah bakteri lingkungan yang juga dapat bertindak sebagai patogen oportunistik, misalnya, pada cystic fibrosis. Keterikatan mengarah pada peningkatan regulasi gen (algC dan algG) yang terlibat dalam sintesis polisakarida eksogen (alginat) dalam waktu 15 menit dari kontak awal sel dengan permukaan. Kedua, lingkungan pertumbuhan dalam biofilm dapat berbeda secara signifikan sehubungan dengan faktor kunci (pH, oksigen dan konsentrasi nutrisi) dibandingkan dengan kultur planktonik. Sekali lagi, hal ini dapat mengakibatkan perubahan ekspresi gen yang mengarah pada perubahan fenotipe, tetapi sebagai efek tidak langsung dari pertumbuhan dalam biofilm. Demikian juga, organisme dalam biofilm akan tumbuh lebih lambat, karena keterbatasan nutrisi tertentu atau pH yang tidak menguntungkan, dan hal ini juga akan mempengaruhi sifat-sifat sel.

Bakteri biofilm secara fenotip berbeda dari organisme planktonic dan aspek terpenting dari hal ini adalah peningkatan toleransi sel biofilm terhadap agen antimikroba. Contoh ekstrem adalah temuan bahwa *P.*

*aeruginosa* yang tumbuh pada materi kateter urin adalah antara 500-1000 kali lebih toleran terhadap antibiotik tobramycin dibandingkan sel yang sama dalam kultur cairan (plankton). Secara konvensional, kepekaan bakteri terhadap agen antimikroba ditentukan pada sel yang ditumbuhkan dalam kultur cair dengan pengukuran konsentrasi hambat minimum (MIC) atau konsentrasi bakteriosida minimum (MBC) terhadap agen antimikroba yang relevan. Mengingat penurunan kepekaan suatu organisme pada permukaan terhadap agen antimikroba, telah dinyatakan bahwa akan lebih tepat untuk menentukan 'konsentrasi biofilm inhibitory (BIC)' dan 'konsentrasi biofilm killing (BKC)' atau 'konsentrasi biofilm eradikasi. BEC)'. Namun, hingga saat ini, istilah-istilah ini belum diterima secara luas dan belum ada metode yang secara umum disepakati di mana konsentrasi-konsentrasi ini dapat ditentukan.

Mikroorganisme dapat menjadi resisten terhadap antibiotik karena mutasi, keberadaan pompa efluks obat dan produksi enzim penetral. Tetapi, organisme yang peka secara alami dapat menjadi 'resisten' ketika tumbuh di permukaan dalam biofilm. Mekanisme di balik meningkatnya toleransi biofilm terhadap agen antimikroba masih belum sepenuhnya dipahami namun sejumlah teori telah diusulkan. Dampak dari biofilm dapat bervariasi sesuai dengan (a) usia, struktur dan lokasi biofilm, dan (b) sifat kimia dari agen. Struktur biofilm dapat membatasi penetrasi agen antimikroba; misalnya, antibiotik bermuatan positif seperti aminoglikosida akan berikatan dengan polimer bermuatan negatif yang hadir sebagai bagian dari matriks ekstraseluler (teori reaksi difusi). Molekul obat juga dapat mengikat dan menghambat organisme di permukaan biofilm namun tidak mempengaruhi sel di dalam biofilm yang relatif tidak terpengaruh.

Sebagaimana dinyatakan sebelumnya, mikroba yang tumbuh sebagai biofilm menampilkan fenotipe baru dan salah satu konsekuensi yang mungkin dari hal ini adalah pengurangan kepekaan terhadap agen antimikroba. Target obat dapat dimodifikasi atau tidak diekspresikan selama pertumbuhan di permukaan atau organisme dapat menggunakan strategi biokimia alternatif sehingga mengurangi dampak potensial dari agen aktif. Sel juga tumbuh jauh lebih lambat dalam biofilm matur sehingga jauh

lebih rentan terhadap antimikroba daripada sel yang tumbuh lebih cepat. Lingkungan di kedalaman biofilm juga mungkin tidak menguntungkan bagi mekanisme kerja dari beberapa agen antimikroba. Dalam biofilm multi-spesies, patogen yang rentan dapat menjadi resisten bila tumbuh di dekat organisme yang resisten. Mikroorganisme non-patogenik juga diketahui menghasilkan enzim penetralisir yang dapat menurunkan konsentrasi obat. Hal ini kadang-kadang disebut sebagai 'patogenisitas tidak langsung'. Selain itu, biofilm menyediakan kondisi ideal untuk transfer gen resistensi, misalnya via plasmid di antara sel-sel yang berdekatan (transfer gen horizontal).

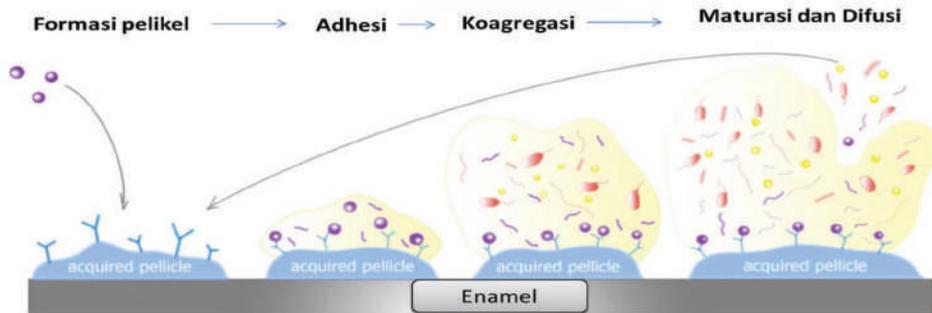
### **Biofilm pada Mulut**

Plak gigi mungkin adalah biofilm pertama yang dipelajari dalam hal komposisi mikrobanya atau kepekaannya terhadap agen antimikroba. Plak gigi adalah salah satu biofilm yang paling banyak dipelajari dan menampilkan semua fitur karakteristik dari biofilm yang khas (Tabel 5.1). Dibandingkan dengan habitat lain, plak gigi relatif mudah untuk disampling dan bahkan dapat tumbuh pada permukaan yang dapat dilepas yang memudahkan penelitian dan evaluasi terhadap struktur ini. Sebagian besar mikroorganisme kunci dapat diidentifikasi sementara aspek fenotipe mikroba tersebut (adhesin, potensi metabolik, interaksi sel-sel) terwarna dan dapat dievaluasi dengan baik. Biofilm ekstensif juga berkembang pada gigi palsu dan lidah. Pada permukaan mukosa lainnya, bakteri menempel pada sel epitel dan dapat mengembangkan fenotip yang terkait permukaan tetapi biofilm 3-dimensi yang luas biasanya tidak berkembang. Biofilm lain yang berhubungan dengan dentisme berkembang pada tubing yang digunakan dalam sistem penyediaan air unit gigi (DUWS).

### **Mekanisme Pembentukan Plak Gigi**

Perkembangan biofilm seperti plak gigi dapat dibagi secara acak menjadi beberapa tahap. Ketika suatu bakteri mendekati suatu permukaan, sejumlah interaksi spesifik dan non-spesifik akan terjadi antara substratum dan sel yang akan menentukan apakah perlekatan dan kolonisasi akan terjadi.

Tahapan yang berbeda dalam pembentukan plak diringkas dalam sub bab ini, dan ditunjukkan secara skematik pada Gambar 5.1. Namun, harus diingat bahwa pembentukan biofilm adalah proses yang dinamis dan fase-fase ini dibedakan hanya didasarkan atas arbitrer dan biofilm mikroba seperti plak akan mengalami reorganisasi terus menerus.



**Gambar 5.1** Proses skematik formasi plak gigi yang diinisiasi oleh pelikel

### 1. Pembentukan Pelikel

Bakteri jarang bersentuhan dengan enamel bersih. Segera setelah permukaan gigi dibersihkan, protein saliva dan glikoprotein teradsorpsi membentuk film pengkondisi permukaan yang disebut pelikel enamel yang diperoleh. Konstituen utama pelikel adalah glikoprotein saliva, fosfoprotein dan lipid, termasuk statherin, amilase, proline-rich peptides (PRPs) dan komponen pertahanan pejamu (Bab 2 dan 4). Komponen bakteri seperti glukosiltransferase (GTFs) dan glukon juga telah terdeteksi pada pelikel, dan memainkan peran penting dalam keterikatan. Tergantung pada lokasi, pelikel juga dapat mengandung komponen dari cairan crevicular gingiva/*Gingival Crevicular Fluid* (GCF).

Pembentukan pelikel dimulai dalam beberapa detik dari permukaan bersih yang terkena lingkungan mulut. Keseimbangan antara adsorpsi dan desorpsi molekul saliva terjadi setelah 90-120 menit. Ketebalan pelikel dipengaruhi oleh gaya geser di lokasi formasi. Setelah 2 jam, pelikel pada permukaan lingual adalah 20–80 nm tebal sedangkan pelikel bukal dapat

mencapai kedalaman 200–700 nm. Bergantung pada lokasi, peningkatan kedalaman lebih lanjut dapat terjadi dari waktu ke waktu. Pelikel memiliki lapisan basal padat elektron yang ditutupi oleh permukaan globular yang lebih longgar. Ketika molekul saliva mengikat permukaan gigi, mereka dapat mengalami perubahan konformasi. Hal ini dapat menyebabkan paparan reseptor baru untuk perlekatan bakteri (cryptitopes; lihat nanti) atau, dalam kasus glukosiltransferase, suatu aktivitas yang berubah menghasilkan sintesis glukan dengan struktur yang dimodifikasi. Komposisi molekuler dan sifat fisikokimia pelikel sangat penting dalam menentukan pola kolonisasi mikroba.

## 2. Transport Mikro-organisme dan Perlekatan Reversible

Mikroorganisme umumnya diangkut secara pasif ke permukaan gigi oleh aliran air liur; beberapa spesies bakteri mulut bersifat motil terutama yang memiliki habitat di subgingiva. Ketika sel mendekati permukaan berlapis pelikel, interaksi fisikokimia yang relatif lemah dihasilkan. Mikroorganisme cenderung bermuatan negatif karena muatan molekul-molekul pada permukaan sel, sementara banyak protein pelikel juga memiliki muatan negative netto. Partikel dalam suspensi berair dan permukaan yang bersentuhan dengan larutan berair dapat memperoleh muatan karena adanya adsorpsi ion dari larutan atau ionisasi kelompok tertentu yang melekat pada partikel atau permukaan.

Muatan pada permukaan dalam larutan selalu diimbangi dengan jumlah counter ion yang setara dan ukuran lapisan listrik ganda ini berbanding terbalik dengan kekuatan ionik lingkungan. Ketika partikel mendekati permukaan, partikel tersebut mengalami daya tarik van der Waals yang lemah yang disebabkan oleh dipol yang berfluktuasi dalam molekul dari dua permukaan yang mendekat. Ketertarikan ini meningkat ketika partikel bergerak lebih dekat ke substratum. Gaya tolak dijumpai jika permukaan terus mendekati satu sama lain, karena tumpang tindih lapisan ganda listrik. Sifat reversibel dari interaksi awal ini menunjukkan bahwa kekuatan interaksi minimum primer biasanya tidak dicapai sementara kekuatan ionik yang tinggi dari saliva meningkatkan kemungkinan bahwa bakteri mulut dapat dipertahankan di dekat permukaan oleh area minimum

daya tarik sekunder (misalnya sekitar 10-20 nm dari permukaan).

3. Kolonisasi oleh mikroba pioneer dan perlekatan ireversibel (interaksi adhesin-reseptor)

Dalam waktu singkat, interaksi fisikokimia yang lemah dapat menjadi ireversibel karena keterlibatan spesifik adhesins pada permukaan sel mikroba sehingga interaksi dengan reseptor komplementer di pelikel yang diperoleh. Agar hal ini terjadi, lapisan air harus dikeluarkan dari ruang diantara permukaan yang berinteraksi. Peran utama sel hidrofobik dan komponen permukaan sel hidrofobik adalah efek dehidrasi pada film air memungkinkan permukaan menjadi lebih dekat sehingga interaksi jarak dekat dapat terjadi. Hubungan langsung antara derajat hidrofobik permukaan sel dan adhesi bakteri mulut pada permukaan saliva yang berlapis sering ditemui baik pada keadaan normal maupun patologis.

Terlepas dari jenis permukaan gigi (enamel atau sementum), kolonisasi awal merupakan komponen yang terbesar dan terseleksi pada mikroflora mulut. Dalam beberapa menit, bakteri coccial muncul pada permukaan terutama *streptococci* kelompok *mitis-streptokokus* (misalnya *S. sanguinis*, *S. oralis* dan *S. mitis* biovar 1). *Streptococcus sanguinis* dan *S. oralis* menghasilkan protease IgA1 yang dapat membantu organisme ini bertahan hidup dan mengatasi elemen kunci pertahanan pejamu selama tahap awal pembentukan plak. *Actinomyces spp.* juga umumnya diisolasi setelah 2 jam seperti *Haemophilus spp.* dan *Neisseria spp.*, sementara spesies anaerob jarang terdeteksi pada tahap ini dan biasanya dalam jumlah yang rendah. Beberapa agregat campuran sel juga dapat terbentuk dan menempel.

Setelah melekat, populasi perintis ini mulai tumbuh dan membentuk mikrokoloni sehingga organisme koloni awal menjadi tertanam dalam mucin ekstraseluler bakteri dan polisakarida bersama dengan lapisan tambahan protein saliva yang teradsorpsi dan glikoprotein. Koloni streptokokus awal (*mitis-kelompok streptococci*) memiliki berbagai aktivitas glikosidase yang memungkinkan bakteri ini berinteraksi dan menggunakan glikoprotein saliva sebagai substrat. Tingkat proliferasi tercepat terjadi selama tahap awal pembentukan plak. Waktu penggandaan dari kultur murni *S. mutans*

dan *A. naeslundii* masing-masing 1,4 jam dan 2,7 jam pada dalam penelitian hewan.

**Tabel 5.2** Beberapa jenis bakteri dengan molekul adhesin serta reseptor yang terkait

Jenis Bakteri	Adhesin	Reseptor
Streptococcus spp.	antigen 1/11	Aglutinin saliva
Streptococcus spp.	LTA	Glikoprotein golongan darah
Mutans streptococci	glucan binding protein	glucan
Streptococcus parasanguinis	35 kDa lipoprotein	fibrin, pellicle
Actinomyces naeslundii	type 1 fimbriae	Protein kaya prolin
Porphyromonas gingivalis	150 kDa protein	fibrinogen
Prevotella loescheii	70 kDa lectin	galactose
Fusobacterium nucleatum	42 kDa protein	coaggregation with Porphyromonas gingivalis

Keterikatan sel yang irreversibel ke gigi melibatkan interaksi jarak dekat dan stereokimia spesifik antara komponen pada permukaan sel mikroba (adhesins) dan reseptor komplementer pada pelikel. Interaksi spesifik ini berkontribusi pada asosiasi yang sering diamati (tropisme; bab. 4) dari organisme tertentu dengan permukaan atau habitat tertentu. Beberapa contoh interaksi molekuler ini telah dikarakterisasi, dan beberapa dicantumkan dalam Tabel 5.2. Sebagai contoh, adhesins pada *S. gordonii* dapat berikatan dengan  $\alpha$ -amilase, sementara *A. naeslundii* dan *F. nucleatum* berinteraksi dengan statherin. *Streptococcus mutans* (tetapi bukan *S. sobrinus*), *P. gingivalis*, *P. loescheii* dan *P. melaninogenica* melekat secara istimewa pada hidroksiapatit yang dilapisi oleh PRPs meskipun area

yang berbeda dari molekul ini berinteraksi secara berbeda pada organisme tertentu. Kolonisasi oleh *S. sobrinus* lebih bergantung pada mekanisme mediasi sukrosa, termasuk interaksi glukosa dengan reseptor seperti protein pengikat glukosa. Beberapa mekanisme adhesi melibatkan protein bakteri seperti lektin yang berinteraksi dengan karbohidrat atau oligosakarida pada glikoprotein teradsorpsi di permukaan gigi. Dengan demikian, *S. sanguinis* dapat berikatan dengan residu asam sialic terminal dalam glikoprotein saliva yang teradsorpsi sedangkan *S. oralis* mengekspresikan baik lektin yang mengikat-galaktosa atau lektin yang berinteraksi dengan struktur trisakarida yang mengandung asam sialat, galaktosa dan N-asetilgalaktosamin.

*Actinomyces spp.* memiliki dua jenis fimbriae yang berbeda secara antigenik dan fungsional: fimbriae tipe 1 memediasi perlekatan bakteri terhadap PRPs dan statherin (interaksi protein-protein), sedangkan fimbriae tipe 2 berhubungan dengan mekanisme sensitif laktosa (aktivitas seperti lektin) yang melibatkan adhesi sel ke bakteri yang sudah melekat (coadhesi) atau ke sel epitel bukal. Sejumlah protein dalam dinding sel streptococci telah diidentifikasi sebagai adhesins. Protein dengan berat molekul tinggi dari *S. mutans*, (disebut antigen I / II, B, P1 atau Pac), berinteraksi dengan agglutinins saliva. Antibodi terhadap molekul permukaan ini dapat memblokir adhesi *S. mutans* ke permukaan saliva. Besarnya ukuran protein ini mengindikasikan bahwa protein-protein ini mungkin terlibat dalam lebih dari satu fungsi. Sebagai contoh, protein *S. gordonii* dapat berinteraksi baik dengan protein saliva dan dengan *A. naeslundii* (koagregasi). *Streptococci* dapat menggunakan banyak adhesins untuk berikatan dengan permukaan yang dilapisi saliva. Sebagai contoh, *S. sanguinis* dapat melekat melalui interaksi diperantarai lektin, hidrofobik dan/atau protein spesifik (adhesin).

Faktor penting dalam pembentukan plak adalah lokasi di mana interaksi spesifik antara adhesin bakteri dan reseptor host terjadi. Reseptor yang berasal dari host tidak hanya berupa molekul yang teradsorpsi ke permukaan gigi tetapi juga terlarut dan dapat diakses secara bebas dalam saliva. Beberapa dari molekul-molekul ini berfungsi dalam proses agregasi/ko-agregasi sehingga memudahkan eliminasi dari mulut dengan menelan. Mekanisme interaksi baru dapat dikembangkan oleh mikro-organisme untuk

mengatasi masalah ini. Ditemukan bahwa meskipun *A. naeslundii* dapat mengikat PRP asam ketika terikat pada permukaan, sel-sel tidak berinteraksi dengan protein ini dalam larutan. Telah diusulkan bahwa segmen-segmen molekul tersembunyi dari PRP hanya terpapar ketika protein teradsorpsi ke hidroksiapatit sebagai akibat dari perubahan konformasi. Reseptor tersembunyi seperti untuk adhesins bakteri disebut juga sebagai 'cryptitopes'. Dengan cara ini, mekanisme selektif untuk memfasilitasi pembentukan plak alami telah berevolusi di mana host dapat memfasilitasi perlekatan bakteri tertentu tanpa mengorbankan proses ini dalam fase planktonik.

Adhesins yang mengenali cryptitopes pada molekul yang berhubungan dengan permukaan akan memberikan keuntungan selektif yang kuat bagi mikroorganisme yang mengkolonisasi permukaan mukosa atau gigi. Contoh lain dari cryptitope yang melibatkan perubahan konformasi adalah pengikatan anggota kelompok mitis-streptokokus pada kompleks fibronektin-kolagen tetapi tidak dengan fibronektin dalam larutan. Hal ini mungkin merupakan mekanisme yang memungkinkan streptokokus oral tertentu mengkoloni katup jantung yang rusak pada endokarditis infeksi. Jenis cryptitope yang berbeda melibatkan pengenalan lektin pengikat galaktosil oleh bakteri mulut. Sel epitel dan pelikel enamel memiliki mucin dengan rantai samping oligosakarida dengan asam sialic terminal. Bakteri seperti *A. naeslundii* mensintesis neuraminidase yang membelah asam sialat yang mengekspos residu gula galaktosil yang kedua dari belakang. Banyak bakteri mulut memiliki lektin pengikat galaktosil termasuk *A. naeslundii*, *L. buccalis*, *F. nucleatum*, *E. corrodens* dan *P. intermedia*, dan akan mendapat manfaat dari paparan cryptitopes ini. Demikian pula, pengikatan *P. gingivalis* lebih kuat ke sel epitel yang telah terpapar dengan tripsin. Beberapa patogen periodontal, termasuk *P. gingivalis*, menghasilkan protease dengan spesifisitas pada arginin-x (arg-gingipains) yang dapat menciptakan cryptitopes yang tepat untuk kolonisasi.

#### 4. Ko-agregasi/Ko-adhesi dan Suksesi Mikrobial

Seiring waktu, mikroflora plak menjadi lebih beragam dan terdapat pergeseran jauh dari preferensi awal streptokokus ke biofilm dengan meningkatnya proporsi *Actinomyces* dan basil Gram positif lainnya. Beberapa

organisme yang tidak mampu mengkolonisasi permukaan gigi dan pelikel dapat melekat pada spesies perintis yang sudah patuh dengan interaksi adhesin-reseptor lebih lanjut (koagregasi / ko-adhesi). Selain itu, metabolisme komunitas perintis mengubah lingkungan lokal dan membuat kondisi lebih cocok untuk pertumbuhan beberapa bakteri penasar. Penjajah awal toleran terhadap potensi redoks yang tinggi; spesies seperti *Neisseria spp.* dapat mengkonsumsi oksigen dan menghasilkan karbon dioksida dan lebih mengurangi produk akhir metabolisme. Secara bertahap, kondisi menjadi lebih menguntungkan bagi pertumbuhan bakteri anaerobik. Demikian pula, metabolisme spesies pelopor menghasilkan nutrisi (misalnya peptida) dan produk fermentasi (laktat, butirir, asetat) yang dapat digunakan oleh organisme lain sebagai sumber nutrisi primer. Dengan demikian, komposisi mikroflora plak berubah dari waktu ke waktu karena serangkaian interaksi yang kompleks; perubahan ini disebut suksesi mikroba.

Koaggregation atau koadhesi adalah pengenalan sel-ke-sel dari jenis sel yang berbeda secara genetic dan merupakan proses kunci dalam suksesi mikroba dan pembentukan biofilm. Koagregasi terjadi di antara isolat yang mewakili sebagian besar genera bakteri oral. Akumulasi plak dini difasilitasi oleh koagregasi intragenerik di antara *streptokokus spp.* dan di antara *Actinomyces spp.*, serta oleh koagregasi intergenerik antara *streptococci* dan *Actinomyces*. Perkembangan selanjutnya dari plak gigi akan melibatkan koagregasi intergenerik lebih lanjut antara genera lain dan organisme pengkoloni utama.

Koagregasi sering melibatkan lektin; protein-protein ini berikatan dengan reseptor karbohidrat komplementer yang saling melengkapi pada sel lain. Interaksi yang dimediasi lektin antara streptokokus dan *Actinomyces* dapat diblok dengan menambahkan galaktosa atau laktosa atau degradasi reseptor dengan protease. Koagregasi dapat menghasilkan beberapa formasi morfologi yang tidak biasa seperti struktur 'tongkol jagung'. 'Tongkol jagung' dapat dibentuk antara streptokokus dengan beberapa jenis organisme fibril dan *C. matruchotii*. Asosiasi serupa terjadi antara *Eubacterium* dan *Veillonella spp.*

*Fusobacteria* memiliki rentang interaksi terluas dari genera bakteri

lainnya meskipun tidak saling berkolaborasi. Organisme pengkolonisasi awal plak menggumpal secara ekstensif dengan *F. nucleatum*, sementara koloni selanjutnya seperti *Selenomonas spp.* atau *Eubacterium spp.* tidak berkoagregasi dengan pengkoloni awal tetapi lakukan coaggregate dengan *F. nucleatum*. Telah diusulkan bahwa *fusobacteria* bertindak sebagai 'jembatan' penting antara bakteri kolonisasi awal dan akhir (Gambar 5.2).

Koagregasi juga dapat menjadi mekanisme penting dalam organisasi fungsional komunitas mikroba seperti plak gigi. Persistensi dan kelangsungan hidup dari bakteri anaerobik yang berkepanjangan dalam habitat aerobik seperti mulut ditingkatkan jika mereka secara fisik berdekatan dengan spesies aerob seperti *Neisseria spp.* Interaksi tersebut dapat dimediasi oleh koagregasi, dengan fusobakteria sebagai fasilitator interaksi spesies yang tidak berkoagregasi. Pengembangan interaksi rantai makanan seperti diantara streptokokus dan *Veillonella spp.* juga mungkin difasilitasi oleh koagregasi. Koagregasi bisa menjadi mekanisme untuk meningkatkan kemungkinan bahwa spesies yang perlu berinteraksi dan berkolaborasi akan benar-benar berkombinasi secara fisik, terutama selama tahap awal perkembangan plak. Pensinyalan sel-sel dapat terjadi antara bakteri untuk memfasilitasi interaksi dalam rantai makanan.

## 5. Formasi Biofilm Matur

Keragaman mikroba dari plak akan meningkat seiring waktu karena gelombang suksesi mikroba dan pertumbuhan organisme berikutnya. Tingkat pertumbuhan bakteri individu dalam plak melambat seiring dengan peningkatan maturasi biofilm dan rata-rata waktu penggandaan selama 1-2 jam yang diamati selama tahap awal pembentukan plak meningkat menjadi antara 12-15 jam setelah 1-3 hari perkembangan biofilm. Pertumbuhan konfluen di permukaan gigi menghasilkan biofilm dengan struktur 3 dimensi. Beberapa bakteri teradhesi mensintesis polimer ekstraseluler (glukan larut dan tidak larut, fruktan dan heteropolimer) yang merupakan penyusun terbesar dari matriks plak. Glukans disintesis oleh glukosiltransferase dan dapat disekresikan serta melekat ke bakteri lain atau ke permukaan gigi untuk membentuk bagian dari pelikel di mana enzim tersebut dapat tetap berfungsi dan berkontribusi lebih lanjut dalam pembentukan matriks.

Sebaliknya, fruktan yang dihasilkan oleh fruktosiltransferase, FTFs, berumur pendek dalam plak, dan bertindak sebagai senyawa penyimpanan nutrisi ekstraseluler untuk digunakan oleh bakteri plak lainnya.

Matriks adalah fitur umum dari semua biofilm dan lebih dari sekadar struktur kimia untuk mempertahankan bentuk biofilm. Hal ini memberikan kontribusi yang signifikan terhadap integritas struktural dan toleransi umum biofilm terhadap faktor lingkungan (misalnya kekeringan) dan agen antimikroba. Matriks dapat secara biologis aktif dan mempertahankan air, nutrisi dan enzim dalam biofilm. Sifat kimia dari matriks juga dapat membantu mengeluarkan, atau membatasi penetrasi, jenis-jenis molekul lainnya termasuk beberapa agen antimikroba terpolarisasi.

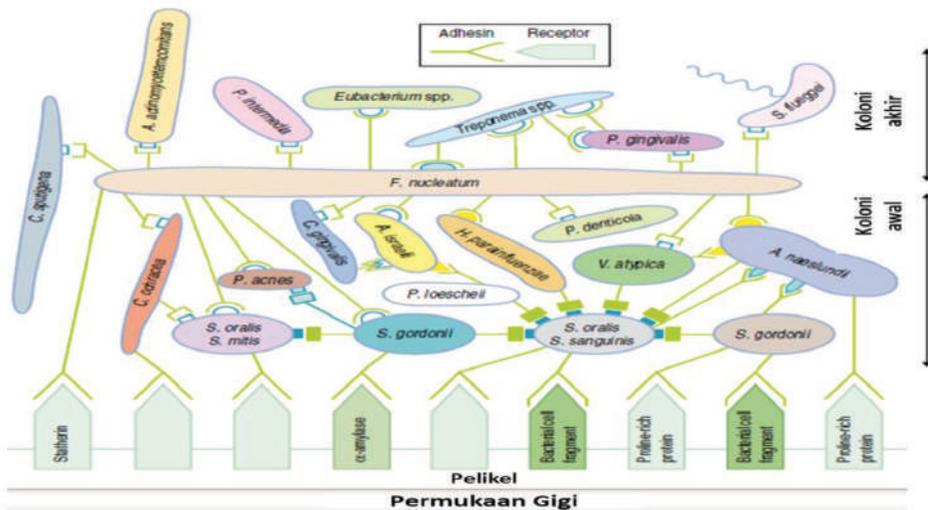
Dalam plak matur, mikroflora menampilkan tingkat keragaman yang maksimum. Sampel kecil dari plak mungkin berisi 12–27 spesies berbeda tetapi komposisi bakteri akan bervariasi pada lokasi anatomi yang berbeda karena kondisi biologis lokal di daerah tersebut. Gradiensi terus berkembang pada faktor-faktor yang sangat penting untuk pertumbuhan mikroba sehingga konsentrasi nutrisi utama dan produk metabolit toksik dari metabolisme, pH dan Eh, dll dapat berbeda pada lokasi yang berdekatan. Gradien yang terbentuk tidak selalu linear seperti misalnya zona pH yang sangat berbeda telah terdeteksi berdekatan satu sama lain dalam biofilm plak yang dihasilkan di laboratorium. Stratifikasi vertikal dan horizontal semacam itu akan menyebabkan heterogenitas lingkungan lokal yang menghasilkan mosaik dari mikrohabitat atau lingkungan mikro. Heterogenitas seperti itu dapat menjelaskan bagaimana organisme dengan persyaratan pertumbuhan yang tampaknya bertentangan dalam hal persyaratan gizi, atmosfer atau pH dapat hidup berdampingan dalam plak di tempat yang sama. Setiap mikrohabitat berpotensi dapat mendukung pertumbuhan populasi yang berbeda dan karenanya komunitas mikroba yang berbeda. Demikian pula, organisme yang berada di lingkungan umum yang tampaknya sama mungkin tumbuh di bawah kondisi yang cukup berbeda dan menunjukkan fenotipe yang berbeda.

Biofilm multi-spesies menciptakan peluang untuk berbagai interaksi di antara spesies konstitutif yang secara fisik dekat satu sama lain. Dalam

hal ini termasuk contoh interaksi antagonis dan sinergis konvensional. Jenis interaksi tambahan telah ditemukan dalam biofilm oral termasuk transfer gen melalui plasmid dan pensinyalan antara sel-sel yang dimediasi oleh molekul kecil terdifusi yang memungkinkan bakteri serupa untuk berkomunikasi satu sama lain dan mengkoordinasikan aktivitas fisik dan metaboliknya.

6. Pelepasan dari permukaan enamel

Gaya geser dapat menghilangkan mikroorganisme dari permukaan mulut, tetapi beberapa bakteri dapat secara aktif melepaskan diri dari dalam biofilm sehingga dapat berkoloni di tempat lain. *Streptococcus mutans* dapat mensintesis enzim yang dapat memecah protein dari permukaan selnya sendiri dan dengan demikian melepaskan diri dari biofilm. Demikian juga protease yang diproduksi oleh *Prevotella loescheii* dapat menghidrolisis sendiri adhesin fimbrial yang bertanggung jawab dalam koagregasi dengan *S. oralis* serta mengikat fibrin. Bakteri mungkin dapat merasakan perubahan yang merugikan dalam kondisi lingkungan dan perubahan ini bertindak sebagai stimulus untuk menginduksiekspresi gen yang terlibat dalam mekanisme adaptasi.



**Gambar 5.2** Gambaran skematik koagregasi mikroba pada pelikel yang dimediasi oleh adhesin dan reseptor yang terkait

## **Konsekuensi Pembentukan Biofilm**

### ***Dampak pada ekspresi genetic***

Kematangan plak melibatkan pertumbuhan bakteri yang melekat untuk menghasilkan biofilm yang terstruktur secara struktural dan fungsional. Penelitian tentang pertumbuhan mikroorganisme yang mengkolonisasi permukaan dari beberapa lokasi oral telah menunjukkan bahwa fenotipe bakteri dalam biofilm dapat berbeda nyata dari yang diprediksi dari penelitian dalam kultur cair. Ekspresi gen dapat berubah ketika mikroorganisme melakukan kontak dengan permukaan. Gen-gen yang terlibat dengan motilitas dapat ditekan sementara gen-gen lain yang diperlukan untuk perlekatan atau pertumbuhan pada substrat baru dapat diinduksi atau diregulasi (Tabel 5.1).

Respon terkait permukaan serupa sedang diidentifikasi pada bakteri plak meskipun besarnya pergeseran ekspresi gen sering kurang dari yang diamati dari spesies yang hidup bebas. Hal ini mungkin karena ketergantungan mutlak dari bakteri mulut pada lingkungan biofilm. Paparan *S. gordonii* ke air liur menghasilkan induksi gen (*sspA / B*) yang mengkode adhesins yang dapat mengikat glikoprotein saliva dan terlibat dalam koaggregasi dengan *Actinomyces spp.* Perubahan profil ekspresi genetic pada *S. mutans* ditandai dengan perubahan dalam profil protein setelah terjadinya adhesi. Selama tahap awal pembentukan biofilm oleh *S. mutans* (dua jam pertama setelah penempelan), lebih dari 30 protein diekspresikan secara berbeda (sebagian besar mengalami peningkatan ekspresi tetapi beberapa di antaranya mengalami penekanan ekspresi). Terjadi peningkatan sintesis relatif enzim yang terlibat dalam katabolisme karbohidrat yang mungkin diperlukan untuk produksi energi, meskipun molekul-molekul bersifat multifungsi dan dapat bertindak sebagai adhesins ketika berada di permukaan sel.

Sebaliknya, ekspresi beberapa enzim glikolitik yang terlibat dalam produksi asam ditekan pada biofilm yang lebih tua (berumur 3 hari), sedangkan protein yang terlibat dalam berbagai fungsi biokimia, termasuk pelipatan protein dan sekretorik, sintesis asam amino dan asam lemak, dan pembelahan sel, mengalami peningkatan ekspresi. Yang sangat penting

adalah penemuan protein baru yang belum diketahui fungsinya yang diekspresikan oleh organisme biofilm tetapi tidak pada sel planktonik. Gen-gen yang terlibat dengan sintesis glukon (gtfBC) dan fruktan (ftf) pada *S. mutans* dan diregulasi secara berbeda selama pembentukan biofilm. Dalam model laboratorium, terdapat sedikit pengaruh pertumbuhan permukaan pada gen yang terlibat dalam sintesis eksopolimer selama tahap awal pembentukan biofilm (<48 jam). Tetapi ekspresi gtf secara nyata mengalami peningkatan dalam biofilm yang lebih tua (7 hari) sedangkan aktivitas ftf ditekan. Fenomena ini diduga merupakan efek tidak langsung dari pertumbuhan biofilm pada ekspresi gen sebagai respon terhadap perubahan kondisi lingkungan lokal seperti konsentrasi gula atau pH pada biofilm yang matang dan bukan karena perlekatan awal.

### ***Pensinyalan antar sel***

Dekatnya jarak antar sel dalam biofilm menyediakan kondisi ideal untuk interaksi interseluler yang intensif. Selain interaksi biokimia konvensional, terdapat bukti-bukti dari mikroba yang mengkoloni sejumlah habitat dimana pertumbuhan koloni bergantung pada kepadatan sel (quorum sensing) di mana sel-sel individu mampu berkomunikasi dengan, dan menanggapi, sel-sel tetangga dengan menggunakan molekul efektor kecil terdifusi. Contoh dari molekul ini adalah acyl-homoserine lactone yang diproduksi oleh bakteri Gram negatif dan peptida kecil yang disekresikan oleh sel Gram positif. Peptida umumnya dideteksi melalui sistem transduksi sinyal dua komponen. Strategi pemberian sinyal sel-sel ini memungkinkan sel untuk merasakan dan beradaptasi dengan berbagai tekanan lingkungan serta mengatur (dan mengkoordinasikan) ekspresi gen yang mempengaruhi kemampuan patogen untuk menyebabkan penyakit.

Sistem yang paling dipelajari dalam bakteri mulut ditemukan di *S. mutans*, di mana penginderaan kuorum dimediasi oleh *Competence-Stimulating Peptide* (CSP). Peptida ini juga menginduksi kompetensi genetik dalam *S. mutans* sehingga frekuensi transformasi dari *S. mutans* biofilm adalah 10- hingga 600 kali lipat lebih besar daripada untuk sel planktonik.

Sel-sel lisis dalam biofilm seperti plak dapat bertindak sebagai donor DNA sehingga meningkatkan peluang untuk terjadinya transfer gen horizontal dalam biofilm oral. CSP juga terlibat langsung dalam pembentukan biofilm karena mutan dalam beberapa gen yang terlibat dalam sistem pensinyalan CSP menghasilkan biofilm yang rusak. Sistem penginderaan kuorum ini juga berfungsi untuk mengatur toleransi asam pada *S. mutans* dalam biofilm. Ketika sel-sel terpapar pada perubahan keasaman, CSP dilepaskan sehingga dapat memulai respon biokimia protektif terkoordinasi oleh sel *S. mutans* yang berada lebih jauh yang memungkinkan mereka untuk bertahan hidup dalam lingkungan yang berpotensi mematikan.

CSP bersifat spesifik untuk sel-sel dari spesies yang sama, tetapi sistem komunikasi lain dapat berfungsi di antara genera yang berbeda. Survei bakteri periodontal Gram negatif menunjukkan bahwa organisme ini tidak memiliki molekul pensinyalan lakton asil homoserin pada lingkungan koloninya. Gen *LuxS* mengkode autoinducer-2 (AI-2), dan molekul ini telah terdeteksi pada beberapa genera bakteri Gram positif dan Gram negatif oral yang mengindikasikan bahwa AI-2 mungkin menjadi molekul universal untuk komunikasi antarspesies pada bakteri plak. Beberapa bakteri periodontal, termasuk *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* dan *Aggregatibacter* (sebelumnya *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, mengeluarkan sinyal yang terkait dengan AI-2. AI-2 terlibat dalam produksi leukotoksin dan akuisisi besi pada *A. actinomycetemcomitans* dan protease (arg-gingipain dan lys-gingipain) serta aktivitas hemaglutinin pada *P. gingivalis*. Hal ini menunjukkan bahwa *S. gordonii* dan *P. gingivalis* dapat merespon sinyal *LuxS* dari satu sama lain (yaitu mereka dapat merasakan sinyal heterolog) tetapi pola gen yang diatur oleh *LuxS* berbeda dalam setiap spesies. Dalam mutan *LuxS*, gen yang terkait dengan metabolisme karbohidrat seperti glukosiltransferase dan fruktanase ditekan pada *streptococcus* sementara gen yang berkaitan dengan akuisisi hemin dan protease spesifik-arginine mengalami peningkatan ekspresi pada *P. gingivalis*.

Temuan-temuan ini telah menghasilkan investigasi untuk memahami dan mengidentifikasi lebih banyak hal dari jaringan komunikasi mikro-

organisme ini. Hasil praktis yang mungkin dari penelitian semacam itu mungkin adalah pengembangan analog dari molekul sinyal spesifik yang dapat digunakan sebagai pendekatan terapeutik baru untuk memanipulasi sifat-sifat biofilm oral. Bukti yang muncul juga menunjukkan bahwa beberapa anggota mikroflora residen juga dapat terlibat dalam komunikasi silang dengan host, misalnya dengan merendahkan potensi induksi sitokin proinflamasi, sehingga secara aktif mendukung terbentuknya hubungan yang harmonis antara mikroflora normal dan host.

### ***Transfer Genetik***

Jarak dekat sel dalam biofilm menyediakan kondisi ideal untuk transfer gen secara horizontal. Sebagaimana dijelaskan di atas, sinyal molekul seperti CSP secara nyata meningkatkan kemampuan sel penerima untuk mengambil DNA. Selain itu, transfer transposon terkonjugasi yang mengkodekan resistensi tetrasiklin antar streptokokus telah ditemukan dalam model biofilm laboratorium.

Bukti bahwa transfer gen horizontal didasarkan dari penemuan bahwa bakteri residen (*S. mitis*, *S. oralis*) dan patogen (*S. pneumoniae*) yang diisolasi dari daerah nasofaring memiliki gen resistensi penisilin yang menunjukkan struktur mosaik umum. Bukti serupa menunjukkan adanya distribusi gen yang mengkode protein pengikat penicillin di antara penduduk *Neisseria spp* oral dan patogen. Temuan ini menunjukkan bahwa plak dapat berfungsi sebagai reservoir genotipik dengan menyimpan unsur dan gen bergerak yang dapat dipindahkan. Pertukaran genetik seperti itu dapat memiliki signifikansi klinis yang luas mengingat jumlah bakteri patogenik yang dapat muncul secara sementara di dalam mulut.

### ***Toleransi Antimikrobia***

Bakteri oral yang tumbuh sebagai biofilm seperti plak gigi menunjukkan sensitivitas yang sangat berkurang terhadap antibiotik dan agen antimikroba termasuk yang digunakan dalam pasta gigi dan obat kumur. Sebagai contoh,

konsentrasi penghambatan biofilm dari klorheksidin dan amina fluorida adalah 300 dan 75 kali lebih besarketika *S. sobrinus* ditumbuhkan sebagai biofilm dibandingkan dengan konsentrasi bakteriosida minimum sel planktonik. Demikian pula, antibiotik seperti amoxycillin dan doxycycline tidak berpengaruh pada kelangsungan hidup biofilm *S. sanguinis* ketika digunakan pada tingkat MIC. Biofilm laboratorium dari *P. gingivalis* juga menunjukkan peningkatan toleransi terhadap doksisisiklin dan metronidazol. Eleminasi total biofilm kadang-kadang memerlukan paparan  $500 \times \text{MIC}$  untuk antibiotik tertentu meskipun biofilm *S. sanguinis* tereleminasi setelah terpapar pada  $10\text{--}50 \times \text{MIC}$  klorheksidin.

Umur biofilm dapat mempengaruhi sensitivitas sel terhadap agen antimikroba tertentu. Biofilm matur dari *S. sanguinis* bersifat kurang rentan terhadap klorheksidin dibandingkan biofilm yang baru terbentuk dimana konsentrasi penghambat biofilm untuk yang pertama adalah  $200 \mu\text{g} / \text{ml}$  dibandingkan dengan  $50 \mu\text{g} / \text{ml}$  untuk biofilm baru. Menjadi bagian dari komunitas mikroba juga dapat mempengaruhi sensitivitas sel terhadap antibiotic dimana organisme yang rentan dapat tampak resisten jika sel-sel yang berdekatan mengeluarkan enzim penetralisir atau penghancur obat. Bakteri dalam plak subgingiva dapat menghasilkan  $\beta$ -laktamase yang cukup untuk menginaktivasi penisilin di lokasi tersebut selama terapi.

Mekanisme yang menyebabkan peningkatan toleransi sel biofilm terhadap agen antimikroba masih dievaluasi secara intensif tetapi diduga melibatkan (a) penetrasi terbatas (teori reaksi difusi), (b) inaktivasi (misalnya oleh enzim penetralisir), (c) ) quenching, (d) kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan untuk mekanisme kerja obat, (e) tingkat pertumbuhan mikroba yang lambat, dan (d) ekspresi fenotipik baru (Tabel 5.1).

### **Struktur Plak Gigi Matur**

Akumulasi plak pada gigi adalah hasil dari keseimbangan antara adhesi, pertumbuhan dan pengangkatan jumlah dan koloni mikroorganisme. Perkembangan plak dalam hal biomassa akan terus berlanjut sampai ukuran kritis tercapai. Gaya geser akan membatasi ekspansi lebih lanjut tetapi

pengembangan struktural dan reorganisasi dapat berlangsung terus menerus. Mikroskop elektron telah digunakan secara luas untuk mengevaluasi plak gigi secara mikroskopik dan struktur yang muncul biasanya berupa lapisan terkompresi dari berbagai jenis morfologi sel yang padat. Daerah palisade dapat dilihat di mana filamen dan cocci tampak sejajar secara paralel pada daerah sudut ke permukaan enamel, sedangkan mikrokoloni yang mungkin terdiri dari populasi sel tunggal juga telah diamati seperti juga stratifikasi horizontal.

Tahap awal perkembangan plak menghasilkan lapisan kental dari sejumlah jenis bakteri yang terbatas. Kemudian, bentuk lapisan massal yang kurang terorientasi tetapi mengandung keragaman morfologi yang lebih tinggi. Lapisan ini telah dikaitkan secara langsung dengan suksesi bakteri. Dalam plak dewasa, organisme dapat bersentuhan langsung dengan email karena adanya aktivitas enzimatik pada pelikel. Di dalam struktur celah, partikel makanan terimpaksi dapat menjadi fitur umum struktur plak. Di dalam celah gingiva, plak memiliki lapisan tipis yang padat pada permukaan akar, dengan sebagian besar biofilm memiliki struktur yang lebih longgar terutama pada lokasi yang bersentuhan dengan lapisan epitel dari celah kantung gingiva / periodontal. Banyak asosiasi bakteri telah diamati pada lapisan luar subgingiva di mana cocci tersusun di sepanjang organisme filamentosa (struktur 'Corn-cob', 'sikat tabung' atau 'roset').

Proses persiapan bahan dalam evaluasi mikroskopi elektron mendehidrasi sampel dan mengubah struktur alami biofilm. Di lain pihak, mikroskop pemindai laser confocal tidak memerlukan persiapan sampel seperti itu dan dapat digunakan untuk melihat spesimen dalam keadaan alami dan terhidrasi. Ketika plak gigi dikembangkan pada irisan enamel yang ditempatkan di perangkat yang dapat dilepas di dalam mulut, arsitektur biofilm yang dihasilkan memiliki arsitektur yang jauh lebih terbuka bila dilihat dengan mikroskopi confocal dengan adanya saluran atau pori-pori yang menembus biofilm. 'Saluran' ini dapat diisi dengan polimer ekstraseluler dan dapat mempengaruhi distribusi dan pergerakan molekul dalam plak. Penggunaan pewarnaan hidup / mati dengan confocal microscopy menunjukkan bahwa vitalitas bakteri dapat bervariasi di seluruh

plak dengan bakteri yang paling aktif dan viabel hadir di bagian tengah biofilm dan melapisi saluran.

### **Komposisi Bakterial dari Komunitas Klimaks pada Plak Gigi pada Area yang Berbeda**

Kondisi lingkungan pada gigi tidak seragam. Perbedaan pada komposisi biofilm dapat berupa perbedaan konsentrasi nutrisi umum, tingkat perlindungan dari kekuatan eliminasi mulut serta faktor biologis dan kimia lainnya yang mempengaruhi pertumbuhan mikroflora residen. Perbedaan-perbedaan ini akan tercermin dalam komposisi komunitas mikroba, terutama di lokasi-lokasi yang sangat jelas berbeda seperti lekukan gingiva, region aproksimasi, permukaan halus, dan pit serta celah structural (Tabel 5.3).

**Tabel 5.3** Diversitas jenis bakteri pada tiga lokasi utama pada permukaan gigi

<b>Lokasi pada Gigi</b>	<b>Jenis Bakteri</b>
Area aproksimat	Gram positif dan negatif serta anaerob fakultatif dan obligat seperti: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Neisseria</i></li> <li>- <i>Streptococcus</i></li> <li>- <i>Actinomyces</i></li> <li>- <i>Prevotella</i></li> <li>- <i>Veillonella</i></li> </ul>
Fisura	Gram positi dan anaerob fakultatif: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Streptococcus</i></li> <li>- <i>Actinomyces</i></li> </ul>
Ceruk ginggival	Gram positif dan negatif serta anaerob fakultatif dan obligat seperti: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Streptococcus</i></li> <li>- <i>Actinomyces</i></li> <li>- <i>Eubacterium</i></li> <li>- <i>Fusobacterium</i></li> <li>- <i>Prevotella</i></li> <li>- <i>Treponema</i></li> </ul>

### ***Fisura Plak***

Mikrobiologi fissure plak telah dievaluasi dengan menggunakan ‘celah buatan’ yang ditanam di permukaan oklusal dari restorasi sebelumnya, atau dengan sampling fisura ‘alamiah’. Mikroflora utama pada area ini adalah Gram positif dan didominasi oleh *streptococci* terutama spesies dengan polisakarida ekstraseluler. Satu penelitian melaporkan tidak adanya basil Gram negatif anaerob yang ditemukan sementara penelitian lain telah menemukan anaerob dalam jumlah rendah seperti *Veillonella* dan *Propionibacterium* (Tabel 5.4). Spesies Gram negatif aerobik dan fakultatif anaerobik, seperti *Neisseria spp.* dan *Haemophilus parainfluenzae* juga telah diisolasi pada area ini. Ciri mencolok dari mikroflora adalah bervariasinya jumlah dan jenis bakteri pada celah yang berbeda. Dalam satu penelitian, total mikroflora anaerobik berkisar dari  $1 \times 10^6$  hingga  $33 \times 10^6$  unit pembentuk koloni/ *Colony Forming Unit* (CFU) per fisura. Saliva memiliki pengaruh besar pada sifat biologis fisura dan diet juga dapat menjadi faktor yang signifikan karena makanan yang terimpaksi sering terdeteksi.

**Tabel 5.4** Jenis-jenis bakteri yang dapat ditemukan pada plak fisura

<b>Spesies Bakteri</b>	<b>Persentase Kultur</b>	<b>Rentangan</b>	<b>Persentase Isolasi</b>
<i>Streptococcus</i>	45	8–86	100
<i>Staphylococcus</i>	9	0–23	80
<i>Actinomyces</i>	18	0–46	80
<i>Propionibacterium</i>	1	0–8	50
<i>Eubacterium</i>	0	0–27	10
<i>Lactobacillus</i>	0	0–29	20
<i>Veillonella</i>	3	0–44	60
<b><i>Spesies Individual</i></b>			
mutans streptococci	25	0–86	70
<i>Streptococcus mitis</i> -group	1	0–15	50
<i>Streptococcus anginosus</i> -group	0	0–3	10
<i>Actinomyces naeslundii</i>	3	0–44	70
<i>Lactobacillus casei</i>	0	0–10	10
<i>Lactobacillus plantarum</i>	0	0–29	10

Komunitas yang lebih sederhana yang ditemukan di fisura dibandingkan dengan permukaan enamel lainnya mungkin mencerminkan lingkungan yang keras. Distribusi bakteri dalam fisura belum diteliti secara rinci, meskipun telah diklaim bahwa lactobacilli dan mutans streptococci secara eksklusif menghuni dasar fisura dan lingkungan di dasar fisura dapat sangat berbeda dalam hal ketersediaan nutrisi, pH, dan efek buffer dari saliva daripada area yang lebih dekat dengan permukaan plak.

### ***Plak Aproksimal***

Meskipun streptococci hadir dalam jumlah besar, lokasi ini sering didominasi oleh batang Gram positif, terutama *Actinomyces spp.* Rendahnya potensi redoks dari lokasi ini dibandingkan dengan fisura dapat diukur dari pemulihan yang lebih tinggi dari organisme anaerobik, meskipun spirochaeta biasanya tidak ditemukan. Rentang dan persentase frekuensi isolasi dari kebanyakan bakteri adalah tinggi, yang menunjukkan bahwa setiap lokasi mewakili ekosistem yang berbeda yang harus dilihat secara terpisah berkaitan dengan hubungan antara mikroflora residen dan keadaan klinis dari enamel.

Isolat dan proporsi berbagai kelompok bakteri bervariasi sesuai dengan lokasi tempat sampel di sekitar area kontak. Frekuensi isolasi *S. mutans* dan *S. sobrinus* lebih tinggi pada sublokasi di bawah area kontak yang juga merupakan lokasi yang paling rentan karies. Demikian pula, *A. naeslundii* dan *A. odontolyticus* yang ditemukan lebih umum di bawah area kontak sementara *Neisseria*, *S. sanguinis* dan *S. mitis* biovar 1 diisolasi lebih sering di sub-lokasi yang jauh dari area kontak. Variasi seperti itu menekankan kebutuhan untuk pengambilan sampel akurat dari lokasi yang berbeda ketika mencoba untuk mengkorelasikan komposisi plak dengan penyakit.

**Tabel 5.5** Jenis-jenis bakteri yang dapat ditemukan pada plak aproksimal

Spesies Bakteri	Persentase Kultur	Rentangan	Persentase Isolasi
<i>Streptococcus</i>	23	0.4-70	100
Basil Gram positif (predominan <i>Actinomyces</i> )	42	4-81	100
Basil Gram negative (predominantly <i>Prevotella</i> )	8	0-66	93
<i>Neisseria</i>	2	0-44	76
<i>Veillonella</i>	13	0-59	93
<i>Fusobacterium</i>	0.4	0-5	55
<i>Lactobacillus</i>	0.5	0-2	24
<i>Rothia</i>	0.4	0-6	36
<b>Spesies Individual</b>			
mutans streptococci	2	0-23	66
<i>Streptococcus sanguinis</i>	6	0-64	86
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	0-7	54
<i>Streptococcus anginosus</i> - group	0.5	0-33	45
<i>Actinomyces israelii</i>	17	0-78	72
<i>Actinomyces naeslundii</i>	19	0-74	97

### ***Plak celah gingival***

Iklim ekologis yang jelas berbeda ditemukan di celah gingiva. Hal ini tercermin dalam keragaman spesies komunitas bakteri yang lebih tinggi di lokasi ini meskipun jumlah bakteri totalnya rendah (103-106 CFU / celah). Bakteri anaerob yang berkorelasi paling tinggi dikultur dari lokasi ini, banyak diantaranya Gram negatif atau *Eubacterium*. Memang, spirochaeta dan streptokokus anaerobik terisolasi hampir secara eksklusif dari lokasi ini. Ekologi celah dipengaruhi oleh anatomi lokasi dan aliran dan sifat cairan crevicular gingiva. Banyak organisme yang asaccharolytic tetapi proteolitik ditemukan di celah gingiva; mereka memperoleh energi mereka dari hidrolisis protein dan peptida inang, dan dari katabolisme asam amino. Pada penyakit, celah gingiva membesar menjadi kantong periodontal dan aliran GCF meningkat. Keragaman mikroflora meningkat lebih jauh pada penyakit dan akan dijelaskan lebih detail pada Bab 6.

Di antara genus dan spesies yang terkait dengan celah gingiva yang

sehat adalah anggota kelompok mitis dan anginosus streptokokus; Selain itu, batang Gram positif seperti *Actinomyces spp.* (*A. odontolyticus*, *A. naeslundii*, *A. georgiae*) dan *Rothia dentocariosa* juga dapat ditemukan. Anaerobe berpigmen hitam yang paling sering diisolasi di celah gingiva yang sehat adalah *Prevotella melaninogenica* sementara *P. nigrescens* juga telah ditemukan pada beberapa kesempatan. *Fusobacteria* adalah salah satu anaerob yang paling umum ditemukan di celah gingiva yang sehat, dan spesies capnophilic seperti *Capnocytophaga ochracea* dapat diisolasi.

**Tabel 5.6** Jenis-jenis bakteri yang dapat ditemukan pada plak celah gingival

Spesies Bakteri	Persentase Kultur	Rentangan	Persentase Isolasi
Kokus gram positif anaerob fakultatif (predominan <i>Streptococcus</i> )	40	2-73	100
Kokus gram positif anaerob obligat	1	0-6	14
Basil gram positif anaerob fakultatif (predominan <i>Actinomyces</i> )	35	10-63	100
Basil gram positif anaerob obligat	10	0-37	86
Kokus gram negatif anaerob fakultatif (predominan <i>Neisseria</i> )	0.3	0-2	14
Kokus gram negatif anaerob obligat (predominan <i>Veillonella</i> )	2	0-5	57
Basil gram negative anaerob fakultatif	Tidak terdeteksi	Tidak terdeteksi	Tidak terdeteksi
Basil gram negatif anaerob obligat	13	8-20	100

### **Plak pada Gigi Tiruan**

Mikroflora plak gigi tiruan dari area oral yang sehat (yaitu tanpa tanda stomatitis gigi tiruan) sangat bervariasi yang disimpulkan dari rentangan yang luas dari jumlah individu bakteri. Perbedaan juga terjadi antara lokasi pemasangan dan permukaan gigi tiruan yang terbuka. Di daerah yang relatif stagnan pada permukaan gigi tiruan, plak cenderung lebih asam, sehingga mendukung pertumbuhan koloni streptococci (terutama *mutans*

*streptococci*) dan kadang-kadang *Candida spp.* Pada subjek edentulosa, gigi palsu menjadi habitat utama untuk *mutans streptococci* dan anggota mitis-grup streptokokus. Plak gigi tiruan dapat melindungi anaerob obligat termasuk *A. israelii* dan proporsi batang Gram negatif yang lebih rendah. *Staphylococcus aureus* dapat diisolasi dari plak gigitiruan, dan spesies ini juga ditemukan umumnya di mukosa pasien dengan denture stomatitis.

Teknik-teknik molekuler tanpa kultur telah mendeteksi patogen periodontal seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* dalam biofilm yang berkembang pada palatum keras gigi palsu pada pasien edentulous. Jumlah yang relative tinggi dari *Actinomyces spp.* dan *Capnocytophaga* juga terdeteksi.

### **Cairan Plak**

Cairan plak adalah fase cairan bebas dari plak dan dapat dipisahkan dari komponen mikroba dengan sentrifugasi. Analisis cairan plak menunjukkan adanya perbedaan komposisi dari saliva dan GCF. Secara khusus, kandungan protein dari cairan plak lebih tinggi daripada saliva seperti halnya konsentrasi beberapa kation penting termasuk natrium, kalium, dan magnesium. Demikian juga, tingkat albumin, laktoferin, dan lisozim lebih besar dalam cairan plak daripada air liur. Sejumlah enzim dari kedua bakteri dan host (misalnya dari polimorf) asal dapat dideteksi dalam cairan plak. Faktor pertahanan inang spesifik juga ditemukan dalam cairan plak seperti sIgA yang terkandung dalam konsentrasi yang sama seperti pada saliva sedangkan IgG dan komplemen berada pada tingkat yang lebih tinggi, dan mungkin berasal dari GCF. Fluorida umumnya berikatan dengan komponen plak tetapi dapat juga ditemukan dalam bentuk bebas dalam cairan plak. Fluoride terikat dapat dilepaskan dari komponen-komponen ini karena konsentrasi fluoride cenderung meningkatkan ketika pH cairan plak turun akibat metabolisme bakteri dari karbohidrat yang dapat difermentasi. Produk asam dari metabolisme dipertahankan dalam cairan plak dan pergeseran profil dari heteroto menjadi homofermentatif terjadi setelah adanya asupan gula pada makanan.

## **KALKULUS**

Kalkulus, atau tartar, adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan plak gigi terkalsifikasi. Struktur ini terdiri dari deposit mineral intra- dan ekstraseluler termasuk apatit, brushite, dan whitlockit, serta protein dan karbohidrat. Pertumbuhan mineral dapat terjadi di sekitar bakteri jenis apa pun dan area pertumbuhan mineral kemudian dapat bergabung membentuk kalkulus yang dapat tertutup oleh lapisan bakteri yang tidak termineralisasi. Kalkulus dapat terjadi baik di daerah supragingiva (terutama di dekat duktus saliva) dan subgingiva di mana kalkulus dapat bertindak sebagai daerah retensi tambahan bagi akumulasi plak sehingga meningkatkan kemungkinan gingivitis dan bentuk lain dari penyakit periodontal. Kalkulus dapat memiliki struktur yang berpori yang mengarah ke retensi antigen bakteri dan stimulasi penyerapan tulang oleh toksin dari patogen periodontal. Lebih dari 80% orang dewasa memiliki kalkulus dan prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia. Konsentrasi ion kalsium yang tinggi dalam air liur dapat menjadi stimulus pembentuk kalkulus yang kuat pada beberapa individu. Setelah terbentuk, kekuatan fisik besar diperlukan untuk melepaskan kalkulus dan proses pembersihan membutuhkan waktu yang relative lama dengan frekuensi kunjungan berobat yang tinggi. Akibatnya, sejumlah produk gigi sekarang diformulasikan untuk membatasi pembentukan kalkulus. Produk-produk ini mengandung pirofosfat, garam seng, atau polifosfonat dapat menghambat mineralisasi dengan memperlambat pertumbuhan kristal dan mengurangi koalesensi.

### **Interaksi Mikrobial pada Plak Gigi**

Jarak yang dekat dari mikroorganisme dalam biofilm memfasilitasi berbagai interaksi biokimia yang dapat bermanfaat untuk satu atau lebih dari populasi yang berinteraksi sementara dapat bersifat antagonis terhadap spesies lainnya. Contoh interaksi sinergis dan antagonis akan dijelaskan namun jenis interaksi lainnya seperti pensinyalan antar sel dan transfer gen telah dijelaskan sebelumnya dalam Bab ini (Gambar 5.3).



**Gambar 5.3** Contoh interaksi sinergistik dan antagonistic antara individu mikroba pada plak

### ***Interaksi Sinergistik***

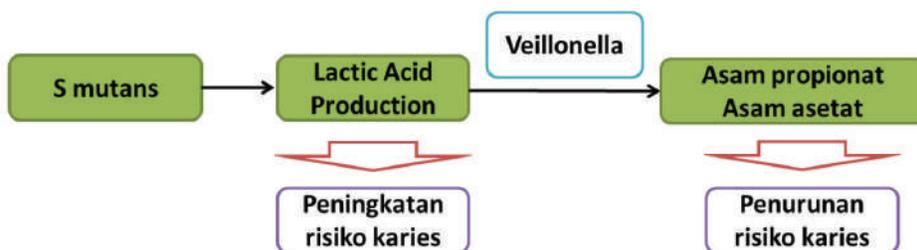
Meskipun persaingan untuk memperoleh nutrisi menjadi salah satu penentu ekologi utama dalam menentukan prevalensi spesies tertentu di plak gigi, bakteri juga harus berkolaborasi untuk memecah molekul host yang kompleks yang bertindak sebagai substrat utama mereka. Protein saliva dan glikoprotein adalah sumber utama nitrogen dan karbon di lokasi oral yang sehat. Spesies individu dari bakteri oral memiliki pola aktivitas enzim yang berbeda tetapi tumpang tindih sehingga aksi bersama dari beberapa spesies biasanya diperlukan untuk degradasi sempurna dari molekul host. Sebagai contoh, pertumbuhan beberapa organisme akan tergantung pada yang lain untuk menghilangkan gula terminal dari rantai samping oligosakarida glikoprotein untuk mengekspos gula baru.

Kerja sama mikroba dalam pemecahan makromolekul tuan diamati ketika bakteri subgingival ditumbuhkan pada serum manusia (digunakan untuk meniru GCF). Pergeseran dalam komposisi mikroba pada proses ini terjadi pada berbagai tahap dalam pemecahan glikoprotein. Awalnya, rantai samping karbohidrat dihilangkan oleh organisme dengan aktivitas glikosidase komplementer seperti *S. oralis*, *E. saburreum* dan *Prevotella spp* dan diikuti oleh hidrolisis protein oleh anaerob seperti *P. intermedia*, *P. oralis*, *F. nucleatum*, dan terkadang oleh *Eubacterium spp*. Fase akhir ditandai

oleh degradasi progresif dari protein dan fermentasi asam amino yang ekstensif. Spesies yang dominan dalam proses ini adalah *Parvimonas micra* (sebelumnya *Peptostreptococcus micros*) dan *E. brachy*. Spesies individual umumnya hanya tumbuh buruk dalam kultur murni serum. Konsekuensi dari interaksi ini adalah bahwa spesies yang berbeda menghindari persaingan langsung terhadap nutrisi individu sehingga dapat hidup berdampingan. Jenis interaksi ini adalah contoh dari proto-cooperation atau mutualisme dimana setiap tahapan proses memberikan manfaat nutrisi bagi semua organisme yang terlibat dalam interaksi.

Polimer bakteri juga merupakan target degradasi. EPS disintesis oleh banyak bakteri plak dapat dimetabolisasi oleh bakteri lain dengan tidak adanya karbohidrat eksogen. Fruktan *S. salivarius* dan *streptococci* lainnya dan polimer *Neisseria* yang mirip glikogen bersifat sangat labil dan hanya fruktan tingkat rendah yang dapat dideteksi dalam plak in vivo. Selain itu, *mutans streptococci* (terutama anggota kelompok mitis- atau *salivarius streptococci*) *A. israelii*, *Capnocytophaga spp.*, dan *Fusobacterium spp.* memiliki aktivitas exo dan / atau endo-hidrolitik sehingga dapat memetabolisme glukosa streptokokus.

Interaksi nutrisi yang penting terjadi ketika produk-produk metabolisme satu organisme menjadi sumber nutrisi utama bagi yang lain. Sebagai contoh, laktat yang dihasilkan dari metabolisme karbohidrat oleh berbagai spesies lain dapat dimanfaatkan oleh *Veillonella spp.* dan diubah menjadi asam lemah. Dengan cara ini, *Veillonella spp.* dapat mengurangi potensi kariogenik dari bakteri plak lainnya (Gambar 5.4). Strain *Neisseria*, *Corynebacterium*, dan *Eubacterium* juga mampu memetabolisme laktat.



**Gambar 5.4** Interaksi sinergistik antara *S mutans* dan *Veillonella* yang mengurai asam laktat yang bersifat kariogenik menjadi asam propionate dan asam asetat yang kurang bersifat kariogenik

Interaksi yang saling menguntungkan juga terjadi antara *S. sanguinis* dan *C. rectus* dimana organisme anaerobic metabolit oksigen dan hidrogen peroksida yang dihasilkan oleh streptokokus, sementara *S. sanguinis* menyediakan format untuk *C. rectus* setelah fermentasi glukosa yang terjadi dalam kondisi keterbatasan karbohidrat. *Campylobacter rektus* juga mampu menghasilkan protohaeme yang bermanfaat bagi pertumbuhan anaerob berpigmen hitam.

Plak tumbuh sebagai akibat dari adanya interaksi nutrisi berabagi jenis bakteri yang ekstensif dimana pertumbuhan spesies-spesies tertentu bergantung dari hasil metabolit spesies lainnya. Adapun diversitas yang tinggi dari mikroflora plak dihasilkan oleh berkembangnya rantai makanan dan jaringan makanan seperti yang dijelaskan di atas. Seelain itu, akibat dari adanya interaksi tadi, maka kemampuan dari nutrisi tunggal untuk membatasi pertumbuhan semua spesies bakteri menjadi sangat berkurang dan bakteri dapat tumbuh bahkan pada kondisi tingkat nutrisi yang rendah. Bakteri bertahan dengan mengadopsi berbagai jenis strategi metabolisme alternatif untuk menghindari persaingan langsung. Interaksi lain yang menguntungkan di antara bakteri plak adalah koagregasi (koadhesi) yang dapat membantu kolonisasi permukaan dan juga memfasilitasi interaksi metabolik diantara jenis-jenis yang saling bergantung.

### ***Interaksi Antagonistik***

Antagonisme merupakan faktor utama dalam menentukan komposisi ekosistem mikroba seperti plak gigi. Produksi senyawa antagonis (seperti bakteriosin atau zat mirip bakteriosin, BLIS) dapat memberikan keuntungan kompetitif bagi organisme saat berinteraksi dengan mikroba lain. Bakteriosin adalah protein dengan berat molekul yang relatif tinggi yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri terkait namun tidak mempengaruhi jenis bakteri yang memproduksi molekul ini karena adanya mekanisme resistensi internal. Bakteriosin diproduksi oleh sebagian besar spesies streptokokus oral seperti *C. matruchotii*, anaerob berpigmen hitam, dan *A. actinomycetemcomitans*. Meskipun bakteriosin biasanya memiliki spectrum

yang terbatas, banyak bakteriosin streptokokus memiliki sifat spektrum luas dan dapat menghambat spesies Gram positif (termasuk *Actinomyces*) dan genus Gram negatif. Produksi bakteriosin umumnya memberikan keuntungan kompetitif yang signifikan pada fase kolonisasi.

Faktor penghambatan lain yang dihasilkan oleh bakteri plak adalah asam organik, hidrogen peroksida, dan enzim. Sebagai contoh kasus, kelompok mitis-streptokokus diketahui memproduksi hydrogen peroksida yang dapat membatasi pertumbuhan patogen periodontal hingga ke level yang tidak patogenik. Beberapa patogen periodontal (misalnya *A. actinomycetemcomitans*) menghasilkan faktor penghambat streptokokus oral yang menjelaskan kemungkinan bahwa penyakit periodontal tertentu dihasilkan dari ketidakseimbangan ekologis antara kelompok bakteri yang berinteraksi secara dinamis. Rendahnya pH yang dihasilkan dari metabolisme karbohidrat juga merupakan penghambat bagi banyak spesies plak terutama organisme Gram negatif dan beberapa streptokokus yang terkait dengan enamel. Produksi faktor-faktor antagonis tidak akan selalu menyebabkan eliminasi total dari spesies sensitif karena adanya mikrohabitat berbeda dalam biofilm seperti plak yang memungkinkan bakteri bertahan hidup di dalam kondisi yang tidak sesuai.

Antagonisme juga akan menjadi mekanisme yang mencegah kolonisasi spesies eksogen (allochthonous). Sebagai contoh, beberapa strain *S. salivarius* menghasilkan inhibitor (enocin atau salivaricin) yang aktif pada Lancefield Group A streptococci (*S. pyogenes*). Strain penghasil bakteriosin dapat mencegah kolonisasi mulut oleh patogen ini dengan cara yang serupa dengan streptokokus faring. Diketahui bahwa *S. salivarius* lebih sering diisolasi pada tenggorokan anak-anak yang tidak terkolonisasi oleh streptokokus grup A. Spesies ini dan bakteri penghambat lainnya, sedang dikembangkan sebagai probiotik oral guna mencegah penyakit gigi dan mulut serta infeksi faring dan laring.

### **Plak Gigi sebagai Komunitas Mikrobial**

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa bakteri mulut tidak berperilaku

secara acak selama pembentukan plak gigi. Plak terbentuk secara terorganisir melalui interaksi fisikokimia dan antar molekul yang spesifik seperti adhesin-reseptor yang diikuti oleh koadhesi interbakterial, interaksi metabolik dan komunikasi antar sel. Interaksi-interaksi ini menghasilkan spektrum relung ekologi yang luas dan menghasilkan sejumlah manfaat yang berbeda untuk komponen mikroorganisme yang memungkinkan kelangsungan hidup dan pertumbuhan spesies-spesies yang terlibat dengan cara:

- katabolisme sinergis makromolekul host yang kompleks yang umumnya bersifat resisten terhadap metabolisme oleh spesies tunggal.
- modulasi kondisi lingkungan lokal (pH, tekanan oksigen, redoks potensial), sehingga memungkinkan pertumbuhan anaerob obligat dalam habitat aerobik dan bakteri yang sensitif terhadap pH pada kondisi asam
- siklus nutrisi dan energi yang efisien melalui jaring makanan.

Oleh karena itu, terdapat keragaman metabolik yang besar di dalam mikroflora plak yang dimulai dari organisme yang dapat mengkatalisis pemisahan awal dari polimer host yang kompleks menjadi unit yang lebih kecil, hingga bakteri pereduksi sulfat dan metanogen yang mendapatkan energi dari pemanfaatan produk akhir yang sederhana dari metabolisme. Dalam komunitas mikroba seperti ini, efisiensi metabolisme keseluruhan lebih besar daripada akumulasi efisiensi per spesies karena pemanfaatan substrat melibatkan katabolisme terpadu dan berurutan dari molekul kompleks ini. Pertumbuhan komunitas seperti itu sebagai biofilm memberikan manfaat tambahan karena sel-sel dilindungi dari pertahanan host, agen antimikroba dan dari faktor-faktor penghambat lainnya. Selain itu, interaksi fisik dan metabolik yang erat digabungkan dalam komunitas ini sehingga hanya menyisakan sedikit relung yang tidak terisi yang akan mengurangi kemungkinan kolonisasi oleh mikroba eksogen dan berkontribusi terhadap stabilitas mikroba alami dari mikroflora plak.

Untuk beberapa kelompok organisme, terbentuknya komunitas dari beberapa spesies bakteri juga dapat meningkatkan potensi patogenik (sinergisme patogenik). Beberapa kelompok organisme dapat

menyebabkan penyakit yang tidak dapat dihasilkan oleh spesies individual seperti penyakit periodontal dan abses. Pada infeksi polimikrobia ini, organisme yang tidak terlibat langsung dalam kerusakan jaringan dapat memainkan peran penting dalam proses penyakit. Beberapa organisme dapat menyokong spesies dengan peran patogenik yang lebih jelas dengan memberikan perlindungan dari pertahanan pejamu (misalnya oleh produksi protease IgA), memodifikasi lingkungan lokal (misalnya mengkonsumsi oksigen dan menurunkan potensi redoks), menyediakan nutrisi utama (misalnya melalui rantai makanan atau dengan mengkatabolisme molekul host yang kompleks), dan dengan menginaktivasi inhibitor (misalnya memproduksi  $\beta$ -laktamase untuk menetralkan penisilin).

### **Homeostasis Mikrobial pada Plak Gigi**

Komposisi plak gigi ditandai dengan tingkat stabilitas atau keseimbangan yang luar biasa antara spesies-spesies penyusunnya. Stabilitas ini dipertahankan meskipun dengan adanya pertahanan host dan tekanan lingkungan terhadap komunitas plak. Tekanan-tekanan yang dimaksud termasuk diet, invasi spesies eksogen, penggunaan pasta gigi dan obat kumur yang mengandung agen antimikroba, dan perubahan aliran air liur dan kadar hormon. Kemampuan untuk mempertahankan stabilitas komunitas dalam lingkungan yang bervariasi ini disebut sebagai homeostasis mikroba. Stabilitas ini merupakan hasil dari keseimbangan interaksi antarmikroba yang dinamis baik yang bersifat sinergis maupun antagonis. Ketika terjadi gangguan lingkungan, mekanisme pengaturan diri (reaksi homeostatik) akan langsung bekerja untuk mengembalikan keseimbangan awal. Komponen penting dari mekanisme ini adalah umpan balik negatif di mana perubahan pada satu organisme atau lebih menghasilkan respons dari organisme lain untuk melawan atau menetralkan perubahan tersebut. Terdapat kecenderungan perbesaran homeostasis di komunitas mikroba dengan keragaman spesies yang lebih tinggi.



**Gambar 5.5** Faktor-faktor yang dapat mengganggu homeostasis microbial pada lingkungan oral

Meskipun plak memiliki keragaman mikroba yang tinggi, homeostasis microbial dapat mengalami gangguan pada beberapa kondisi yang digolongkan menjadi dua kondisi utama yakni kondisi tergantung imun (umumnya immune-defisiensi) dan kondisi non-imun. Pertahanan host, bersama dengan mikroflora residen, berfungsi untuk mempertahankan homeostasis mikroba dalam plak dan secara sinergis mencegah kolonisasi oleh spesies eksogen dan invasi jaringan host oleh patogen oportunistik. Oleh karena itu, strategi pengobatan yang menggunakan antibiotik harus menghindari kerusakan permanen pada mikroflora residen mulut sehingga dapat mempertahankan sifat menguntungkan dari plak gigi dan mikroflora dari lokasi oral lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Li L, Redding S, Dongari-Bagtzoglou A 2007 *Candida glabrata*: an emerging oral opportunistic pathogen. *J Dent Res* 86:204-215.
- Macuch PJ, Tanner AC 2000 *Campylobacter* species in health, gingivitis and periodontitis. *J Dent Res* 79:785-792.
- Mahon CR, Lehman DC, Manusevic G. 2010. *Textbook of diagnostic microbiology*. 4th ed. Philadelphia, USA: Saunders.

- Marsh PD, Martin MV, Lewis MA, and Williams D. 2009. Oral Microbiology E-Book. 5th ed. UK: Churchill Livingstone Inc, Elsevier health sciences.
- Marsh PD. 2003. Are dental diseases examples of ecological catastrophes?. *Microbiol*; 149:279-294.
- Marsh, P. and Martin, M. (2010). Oral microbiology. Edinburgh: Elsevier.
- Nadell CD, Xavier JB, and Foster KR. 2009. The sociobiology of biofilms. *FEMS Microbiol. Rev.* 33(1): 206–224. doi:10.1111/j.1574-6976.2008.00150.x.
- Nasidze I, Li J, Quinque D, Tang K, and Stoneking M. 2009. Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Res.* 19(4): 636–643. doi:10.1101/gr.084616.108.
- Patil S, Rao RS, Amrutha N, Sanketh DS. 2013. Oral Microbial Flora in Human Health. *World J Dent*; 4(4): 262-266
- Prince AL, Antony KM, Ma J, and Aagaard KM. 2014. The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin. Reprod. Med.* 32(1): 14–22. doi:10.1055/s-0033-1361818.
- Williams DW, Lewis MA 2000 Isolation and identification of *Candida* from the oral cavity. *Oral Dis* 6:3-11.

# BAB VI

## PENYAKIT YANG DIPERANTARAI PLAK: KARIES GIGI DAN PENYAKIT PERIODONTAL

### **Prinsip Umum Hubungan antara Bakteri Plak dengan Penyakit Oral**

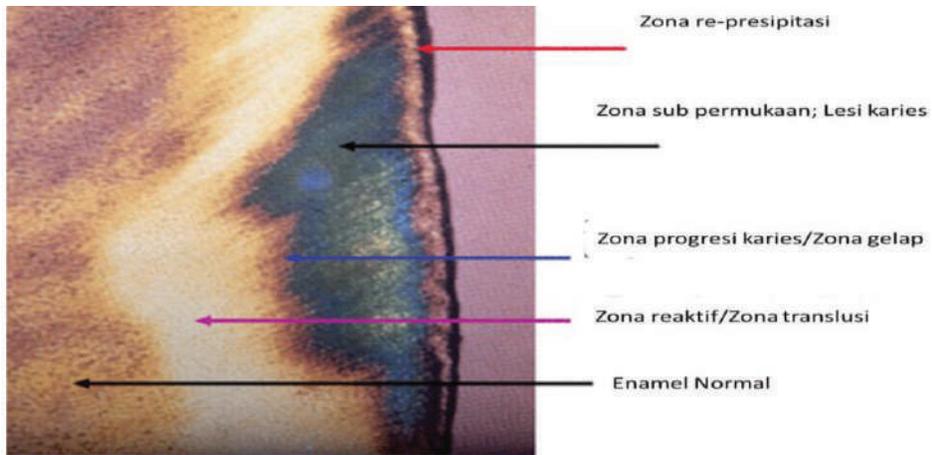
Regimen pencegahan dan kuratif untuk karies dan penyakit periodontal akan lebih tepat jika mikroorganisme tertentu yang menyebabkan penyakit dapat diidentifikasi. Secara historis, untuk setiap mikroba yang dianggap bertanggung jawab atas kondisi tertentu, maka poin-poin dari postulat Koch harus terpenuhi yakni:

1. Mikroba harus ditemukan dalam semua kasus penyakit dengan distribusi yang sesuai dengan lesi yang diamati
2. Mikroba harus ditumbuhkan di media laboratorium dengan beberapa subkultur.
3. Subkultur murni harus menghasilkan penyakit pada hewan yang rentan.
4. Titer antibodi tinggi terhadap mikroba harus dideteksi selama infeksi yang dapat memberikan perlindungan terhadap reinfeksi berikutnya.

Meskipun sampling yang ekstensif dari plak telah didapatkan baik dari individu sehat maupun sakit dan telah dikombinasikan dengan data dari penelitian infeksi dengan menggunakan hewan steril, tidak ada satu pun mikroba yang ditemukan yang benar-benar memenuhi postulat Koch. Kelompok organisme yang terkait dengan karies dan penyakit periodontal akan dijelaskan pada bagian selanjutnya, namun 'patogen' ini sering dapat dideteksi pada lokasi oral yang sehat walaupun dalam jumlah yang lebih

sedikit. Oleh karena itu, versi alternatif dari postulat Koch telah dirancang untuk menjelaskan peran bakteri individu dari plak dalam karies atau penyakit periodontal:

1. Mikroba harus ada dalam jumlah yang cukup untuk menginduksi penyakit.
2. Mikroba harus memicu produksi antibodi spesifik dalam konsentrasi yang tinggi.
3. Mikroba harus menghasilkan faktor virulensi yang relevan.
4. Mikroba harus menyebabkan penyakit pada model binatang yang sesuai.
5. Eliminasi mikroba harus menghasilkan perbaikan klinis.



**Gambar 6.1** Bentuk awal dari karies berupa demineralisasi sub-permukaan dan komponen-komponennya

### Karies Dental

Karies didapatkan pada sebagian besar populasi dunia terutama setelah era industrialisasi. Karies sangat umum ditemukan hingga usia 20 tahun, sedangkan, karies permukaan akar lebih sering ditemukan pada individu yang lebih tua karena resesi gingiva memaparkan sementum yang rentan terhadap kolonisasi mikroba. Karies gigi dapat didefinisikan sebagai kerusakan lokal dari jaringan gigi akibat fermentasi dari karbohidrat oleh bakteri. Kavitas

berula sebagai area kecil terdemineralisasi di bawah permukaan enamel (Gambar 6.1); Setelah enamel terkena, karies dapat berkembang hingga mengenai dentin dan mencapai pulpa (Gambar 6.2). Demineralisasi enamel disebabkan oleh asam, terutama asam laktat, yang dihasilkan dari fermentasi mikroba dari karbohidrat pada diet. Pembentukan lesi melibatkan pelarutan enamel dan difusi ion kalsium dan fosfat ke lingkungan sekitarnya. Tahap awal karies bersifat reversibel dan remineralisasi dapat terjadi terutama dengan adanya fluoride.



**Gambar 6.2** Karies yang ekstensif pada Molar 1

### ***Etiologi dan Perkembangan Karies Enamel***

Hubungan antara mikroba oral dan karies pada manusia hingga saat ini masih ditelusuri dengan cara tidak langsung dalam survei epidemiologi. Namun, pasien dengan terapi antibiotika spektrum luas jangka panjang sering menunjukkan penurunan kejadian karies dan beberapa survei epidemiologi lainnya juga menemukan hubungan yang kuat (tetapi tidak eksklusif) *antara mutans streptococci* dan karies.

### ***Perkembangan Alami dari Karies Dental***

Kavitasi adalah tahap akhir karies enamel yang didahului oleh lesi kecil yang dapat dideteksi secara klinis yang dikenal sebagai 'bintik putih', dan oleh demineralisasi subpermukaan sebelumnya yang hanya dapat dideteksi

secara histologis (Gambar 6.1). Tidak semua lesi ini berkembang menjadi kavitasi dan hanya setengah dari lesi awal ini yang berkembang menembus dentin dalam 3-4 tahun. Perkembangan lesi bintik putih tidak hanya dapat dihentikan tetapi bahkan dapat menunjukkan proses remineralisasi dengan adanya fluoride pada lingkungan gigi. Karies enamel sering terjadi pada gigi sesaat setelah erupsi dan beberapa gigi serta permukaan lebih rentan dibandingkan dengan yang lain. Prevalensi karies paling tinggi didapatkan pada permukaan oklusal molar pertama dan kedua dan terendah pada permukaan lingual gigi mandibula. Risiko untuk permukaan aproksimal adalah diantara kedua jenis permukaan sebelumnya. Dengan berkurangnya insidensi karies gigi pada usia muda, diperkirakan bahwa risiko karies untuk beberapa permukaan menjadi terekstensi sepanjang harapan hidup. Beberapa individu lebih rentan terhadap karies yang mungkin disebabkan oleh pola diet (misalnya frekuensi asupan gula), kurangnya aliran saliva optimal (misalnya aliran yang sangat berkurang pada pasien xerostomia), dan suplai fluoride yang kurang.

### ***Mikrobiologi dari Karies Enamel***

Permukaan yang halus dari sisi bukal dan lingual gigi bersifat mudah dibersihkan dan umumnya jarang mengalami kerusakan. Proporsi yang tinggi (10-100 kali lipat) dari *streptokokus mutans* telah ditemukan pada lesi bintik putih pada permukaan enamel yang halus dibandingkan dengan enamel yang berdekatan. Namun, hubungan semacam itu tidak membuktikan hubungan kausal dan proporsi nyata dari *streptokokus mutans* sering kali ditemukan cukup rendah. Suspensi plak dari lesi bintik putih menghasilkan pH minimum yang lebih rendah dengan tingkat penurunan pH yang lebih cepat daripada plak dari enamel sehat.

Celah pada permukaan oklusal adalah lokasi yang paling rentan karies. Karies dapat berkembang dengan cepat pada permukaan ini dan di tempat-tempat inilah hubungan yang paling kuat antara *mutans streptococci* dan kerusakan gigi sering ditemukan. Selain itu, hubungan terbalik antara *mutans streptococci* dan *S. sanguinis* juga sering diamati. Proporsi streptokokus

mutans seringkali meningkat secara signifikan pada saat diagnosis sebagian besar lesi. Namun, *mutans streptococci* hanya merupakan komponen minor dari plak plak oklusal yang berkembang menjadi karies. Jumlah *lactobacilli* ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada lokasi-lokasi ini namun telah dibuktikan bahwa hubungan antara *mutans streptococci* dengan karies bersifat lebih kuat dan *lactobacilli* umumnya hanya ditemukan pada lokasi dengan penyakit yang memerlukan restorasi. Dengan demikian, terdapat korelasi yang kuat antara *mutans streptococci* dan kerusakan fisura, meskipun lesi juga dapat berkembang di beberapa lokasi dengan absensi kelompok bakteri ini. Dilaporkan pula adanya permukaan enamel di mana *mutans streptococci* tampak membentuk koloni dalam jumlah yang cukup tinggi tanpa adanya tanda-tanda karies yang terdeteksi.

Karies yang ekstensif dapat terjadi pada subkelompok tertentu dari populasi yang sangat rentan terhadap pembusukan enamel seperti pasien xerostomic (yang memiliki tingkat aliran saliva yang sangat berkurang karena pengobatan radiasi untuk kanker kepala dan leher), penderita sindrom Sjögren, atau penderita dengan efek samping obat. Pasien-pasien ini juga umumnya mengonsumsi makanan lunak dengan kandungan sukrosa yang tinggi dan sering mengonsumsi permen untuk meringankan gejalanya. Studi longitudinal pasien yang menjalani pengobatan radiasi menunjukkan peningkatan besar dalam jumlah dan proporsi *streptokokus mutans* dan *laktobasilus* dalam plak dan air liur sementara spesies lain yang terkait dengan enamel sehat seperti *S. sanguinis*, *Neisseria spp.* dan Gram negatif anaerob mengalami penurunan jumlah.

Karies botol susu adalah kerusakan gigi anterior rahang atas yang luas dan cepat yang terkait dengan pemberian susu bayi melalui botol atau dot yang mengandung susu dengan konsentrasi karbohidrat tinggi yang bersifat dapat difermentasi. Bakteri pada plak mendapatkan substrat yang tersedia hampir terus menerus dan memproduksi asam dalam jumlah besar. Kondisi berkepanjangan seperti pH rendah yang konduktif dan selektif bagi *mutans streptococci* dan *lactobacilli* menyebabkan proporsi streptokokus mutans dalam plak meningkat dengan drastis dan dapat mencapai > 50% dari mikroflora. Penelitian lain telah melaporkan peningkatan kadar *S. mutans*,

*Actinomyces israelii*, *lactobacilli*, *Veillonella spp.*, dan *C. albicans* yang juga dapat mentoleransi kondisi asam pada lesi karies menyusui.

Karies dapat terjadi kembali pada lokasi dan di sekitar lokasi pemulihan sebelumnya (karies berulang atau sekunder) dan pengobatan dari kondisi ini berkontribusi terhadap sebagian besar terapi restoratif pada populasi dewasa. Keterlibatan gigi tiruan sekunder juga menjadi perhatian khusus karena menyulitkan diagnosis noninvasif dan meningkatkan risiko peradangan pulpa dan infeksi. Mutans streptococci dan lactobacilli telah diisolasi dalam jumlah tinggi dari karies berulang sementara mikroflora yang lebih beragam telah diisolasi ketika dentin telah terkena.

### **Mikrobiologi dari karies pada permukaan akar gigi**

Pengurangan karies enamel di masyarakat berdampak pada dipertahankannya set gigi pada sebagian besar populasi masyarakat dewasa tua dan lansia. Resesi gingival umum terjadi pada lansia yang memaparkan permukaan sementum yang rentan dari akar dan menyebabkan kolonisasi mikroba. Permukaan akar juga dapat terpapar karena cedera mekanis atau operasi periodontal (scaling dan root planing). Permukaan sementum bahkan lebih rentan daripada enamel terhadap demineralisasi oleh asam plak. Prevalensi karies permukaan akar meningkat seiring bertambahnya usia dan sekitar 60% dari individu yang berusia 60 tahun atau lebih memiliki karies atau tambalan pada akar. Asapun profil mikroba pada plak akar gigi ditunjukkan pada Tabel 6.1.

**Tabel 6.1** Jenis bakteri utama pada plak permukaan akar gigi (disajikan dalam rerata hitung dan persentase isolasi)

Spesies Bakteri	Permukaan Akar Sehat	Karies Permukaan Akar	
		Karies tahap awal	Karies tahap akhir
Mutans streptococci	2 (84%)	29 (92%)	8 (92%)
<i>Streptococcus sanguinis</i>	19 (96%)	11 (97%)	22 (85%)
<i>Actinomyces naeslundii</i>	12 (90%)	11 (85%)	13 (96%)

### **Invasi bakteri pada dentin dan saluran akar gigi**

Karies dapat berkembang dan mempengaruhi dentin dengan beberapa cara yakni:

- (a) perkembangan langsung dari lesi karies enamel;
- (b) ekstensi dari karies permukaan akar;
- (c) ekstensi karies dari kantong periodontal melalui kanal lateral atau aksesori,
- (d) fraktur atau trauma selama prosedur operasi,
- (e) karies sekunder atau berulang.

Scaling dan root planing dapat mempengaruhi permukaan akar sehingga memungkinkan invasi bakteri dengan memaparkan tubula dentin. Selain itu, bakteri juga dapat menempel pada pulpa yang terluka setelah terjadinya bakteremia transien (anachoresis).

Komunitas mikroba pada bagian invasive dari lesi dentin memiliki diversitas yang beragam dan mengandung banyak bakteri Gram positif anaerob fakultatif dan obligat dari genera *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Parvimonas* (sebelumnya *Peptostreptococcus*), *Propionibacterium* dan *Rothia*. Streptokokus jarang dapat ditemukan pada bagian ini, namun jika *Streptokokus mutans* ditemukan, spesies ini dapat merupakan organisme yang paling dominan. Bakteri gram negatif seperti *Prevotella*, *Porphyromonas*, dan *Fusobacterium spp.* dapat juga diisolasi tetapi umumnya hanya ada dalam jumlah yang sedikit.

Mikroflora yang ditemukan di dentin dan pulpa gigi dari individu dengan penyakit periodontal juga beragam dan kemungkinan berasal dari area subgingival. Banyak spesies Gram positif dan Gram negatif yang telah diidentifikasi. Beberapa dari organisme ini lebih lazim ditemukan pada dentin (misalnya *A. odontolyticus*, *Bifidobacterium spp.*), beberapa mendominasi bagian dalam pulpa (anaerob berpigmen hitam), sementara yang lain ditemukan di kedua lokasi tersebut (misalnya *A. naeslundii*, *Veillonella spp.*, *F nukleatum*). Kolagen dentin didenaturasi dan dimodifikasi selama proses

karies serta menjadi lebih rentan terhadap kerusakan oleh protease non-spesifik yang diproduksi oleh bakteri asidogenik dan proteolitik.

Bakteri dalam tubulus dentin memperoleh nutrisi dari cairan dentin yang mengandung glikoprotein seperti IgG, albumin dan fibrinogen. Ketika streptokokus terpapar dengan kolagen tipe I, terjadi up-regulasi gen spesifik yang meningkatkan adhesi sel dan pertumbuhan organisme. Sebagai contoh, *S. gordonii* meningkatkan ekspresi adhesin, antigen I / II, dan rantai panjang streptokokus yang terbentuk di sepanjang fibril kolagen.

Peradangan dapat terjadi setelah bakteri mencapai pulpa yang dapat mengakibatkan nekrosis pada saluran akar. Konsekuensi selanjutnya dari kondisi ini adalah mikroorganisme dapat menyerang dan menghancurkan jaringan di sekitar apeks akar dan menyebar secara sistemik atau hanya menimbulkan infeksi lokal. Beragam jenis bakteri telah dikultur dari tubulus akar dan abses termasuk anaerob berpigmen hitam (*Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Porphyromonas endodontalis*, *P. gingivalis*), *Prevotella dentalis*, *Campylobacter sputorum*, *Eubacterium spp.* dan *Parvimonas spp.* Beberapa spesies ini (*P. endodontalis*, *P. dentalis*) ditemukan hampir secara eksklusif di saluran akar yang terinfeksi dan abses awal endodontal. *Propionibacterium*, *Eubacterium* dan *Fusobacterium spp.* juga dapat menjadi bakteri utama dengan sebagian kecil *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Actinomyces* dan *Veillonella spp.* pada beberapa kasus nekrosis pulpa. Kombinasi bakteri tertentu dikaitkan dengan gejala klinis endodontik, mis. *Parvimonas micra*, *Porphyromonas* dan *Fusobacterium* dikaitkan dengan timbulnya rasa sakit. Pengobatan infeksi saluran akar meliputi penghilangan jaringan yang rusak dan mati baik secara mekanis maupun dengan irigasi yang kadang-kadang disertai dengan pengobatan dengan agen antimikroba untuk mengurangi komunitas mikroba ke tingkat di mana rongga dapat dipulihkan secara efektif.

### **Tes Mikrobiologis untuk Memprediksi Kasus Karies**

Tes mikrobiologi telah digunakan dalam upaya untuk memprediksi lokasi atau individu yang berisiko karies. Tes ini biasanya melibatkan perkiraan

jumlah streptokokus mutans baik dalam sampel plak atau air liur dengan penghitungan jumlah plate di laboratorium atau dengan teknik semi-kuantitatif yang tersedia secara komersial. Saat ini terdapat metode molekuler yang dapat mendeteksi bakteri kariogenik dengan cepat. Meskipun korelasi positif yang kuat telah ditemukan antara tingkat *mutans streptococci* dengan risiko karies pada kelompok atau populasi, hubungan ini bersifat kurang jelas pada skala individu karena karies adalah penyakit multi-faktorial dan studi klinis menunjukkan bahwa hubungan antara *mutans streptokokus* dan karies tidak bersifat mutlak.

Prediktor terbaik untuk memprediksi karies adalah status karies saat ini dari individu. Dalam kasus seperti itu, pasien dengan insidensi karies yang tinggi dapat diasumsikan tidak hanya memiliki mikroflora yang relevan tetapi juga faktor risiko yang tepat (diet kariogenik, aliran saliva terganggu, dll.) yang kondusif untuk pembentukan lesi. Pada pasien seperti ini, tes mikrobiologi berdasarkan jumlah streptokokus mutans dapat memberikan nilai prediktif positif yang tinggi sementara pada subjek lain prediksi positif hanya sekitar 40-50%. Secara umum, tidak adanya *streptokokus mutans* adalah indikator yang lebih kuat untuk risiko karies yang rendah daripada kehadiran bakteri ini sebagai prediktor risiko karies yang tinggi.

Tes mikrobiologi saliva paling tepat digunakan pada anak kecil (di bawah usia empat tahun) karena tes ini dapat mengidentifikasi bayi yang berisiko penyakit ini. Tes semacam itu juga dapat berguna dalam follow up pasien berisiko tinggi seperti pemakai pita ortodontik dan pasien xerostomic. Tes juga dapat digunakan dalam peran sekunder untuk memantau kepatuhan pasien dalam hal kontrol diet atau dalam memotivasi pasien dengan memberi bukti nyata dari kondisi mulut mereka sendiri.

### **Determinan Patogenik Bakteri Kariogenik**

Determinan kariogenitas sering dikaitkan dengan metabolisme gula (Tabel 6.2). Mutan yang memiliki defek dalam berbagai aspek metabolisme sukrosa telah diteliti dan dievaluasi dalam hal kariogenisitas relatif mereka pada model binatang. Strain *S. mutans* dengan defek pada proses sintesis glukon

tidak larut tidak mampu mengkolonisasi gigi seefektif strain normal dan menyebabkan lebih sedikit lesi karies pada hewan (tikus). Sintesis senyawa penyimpanan intraseluler memungkinkan *S. mutans* untuk terus membuat asam bahkan tanpa adanya karbohidrat diet. Mutan yang cacat dalam sintesis polisakarida intraseluler (IPS) menghasilkan lesi karies lebih sedikit daripada strain induk ketika diinokulasi dalam kultur murni pada tikus gnotobiotik. Mutan dari *S. mutans* dengan defek baik dalam aktivitas laktat dehidrogenase atau fruktosiltransferase juga sangat kurang kariogenik pada model tikus karies dan sebaliknya defek pada fruktanase terbukti tidak penting untuk virulensi.

Adapun ciri khas bakteri kariogenik adalah:

- mampu mentransport dan mengakumulasi gula dengan cepat ketika berkompetisi dengan bakteri plak lainnya,
- mampu mengkonversi gula menjadi asam dengan cepat, dan
- mampu mempertahankan aktivitas ini dan tumbuh bahkan di bawah kondisi lingkungan yang ekstrim seperti pada pH rendah.

Beberapa bakteri mulut mampu mentoleransi kondisi asam untuk periode yang berkepanjangan, tetapi sebagian besar strain *streptokokus mutans* dan *lactobacilli* tidak hanya mampu bertahan hidup (bertahan hidup) pada pH rendah tetapi juga mampu terus memetabolisme dan berkembang biak. Bakteri-bakteri ini bersifat asidogenik karena memproduksi asam kuat dan aciduric karena tropismenya pada lokasi dengan pH rendah. Keberhasilan mikroba dalam lingkungan asam tergantung pada kemampuan sel mempertahankan pH intraseluler yang konstan meskipun terjadi fluktuasi tajam pada pH eksternal dan *S. mutans* melakukan hal ini melalui sejumlah mekanisme khusus. Beberapa strain spesies lain juga menunjukkan fenotipe toleran asam seperti anggota kelompok anginosus-, mitis, dan salivarius, sementara terdapat variasi dalam toleransi asam bahkan di antara strain *S. mutans*.

**Tabel 6.2** Beberapa determinan patogenik pada bakteri dan peranannya dalam patogenesis karies

Spesies bakteri	Peranan dalam patogenesis karies
<b>Sistem transportasi gula</b>	Sistem transport berafinitas tinggi dan rendah yang beroperasi pada spektrum kondisi lingkungan yang luas sehingga memungkinkan uptake gula walaupun pada kondisi lingkungan ekstrim
<b>Produksi Asam</b>	Glikolisis yang sangat efisien memungkinkan diproduksinya suasana pH yang rendah pada plak
<b>Acidurisitas</b>	Bakteri memiliki sistem transport dan buffer yang memungkinkan bakteri tersebut berkembang biak, bermetabolisme dan tumbuh pada suasana asam
<b>Polisakarida ekstraseluler (EPS)</b>	EPS membentuk matriks plak, berperan dalam perlekatan interseluler, dan melokalisasi produk fermentasi asam
<b>Polisakarida intraseluler (IPS)</b>	IPS digunakan sebagai substrat ketika ketersediaan gula yang rendah pada lingkungan sehingga memungkinkan produksi asam yang berkelanjutan

## Penyakit Periodontal

Istilah ‘penyakit periodontal’ mencakup sejumlah kondisi di mana jaringan pendukung gigi mengalami proses patologis. Penyakit periodontal sering terjadi di negara maju dan merupakan penyebab utama kerusakan gigi. Pada penyakit periodontal, epithelium junctional di dasar celah gingiva bermigrasi ke akar gigi membentuk kantong periodontal. Hal ini sebagian diakibatkan langsung oleh mikroorganisme namun juga sebagai akibat dari efek samping tidak langsung dari respon inflamasi host sebagai respon terhadap akumulasi plak.

### ***Ekologi Kantong Periodontal: Implikasi untuk Pengambilan Sampel Plak***

Sebagaimana dibahas dalam Bab 2, 4 dan 5, ekologi celah gingiva berbeda dengan lokasi lain di mulut. Lingkungan ini bersifat lebih anaerobik dan selalu terpapar dengan *gingival crevicular fluid* (GCF). Pada kondisi patogenik, celah ini berkembang menjadi kantong dan Eh (potensi oksidasi-reduksi) menurun drastis ke tingkat yang rendah yang bersifat sangat anaerobik, sedangkan aliran GCF meningkat sebesar 147% pada gingivitis dan hingga 30 kali lipat dalam periodontitis. Walaupun GCF memberikan

faktor pertahanan humoral dan seluler untuk terhadap mikroba, cairan ini juga menyediakan sejumlah protein dan glikoprotein yang berfungsi sebagai substrat baru untuk metabolisme bakteri seperti besi dan molekul yang mengandung haeme seperti transferrin dan hemoglobin. Tidak seperti karies gigi, banyak bakteri yang terkait dengan penyakit periodontal adalah asaccharolytic yang tidak dapat memetabolisme karbohidrat tetapi bersifat proteolitik.

Konsekuensi dari proteolisis adalah peningkatan pH dalam kantong gingival menjadi sedikit basa (pH 7,4-7,8) yang lebih tinggi dibandingkan dengan kondisi sehat (sekitar pH 6,9). Pertumbuhan dan aktivitas enzim patogen periodontal seperti *Porphyromonas gingivalis* meningkat oleh karena kondisi pertumbuhan yang alkali. Demikian juga suhu kantong periodontal yang meningkat sedikit selama peradangan. Perubahan-perubahan dalam lingkungan ini mempengaruhi ekspresi gen dan mengubah daya saing patogen periodontal seperti *P. gingivalis* sehingga mengubah keseimbangan alami (homeostasis) dari mikroflora subgingiva yang mendukung pertumbuhan organisme anaerob proteolitik yang seringkali berupa gram negatif.

Aliran GCF dapat menghilangkan mikroorganisme yang tidak melekat kuat ke permukaan. Permukaan sementum gigi dikolonisasi oleh bakteri Gram positif dari genus *Streptococcus* dan *Actinomyces*. Banyak patogen periodontal (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium spp.*) dapat menempel pada lapisan sel ini melalui mekanisme koagregasi / coadhesion. Organisme anaerob berpigmen hitam dan *Parvimonas micra* (sebelumnya *Peptostreptococcus micros*) juga dapat bertahan di dalam kantong gingival karena kemampuan penempelan pada sel epitel krevikular. Keterikatan organisme ini dengan sel-sel gingival sangat meningkat ketika epitel telah terpapar dengan protease dari bakteri atau host.

### ***Mikrobiologi Penyakit Periodontal***

Klasifikasi penyakit periodontal telah berubah seiring dengan terungkapnya riwayat alami penyakit ini. Dalam skema klasifikasi baru terdapat sedikit

penekanan pada laju perkembangan penyakit atau pada usia pasien. Jenis utama penyakit periodontal adalah: (a) penyakit gingiva, (b) periodontitis kronis, (c) penyakit periodontal nekrosis, dan (d) periodontitis agresif. Periodontitis kronis dan agresif dapat bersifat terlokalisir atau ekstensif serta dapat merupakan perkembangan dari periodontitis kronis yang diakibatkan oleh diabetes, merokok, obat-obatan tertentu dan infeksi HIV. Periodontitis juga dapat terjadi sebagai manifestasi penyakit sistemik, misalnya sebagai akibat gangguan hematologis (neutropaenia dan leukemia) atau kelainan genetik yang mempengaruhi fungsi neutrofil (misalnya sindrom Papillon-Lefèvre, Chediak-Higashi syndrome). Ada beberapa bentuk penyakit periodontal langka lainnya yang tidak akan dibahas dalam Bab ini yang disebabkan oleh perkembangan dan kelainan bentuk serta kondisi yang didapat atau lesi endodontik.

Pada penyakit periodontal, terjadi pergeseran keseimbangan mikroflora subgingiva dari keadaan normal. Celah gingiva yang sehat memiliki proporsi bakteri Gram positif, fakultatif anaerob seperti *Streptococcus* dan *Actinomyces* yang besar. Anaerob berpigmen hitam yang paling sering diisolasi pada gingiva yang sehat adalah *Prevotella melaninogenica* meskipun *P. nigrescens* juga diisolasi pada beberapa kasus namun *Porphyromonas gingivalis* jarang diisolasi. Studi molekuler menggunakan pendekatan non-kultur (misalnya amplifikasi 16S rRNA; FISH) telah menunjukkan bahwa mikroflora subgingiva sangat beragam bahkan dalam kondisi sehat. Sejumlah spirochaeta dapat dideteksi seperti *Treponema vincentii*, *T. denticola*, *T. maltophilum* dan *T. lecithinolyticum*, serta anggota genus *Selenomonas*, *Prevotella*, *Capnocytophaga* dan *Campylobacter*. Sekitar 40% dari klon yang diamplifikasi merupakan phylotypes yang baru seperti bakteri TM7 di mana tidak ada contoh yang dapat dikultur namun sering dideteksi dalam sampel, dan menyusun sekitar 1% dari total bakteri di lokasi subgingiva yang sehat.

### **Gingivitis**

Gingivitis marginal kronis adalah respons inflamasi yang tidak spesifik dan bersifat reversibel terhadap plak gigi pada margin gingiva. Jika kebersihan

mulut dipulihkan, gingivitis biasanya mereda dan jaringan menjadi normal secara klinis. Perkiraan kejadian gingivitis sulit untuk ditentukan tetapi seluruh populasi dapat dipengaruhi oleh kondisi ini pada tahap tertentu. Umumnya gingivitis dianggap sebagai hasil dari proliferasi non-spesifik dari mikroflora celah gingiva normal karena kebersihan mulut yang buruk. Penyakit gingival juga dapat dimodifikasi oleh faktor sistemik. Tanda-tanda klinis umumnya jelas dan gingiva lebih sering mengalami edema dan meradang pada individu yang mengalami gangguan hormonal (misalnya selama pubertas atau kehamilan) tetapi obat tertentu (misalnya obat imunosupresif) juga dapat menyebabkan gingivitis.

Mikroflora yang terkait dengan gingivitis bersifat lebih beragam dan berbeda secara keseluruhan dari yang ditemukan dalam keadaan sehat. Terdapat peningkatan (10-20 kali lipat) dari massa plak dan terdapat juga pergeseran dari plak yang didominasi *streptococci* dari gingiva normal menjadi didominasi oleh *Actinomyces spp.*, *Capnophilic* (terutama *Capnocytophaga spp.*) dan gram negatif anaerobic obligat. Mikroflora menjadi lebih beragam seiring dengan berkembangnya gingivitis meskipun tak satu pun dari taksa-taksa tersebut yang secara khusus terkait dengan gingivitis. Namun, beberapa organisme yang jarang ditemukan dalam kondisi sehat ditemukan lebih sering pada gingivitis.

Tidak semua lokasi dengan gingivitis berkembang menjadi bentuk penyakit periodontal yang lebih serius, tetapi umumnya gingivitis mendahului perkembangan periodontitis. Beberapa spesies yang mendominasi pada periodontitis, tetapi tidak terdeteksi di gingiva sehat, telah ditemukan dalam persentase kecil pada gingivitis. Hal ini menunjukkan bahwa kondisi lingkungan yang berkembang selama gingivitis (misalnya perdarahan, peningkatan aliran GCF) dapat mendukung pertumbuhan spesies yang terlibat dalam periodontitis.

### ***Periodontitis kronis***

Periodontitis kronis adalah bentuk paling umum dari penyakit periodontal lanjut yang mempengaruhi populasi umum dan merupakan penyebab utama

kehilangan gigi setelah usia 25 tahun. Di Amerika Serikat, sekitar sepertiga populasi dewasa menderita penyakit ini pada suatu saat selama hidup mereka. Penyakit ini berbeda dari gingivitis kronis karena selain gingiva yang terlibat terdapat juga kehilangan perlekatan antara permukaan akar, gingiva dan tulang alveolar, dan tulang itu sendiri serta pendarahan (Gambar 6.3). Berbeda dengan gingivitis, perubahan patologis ini tidak dapat diubah. Di dalam skema klasifikasi saat ini, periodontitis dapat berupa penyakit terlokalisir atau ekstensif. Faktor-faktor yang meningkatkan retensi plak atau menghambat pemindehan plak, seperti kalkulus subgingiva, restorasi yang terhambat atau gigi yang padat, dapat mempengaruhi periodontitis kronis.



**Gambar 6.3** Foto radiograf dari periodontitis kronis yang menunjukkan adanya kehilangan tulang spongiosa (bone loss)

Bakteri yang terlibat dalam periodontitis kronis umumnya adalah basil gram negatif yang bersifat anaerob dan bakteri berbentuk filament yang banyak diantaranya adalah asaccharolytic tetapi proteolitik (Tabel 6.3). Selain itu, ditemukan juga *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* dan *Treponema denticola* pada kantong periodontal yang lebih dalam. Sebaliknya, *A. naeslundii* sering dianggap sebagai 'host yang kompatibel' dan umumnya berhubungan dengan lokasi yang sehat. Terdapat perubahan progresif dalam komposisi mikroflora dari kondisi sehat dan gingivitis ke

periodontitis. Perubahan ini tidak hanya melibatkan munculnya spesies yang tampaknya tidak terdeteksi, tetapi juga modifikasi pada jumlah atau proporsi dari berbagai spesies yang sudah ada.

**Tabel 6.3** Jenis-jenis bakteri yang umum didapatkan pada periodontics kronis

GRAM POSITIF	GRAM NEGATIF
<p><i>Eubacterium brachy</i>  <i>Eubacterium nodatum</i>  <i>Mogibacterium timidum</i>  <i>Parvimonas micra</i>  <i>Peptostreptococcus</i>  <i>Parvimonas micra</i></p>	<p><i>Tannerella forsythia</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Porphyromonas gingivalis</i>  <i>Prevotella intermedia</i>  <i>Prevotella loescheii</i>  <i>Dialister pneumosintes</i>  <i>Campylobacter rectus</i>  <i>Treponema spp.</i></p>

Dua teori telah diajukan untuk menjelaskan munculnya spesies yang sebelumnya tidak terdeteksi. Hal ini mungkin terjadi karena pertumbuhan selektif (pengayaan) dari mikroorganisme yang hadir dalam kondisi sehat namun hanya dalam jumlah yang sangat sedikit karena adanya perubahan lingkungan selama perkembangan penyakit. Kemungkinan lain adalah karena adanya perolehan eksogen patogen periodontal dari lokasi atau subjek yang berpenyakit. Penerapan pendekatan molekuler telah mengidentifikasi banyak organisme patogenik di lokasi yang sehat namun dalam jumlah yang sangat rendah. Sementara, bukti dari penularan organisme seperti *P. gingivalis* dan *A. actinomycetemcomitans* antar pasangan telah dikonfirmasi. Namun, dalam situasi apa pun, perubahan besar pada ekologi habitat harus terjadi untuk memungkinkan organisme minoritas tersebut untuk mengungguli anggota mikroflora yang dominan dan mencapai proporsi yang signifikan secara klinis dalam biofilm subgingival. Perubahan lingkungan yang paling mungkin mampu menyebabkan pergeseran dalam mikroflora adalah faktor-faktor yang berkaitan dengan respon inflamasi host. Peningkatan aliran GCF tidak hanya memaparkan komponen pertahanan pejamu tetapi juga berbagai nutrisi baru yang bersifat selektif untuk pertumbuhan bakteri

anaerob asaccharolytic. Metabolisme proteolitik yang terjadi mengarah pada peningkatan pH lokal yang juga mendukung pertumbuhan banyak bakteri yang mendominasi periodontitis.

### ***Penyakit Periodontal Nekrosis***

Baik gingivitis ulseratif nekrosis dan periodontitis ulseratif nekrosis termasuk dalam kategori penyakit ini. Tidak jelas apakah penyakit periodontal nekrosis merupakan penyakit yang terpisah atau merupakan bagian dari suatu proses penyakit tunggal. Kedua kondisi ini dapat merupakan manifestasi dari masalah sistemik yang mendasari seperti infeksi HIV dan dapat juga dikaitkan dengan stres emosional dan merokok.

Gingivitis ulseratif nekrosis (*Necrotizing ulcerative gingivitis/ NUG*), yang juga dikenal sebagai penyakit Vincent, parit mulut (*trench mouth*), atau gingivitis nekrosis akut, adalah bentuk peradangan nekrosis parah pada papila interdental yang disertai dengan perdarahan gingiva spontan dan rasa sakit yang hebat. Hal ini ditandai secara klinis oleh pembentukan pseudomembran abu-abu pada gingiva yang mudah mengelupas dan mengmaparkan area perdarahan di bawahnya. NUG sering dapat didiagnosis dari halitosis (bau mulut) khas yang dihasilkannya. NUG adalah infeksi yang sebenarnya dan mikroorganisme dapat terlihat menyerang jaringan gingiva host. Dalam apusan jaringan patologis, mikroba penyerang menyerupai spirochaeta dan bakteri fusiform (kompleks fuso-spirochaetal). Evaluasi dengan mikroskop elektron menunjukkan bahwa mikroorganisme menyerang terutama terdiri dari spirochaetes berukuran besar dan menengah yang hadir dalam lesi dalam jumlah tinggi mendahului mikroorganisme lainnya.



*Necrotizing ulcerative periodontitis* adalah kondisi menyakitkan yang mempengaruhi sebagian kecil subyek HIV-positif. Pendekatan molekuler (non-kultur) telah dilakukan dan mendeteksi berbagai macam bakteri termasuk *Bulleida ekstructa*, *Dialister*, *Fusobacterium*, *Selenomonas*, *Veillonella*, anggota filum TM7, dan streptokokus anaerobic. Namun, organisme yang umumnya diisolasi dari penyakit periodontal pada pasien dengan HIV-negatif (misalnya *P. gingivalis*) tidak ditemukan.

### ***Periodontitis Agresif***

Periodontitis agresif adalah kondisi langka (hanya didapatkan pada sekitar 0,1% dari kelompok usia rentan) yang biasanya terjadi pada remaja. Penyakit ini muncul mulai saat pubertas dan lebih sering terjadi pada anak perempuan. Kasus ini sering berkelompok dalam keluarga dan menyebabkan kehilangan perlekatan gigi yang cepat. Periodontitis agresif juga menunjukkan beberapa predisposisi rasial dan lebih umum ditemukan pada orang-orang asal Afrika Barat dan Asia. Dua bentuk penyakit ini adalah periodontitis agresif lokal yang memiliki karakteristik berupa kehilangan tulang alveolar yang secara khas terlokalisir pada gigi molar permanen pertama dan gigi insisivus. Sebaliknya, bentuk umum dari penyakit ini mempengaruhi banyak gigi dan mayoritas pasien dengan periodontitis agresif memiliki berbagai kelainan fungsional neutrofil.

Kelainan ini telah dikaitkan dengan jalur transduksi sinyal dan berkurangnya kemotaksis dan fagositosis tetapi dengan peningkatan produksi radikal superoksida. Faktor-faktor ini umumnya berkombinasi atau menjadi penyebab langsung dari jumlah yang relatif tinggi dari *Aggregatibacter* (sebelumnya *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*. Mikroflora plak dari pasien dengan periodontitis agresif relatif jarang ditemukan karena keparahan dan kecepatan kerusakan jaringan dan pengeroposan tulang. Terdapat relatif sedikit mikroorganisme ( $10^6$  CFU/pocket) dari sejumlah spesies yang terbatas dan sebagian besar adalah basil Gram negatif capnophilic (CO<sub>2</sub>). Di lain pihak, *A. actinomycetemcomitans* dapat diisolasi dari 97% lokasi yang terkena dan menyusun 70% dari

mikroflora yang dikultur.

Terdapat lima serotipe (a – e) dari *A. actinomycetemcomitans* dan lebih dari satu serotipe dapat ditemukan pada mulut suatu individu. Strain *A. actinomycetemcomitans* menghasilkan berbagai faktor virulensi, termasuk leukotoksin yang kuat (yaitu protein yang toksik terhadap sel polimorfonuklear), LPS (endotoksin, yang dapat merangsang resorpsi tulang), dan material terkait permukaan sel yang juga menginduksi resorpsi tulang. Selain itu, *A. actinomycetemcomitans* menghasilkan enzim pendegradasi kolagen, serta faktor lain yang kurang terdefinisi dengan baik, yang memodulasi aktivitas pertahanan pejamu. *A. actinomycetemcomitans* juga dapat menyerang jaringan ikat gingival. Umumnya, strain serotipe b lebih sering ditemukan pada periodontitis agresif. Transmisi strain dalam keluarga dapat terjadi dan penelitian molekuler telah memberikan bukti adanya klon virulen. Klon JP2 menghasilkan leukotoksin dalam jumlah tinggi dan ditemukan secara endemik pada orang-orang dari Maroko dan bagian lain dari Afrika Barat Laut. Kehadiran klon JP2 ini dalam plak secara signifikan meningkatkan risiko remaja yang menderita periodontitis agresif (risiko meningkat 18 kali lipat dibandingkan dengan subjek tanpa *A. actinomycetemcomitans*, meskipun risiko ini berkurang jika klon JP2 dan non-JP2 ditemukan secara bersamaan).

Berbeda dengan kebanyakan bentuk lain dari penyakit periodontal, periodontitis agresif lokal muncul sebagai hasil dari aktivitas mikroflora yang relatif spesifik yang didominasi oleh satu spesies. Sebagaimana dinyatakan di atas, pada beberapa lokasi, *A. actinomycetemcomitans* belum tentu berperan sebagai mikroorganisme dominan yang analog dengan situasi yang dijelaskan sebelumnya sehubungan dengan karies gigi dan kehadiran *mutans streptococci*. Dalam kantong ginggival, spirochaeta kecil, *Eikenella corrodens*, *Wolinella sp.* dan *Fusobacterium nucleatum* sering lebih banyak ditemukan.

Dalam sebuah penelitian tentang periodontitis agresif generalisata, spesies *Treponema* seringkali terkait erat dengan penyakit (termasuk morfotipe yang tidak dapat dikulturkan tetapi dapat dibedakan dengan mikroskopi), seperti halnya *F. nucleatum*, *lactobacilli*, beberapa spesies

*Eubacterium*, *Parvimonas spp.*, *Prevotella intermedia* dan *Selenomonas spp.* Namun, peran dan signifikansi dari sebagian besar bakteri ini dalam penyakit belum ditentukan.

### ***Penyakit Periodontal Lainnya***

#### **1. *Gingivitis pada kehamilan***

Gingivitis ekstensif yang terlihat pada ibu hamil dikaitkan dengan peningkatan proporsi anaerob berpigmen hitam *P. intermedia* selama trimester kedua yang mungkin didasari oleh peningkatan kadar hormon steroid dalam GCF.

#### **2. *Gingivitis streptokokus akut***

Kondisi ini mempengaruhi gingiva yang dapat menyebabkan penyakit berat. Gingiva menjadi merah, bengkak dan penuh cairan (edematous) dengan peningkatan suhu dan disertai pembesaran kelenjar getah bening regional. Lancefield Group A *streptococci* (*S. pyogenes*) dapat diisolasi dari gingiva yang terkena. Penyakit ini biasanya didahului oleh sakit tenggorokan dan karena itu mungkin terdapat penyebaran langsung *S. pyogenes* dari tenggorokan ke gingiva.

#### **3. *Gingivitis herpes akut***

Sebagian besar kasus infeksi gingivitis berasal dari bakteri tetapi kadang-kadang viral gingivitis juga dapat terjadi terutama pada orang muda. Bentuk yang paling umum adalah gingivitis herpes akut dengan agen penyebabnya adalah Herpes simpleks tipe 1 (HSV-1). Gingivitis herpes akut biasanya terlihat pada anak-anak dan muncul sebagai pembengkakan ulseratif pada gingiva yang akut dan menyakitkan. Gejala-gejalanya dapat menetap selama 7 sampai 21 hari dan lesi herpes juga dapat ditemukan di bibir atau area mukosa mulut. Diagnosis biasanya dibuat berdasarkan kriteria klinis meskipun apusan sitologi dan efek sitopatik pada kultur juga telah digunakan untuk konfirmasi. Immunofluoresensi langsung juga digunakan untuk diagnosis kondisi ini. Agen antivirus (misalnya asiklovir dan penciclovir) dapat menjadi pengobatan yang efektif untuk penyakit ini.

#### 4. ***Gingivitis terkait diabetes mellitus***

Hubungan antara diabetes dan penyakit periodontal dapat bersifat dua arah. Kedua kondisi merangsang pelepasan sitokin pro-inflamasi yang memiliki efek langsung pada jaringan periodontal. Secara umum, pasien dengan diabetes memiliki episode gingivitis yang lebih berat dibandingkan dengan individu yang sehat terutama pada subjek yang lebih muda dengan kondisi kurang terkontrol. Adapun faktor-faktor risiko dari kondisi ini adalah disfungsi neutrofil, perubahan hubungan silang (cross-link) dan glikosilasi kolagen, gangguan sekresi faktor pertumbuhan dan gangguan penyembuhan. Tempat yang sakit memiliki proporsi *Capnocytophaga* yang lebih tinggi dan patogen periodontal lainnya termasuk *P. gingivalis* dan spirochaetes. Kadang-kadang, bakteri non-oral (mis. *Staphylococci*) dapat diisolasi. Perubahan mikroflora ini mencerminkan status imunitas host yang terganggu. Penyakit periodontal dapat meningkatkan resistensi insulin pada pasien diabetes. Patogen periodontal dapat meningkatkan mediator pro-inflamasi yang menyebabkan resistensi insulin dan peningkatan glukosa darah, sehingga meningkatkan risiko diabetes tipe 2 pada pasien. Perawatan mekanis periodontitis yang dikombinasikan dengan agen antimikroba dapat meningkatkan kontrol glikemik.

#### 5. ***Penyakit periodontal terkait HIV***

Respon kekebalan yang terganggu pada pasien HIV dapat mengakibatkan kolonisasi subgingiva oleh patogen oral oportunistik, seperti *Gemella*, *Dialister*, *Streptococcus* dan *Candida spp.* Patogen periodontal klasik seperti *P. gingivalis*, *T. forsythia* dan spirochaetes tidak selalu prevalen pada kasus ini.

#### 6. ***Noma (cancrum oris)***

Noma adalah penyakit gangren yang parah yang menyebabkan kerusakan nekrotik yang cepat pada jaringan lunak dan keras pada wajah termasuk tulang. Noma sering berakibat fatal sebelum adanya penggunaan antibiotik seperti metronidazole. Bentuk klasik dari penyakit ini mempengaruhi anak-anak, meskipun orang dewasa yang immunocompromized juga dapat terkena. Penyakit ini ditandai dengan

bau busuk yang kuat. Noma paling umum ditemukan di Afrika tetapi juga dilaporkan di beberapa bagian Amerika Latin dan Asia. WHO memperkirakan sekitar 200.000 anak di bawah usia 6 tahun terkena kondisi ini setiap tahun. Oleh karena itu, noma telah dinyatakan sebagai penyakit prioritas oleh WHO. Adapun beberapa faktor risiko noma seperti kekurangan gizi, kebersihan mulut yang buruk dan sistem kekebalan yang terganggu karena infeksi campak, malaria atau HIV. Proses penyakit mungkin melibatkan tiga tahapan yakni (a) periode *staging*, di mana infeksi (misalnya campak) menurunkan status imunitas host dan kemunculan lesi oral awal; (b) periode infeksi, di mana beberapa pemicu mengaktifkan infeksi polimikrobia, dan (c) invasi jaringan dan fase perusakan, di mana kondisi ulseratif akut berkembang menjadi gangren oro-facial yang berotensi mengancam jiwa. *Fusobacterium necrophorum* yang dapat diisolasi dari ternak peliharaan, telah ditemukan pada beberapa lesi noma lanjut dan telah diusulkan sebagai organisme pemicu Cancrum oris. Anak yang terinfeksi sering melakukan kontak dengan hewan secara teratur. Bukti virus herpes oral, terutama *cytomegalovirus*, telah ditemukan pada pasien noma dan telah diduga bahwa infeksi seperti itu dapat menurunkan kekebalan lokal yang menyebabkan pertumbuhan berlebih bakteri patogen. Studi berbasis kultur telah menemukan *P. intermedia*, *streptococci* dan *Actinomyces spp*, serta patogen oportunistik seperti *staphylococci* dan *pseudomonads* pada lesi. Beberapa bakteri bersifat unik untuk lesi noma seperti anggota genera *Eubacterium*, *Porphyromonas* dan *Treponema*. Beberapa spesies yang lebih umum diisolasi dari tanah juga terdeteksi dan ini mungkin mencerminkan fakta bahwa lesi noma lanjutan bersifat terbuka dan terekspos pada lingkungan. Perawatan berfokus pada peningkatan kesehatan secara keseluruhan (mis. Rehabilitasi nutrisi), pemberian antibiotik spektrum luas dan edukasi kebersihan mulut. Pembedahan rekonstruktif sering diperlukan setelah penyembuhan selesai.

### **Mekanisme Patogenik dalam Penyakit Periodontal**

Penyakit periodontal ditandai oleh kerusakan progresif dari jaringan pendukung gigi tanpa adanya invasi jaringan yang signifikan (pada tahap awal). Kerusakan jaringan juga dimediasi oleh komponen permukaan dan

produk ekstraseluler bakteri. Produk-produk bakteri ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan gingiva dengan dua mekanisme yaitu kerusakan yang dihasilkan dari efek langsung enzim bakteri dan produk sitotoksik metabolisme bakteri dan komponen-komponen bakteri hanya bertanggung jawab secara tidak langsung sehingga kerusakan jaringan adalah efek samping yang tak terelakkan dari respon inflamasi host yang berlebihan terhadap antigen plak ('bystander damage').

Terdapat pula hipotesis yang mengusulkan peran virus herpes pada penyakit periodontal destruktif. Virus herpes simplex, virus cytomegalovirus dan virus Epstein-Barr tipe 1 telah terdeteksi pada lesi periodontitis agresif. Virus-virus ini dapat menginfeksi berbagai sel pejamu seperti leukosit polimorfonuklear, makrofag dan limfosit serta menginduksi ekspresi sitokin dan chemokin yang merusak jaringan. Dengan cara ini, diusulkan bahwa virus-virus ini dapat mengurangi keefektifan pertahanan host lokal sehingga memberikan kesempatan perkembangan dari bakteri subgingival tertentu dan mencapai tingkat yang signifikan secara klinis. Tropisme jaringan infeksi virus herpes dapat menjelaskan pola lokal kerusakan jaringan yang terlihat pada beberapa bentuk periodontitis sementara reaktivasi virus ini dapat menjelaskan sifat episodik dari kerusakan jaringan.

### ***Patogenisitas tidak langsung***

Setiap bakteri plak subgingiva dapat dianggap berperan dalam proses kerusakan jaringan melalui jalur patogenisitas tidak langsung jika organisme ini hanya berperan dalam menginduksi respon inflamasi. Antigen bakteri dapat menembus epitelium crevicular dan menstimulasi imunitas humoral atau seluler. Imunitas humoral menghasilkan sintesis imunoglobulin yang mengaktifkan kaskade komplemen yang mengarah ke peradangan dan pembentukan prostaglandin. Prostaglandin adalah mediator inflamasi namun juga dapat merangsang resorpsi tulang. Tingkat prostaglandin pada GCF berkorelasi dengan status periodontal dan dapat bertindak sebagai prediktor molekuler dari kehilangan perlekatan. Sebaliknya, imunitas seluler menyebabkan pelepasan sitokin dari limfosit T teraktivasi yang memodulasi

aktivitas makrofag. Makrofag aktif melepaskan sitokin seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), dan interleukin-1 (IL-1). Baik IL-1 dan TNF- $\alpha$  dapat menginduksi pelepasan kolagenase dari berbagai sel jaringan ikat termasuk fibroblas dan menyebabkan resorpsi tulang serta kerusakan jaringan.

Sel-sel jaringan host yang penting di celah gingiva adalah epitelium kantung ginggival dan ligamen periodontal. Sel-sel ini memiliki molekul kolagen dan glikosaminoglikan (GAG) yang terkait dengan inti protein. Proteoglikan utama dari gingiva dan ligamen periodontal adalah asam hialuronat, heparin sulfat, dermatan sulfat dan kondroitin sulfat. Proteoglikan ini dapat didegradasi oleh elastase dan cathepsin B. Kedua enzim telah ditemukan di celah gingiva yang meradang dan mungkin berasal dari polimorf, makrofag dan fibroblast. Sel mast dapat ditemukan bermigrasi melalui epitel junctional dan ke dalam kantong serta dapat melepaskan histamine, molekul vaso-aktif, serta berbagai protease.

Banyak sel host di celah gingiva juga mengandung inhibitor proteinase seperti inhibitor  $\alpha$ -1-proteinase dan  $\alpha$ -2-macroglobulin yang berperan untuk menonaktifkan protease dalam jaringan host sehingga memungkinkan host untuk mengontrol kekuatan destruktif yang potensial dari respon inflamasi. Protease bakteri dapat menurunkan molekul kontrol penting ini yang menyebabkan peningkatan 'bystander damage' ke jaringan. Sebagian kerusakan jaringan pada penyakit periodontal aktif disebabkan oleh respon imun yang tidak terkontrol.

### ***Patogenitas langsung***

Dalam patogenitas langsung, patogen diduga menghasilkan berbagai faktor virulensi potensial yang memungkinkan terjadinya kerusakan langsung jaringan seperti:

- (a) berkoloni dan berkembang biak pada area subgingiva,
- (b) menghindari atau menonaktifkan imunitas host,
- (C) menginduksi kerusakan jaringan
- (d) menginvasi jaringan host.

**Tabel 6.5** Tahapan penyakit periodontal dan faktor virulensi yang berkaitan dengan tahapan-tahapan tersebut

Tahapan Penyakit	Faktor Virulensi Bakteri
<i>Perlekatan pada jaringan host</i>	Adhesin dan Fimbriae
<i>Multiplikasi pada lokasi patologis</i>	Produksi protease; perkembangan rantai makanan antar spesies; produksi inhibitor seperti bakteiosin
<i>Evasi/Penghindaran dari sistem imunitas host</i>	Kapsul/slime; penghambat reseptor PMN; leukotoxin; Protease spesifik immunoglobulin; protease spesifik komplemen; induksi T supressor
<i>Kerusakan jaringan</i>	<p><b>Langsung:</b> Enzim: protease spesifik arginin (ginggipain); kolagenase; hyaluronidase; kondroitin sulfatase</p> <p>Faktor resorpsi tulang: Asam lipoteikoat; LPS; Kapsul bakteri; substansi pada permukaan sel</p> <p>Sitotoksin: asam butirat dan propionat; indol; amina; amonia; senyawa sulfur</p> <p><b>Tidak langsung:</b> Respon inflamasi terhadap antigen plak</p>

### 1. Kolonisasi dan multiplikasi

Patogen periodontal dapat menempel dan mengkolonisasi permukaan subgingival melalui adhesin bakteri yang berinteraksi dengan reseptor spesifik. Reseptor-reseptor ini dapat ditemukan baik pada permukaan akar atau pada sel-sel epitel gingiva. Selain itu, patogen-patogen mungkin meberinteraksi secara ko-adhesi dengan bakteri Gram positif seperti *streptococci* dan *Actinomyces spp* yang telah melekat sebelumnya. Beberapa patogen putatif ini menghasilkan berbagai protease (misalnya *Porphyromonas gingivalis* menghasilkan gingipains dengan spesifisitas baik untuk residu arginin atau lisin: arg- dan lys-gingipains) dan glikosidase untuk memperoleh nutrisi dari katabolisme molekul host. Sering ditemukan beberapa spesies dengan profil enzim komplementer bekerja bersama-sama untuk memecah molekul kompleks ini. Bakteri seperti *P. gingivalis* juga memiliki haemaglutinase dan bersifat hemolitik yang dapat menarget

substrat yang tepat untuk pelepasan kofaktor penting untuk pertumbuhan seperti haemin dari molekul host.

Arg-gingipains dari *P. gingivalis* menghidrolisis protein sehingga mengmaparkan residu arginin yang selanjutnya bertindak sebagai reseptor untuk fimbriae, sehingga memfasilitasi kolonisasi oleh paparan 'cryptitopes'. Gingipains *P. gingivalis* juga dapat berkontribusi secara nutrisi dengan menghasilkan faktor peningkatan permeabilitas vaskular bradikinin baik melalui aksi langsung pada kininogen atau melalui aktivasi pre-kallikrein sehingga meningkatkan ekstrasvasi protein plasma ke dalam kantung gingival. Lys-gingipain juga memainkan peran nutrisi yang penting dengan melepaskan haemin dari hemoglobin. Aktivitas yang sinergis dari arg- dan lys-gingipains diperlukan untuk produksi lapisan pigmen hitam pada permukaan *P. gingivalis* (lapisan micro-oxo bishaem) yang melindungi sel-sel terhadap kerusakan oksidatif.

## **2. Penghindaran dan / atau inaktivasi pertahanan host**

Sel fagosit membentuk komponen pertahanan utama host terhadap patogen periodontal. Banyak strain *A. actinomycetemcomitans* menghasilkan leukotoksin kuat yang mampu melisis neutrofil, monosit dan sub-populasi limfosit sementara tipe sel lain (misalnya sel epitel dan sel endotel, fibroblast, eritrosit) bersifat resisten. Leukotoxin adalah salah satu jenis kelompok protein RTX (repeats-in-toxin) cytolysin yang dapat membentuk pori. Klon JP2 dari *A. actinomycetemcomitans* serotype b memproduksi leukotoxin hingga 20 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan strain lain dan keberadaan organisme ini merupakan faktor risiko yang signifikan untuk periodontitis agresif lokal.

Patogen periodontal dapat menghasilkan berbagai molekul yang menyebabkan kerusakan jaringan dengan menginduksi sel host untuk menghasilkan sitokin pro-inflamasi. Molekul-molekul ini disebut 'modulins' dan beberapa contoh protein yang termasuk dalam kategori ini adalah lipopolisakarida dan komponen dinding sel lainnya yang tidak terlalu jelas. Komponen bakteri lainnya dapat menghambat chemotaxis dari leukosit polimorfonuklear (PMN) dan mengganggu kemampuan PMN

dalam membunuh bakteri atau fagositosis. Beberapa bakteri seperti *A. actinomycetemcomitans* juga mampu menimbulkan efek immunosupresif yang dimediasi oleh protein permukaan sel sementara *P. gingivalis* memiliki kapsul yang melindungi sel dari fagositosis. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. gingivalis*, dan patogen lainnya juga dapat menghindari pertahanan host dengan menyerang sel epitel.

Protease dari *P. gingivalis* memainkan peran penting dalam deregulasi kontrol respon inflamasi host dan menghindari efek dari komponen lain dari sistem kekebalan tubuh. Arg-gingipain dapat menginaktivasi kedua komplemen (misalnya dengan mendegradasi C3 dan C5) dan peptida antimikroba (Bab 2). Berbagai protease juga dapat menurunkan konsentrasi imunoglobulin (IgA, IgG, dan IgM) dan mengganggu ekstrasvasasi neutrophil sehingga mengurangi kemungkinan opsonisasi. Pemeliharaan homeostasis jaringan dan koordinasi respon imun bawaan serta adaptif bergantung pada jaringan sinyal intersel interseluler yang dimediasi oleh sitokin. Komponen *P. gingivalis* dapat menstimulasi produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1, tetapi arg- dan lys-gingipain dapat menumbangkan respons host ini dengan mendegradasi molekul-molekul kunci ini dan secara enzimatik memodifikasi yang lain.

Arg-gingipain juga dapat menonaktifkan dua protease inhibitor plasma utama yakni  $\alpha$ 1-antitrypsin dan  $\alpha$ 2-macroglobulin sehingga mengurangi kemampuan host untuk mengatur skala dan magnitudo dari respon inflamasi. Ekspresi dan aktivitas enzim-enzim ini diregulasi oleh perubahan lingkungan (misalnya peningkatan konsentrasi pH dan hemin lokal) yang terjadi selama transisi dari karies gingiva normal ke kantung periodontal. Patogen periodontal lainnya seperti *Tannerella forsythia* dan *Treponema denticola* juga menghasilkan protease dengan spesifitas arginin-x. Dengan demikian, beberapa patogen periodontal dapat menumbangkan dan menderegulasi upaya host untuk mengontrol plak subgingiva sehingga kerusakan jaringan 'bystander' terjadi yang disertai dengan masuknya nutrisi potensial sehingga pertumbuhan patogen secara selektif ditingkatkan.

### 3. *Enzim dan metabolit perusak jaringan*

Anggota mikroflora subgingiva menghasilkan enzim yang dapat memainkan peran langsung dalam kerusakan jaringan host pada kantung periodontal. Sebagai contoh, *P. gingivalis* telah terbukti menghasilkan kolagenase yang dapat mendegradasi kolagen meskipun sebagian besar aktivitas collagenase di GCF berasal dari host. Setelah didenaturasi, kolagen dapat dipecah oleh protease bakteri dengan spesifisitas yang lebih luas. Enzim lain yang dihasilkan oleh bakteri subgingival dapat merusak molekul matriks jaringan secara langsung seperti hyaluronidase, chondroitin sulphatase, dan glycyprolyl peptidase. Enzim ini juga dapat dideteksi pada vesikel membran luar bakteri Gram negatif seperti *P. gingivalis*. Vesikula ini dapat terlepas dari permukaan sel bakteri selama pertumbuhan yang meningkatkan kemungkinan penetrasi jaringan oleh enzim-enzim ini. Setelah integritas epitelium terganggu, peningkatan penetrasi metabolit bakteri sitotoksik seperti indole, amina, amonia, senyawa sulfur yang mudah menguap (misalnya metil mercaptan, H<sub>2</sub>S), dan asam butirat serta propionat dapat menyebabkan kerusakan lebih lanjut. *Fusobacterium nucleatum* adalah spesies yang paling umum diisolasi di kantung periodontal dan menghasilkan konsentrasi besar dari butirat serta senyawa sulfur yang mudah menguap. Pengeroposan tulang adalah ciri bentuk lanjutan dari penyakit periodontal dimana resorpsi tulang dapat diinduksi oleh molekul dari patogen periodontal (misalnya LPS, asam lipoteikoat dan protein terkait permukaan).

### 4. *Invasi*

Invasi mikroba jaringan host terjadi pada nekrosis ulseratif gingivitis (NUG) di mana terdapat invasi dangkal dari jaringan ikat gingiva oleh spirochaeta. Invasi juga terjadi pada bentuk lain dari penyakit periodontal seperti periodontitis agresif lokal, periodontitis kronis lanjut, dan penyakit periodontal terkait HIV. Ketahanan patogen seperti *P. gingivalis* berkaitan dengan kemampuan organisme ini untuk menyerang sel pejamu dan bertahan hidup di luar jangkauan pertahanan host.

Invasi jaringan gingiva oleh *A. actinomycetemcomitans* menunjukkan

beberapa kesamaan dengan patogen intraseluler lainnya seperti *Shigella flexneri* dan *Listeria monocytogenes*, tetapi dengan beberapa karakteristik unik yang berhubungan dengan penyebaran sel ke sel. Kontak antara *A. actinomycetemcomitans* dan sel host memicu penghilangan mikrovili, pembentukan 'kawah' pada permukaan sel host, dan pengaturan ulang aktin sel host di lokasi invasi. Bakteri tampak memasuki sel host melalui lubang yang mengembang pada permukaan sel dan proses entri terjadi di vakuola host yang terikat-membran. Membran vacuolar yang berasal dari host yang awalnya mengelilingi sel bakteri yang terinternalisasi segera menghilang dan *A. actinomycetemcomitans* tumbuh dengan cepat secara intraseluler dan menyebar ke sel-sel yang berdekatan dengan menggunakan mikrotubulus sel host. Penonjolan ini mengandung sel *A. actinomycetemcomitans* dan interkoneksi dengan sel host lain memungkinkan penyebaran sel ke sel terjadi.

### **Sinergi Patogenik dan Penyakit Periodontal**

Salah satu ciri khas yang paling konsisten dari mikrobiologi penyakit periodontal adalah terdapatnya isolate kompleks kelompok bakteri tertentu bakteri di lokasi yang sakit. Khususnya pada periodontitis kronis, komposisi campuran komponen bacterial dapat sangat berbeda baik di antara dan pada pasien-pasien yang memiliki gambaran klinis yang mirip.

Dalam menimbulkan penyakit, organisme harus mendapatkan akses ke dan menempel pada lokasi yang rentan, berproliferasi, mengatasi atau menghindari pertahanan pejamu, dan kemudian menghasilkan atau menginduksi kerusakan jaringan. Sejumlah besar karakteristik virulensi diperlukan untuk setiap tahap patogenesis dan mikroorganisme tunggal tidak dapat menghasilkan semua faktor ini secara optimal atau dalam setiap situasi. Dengan demikian, kerusakan jaringan mungkin disebabkan oleh kelompok bakteri yang saling berinteraksi. Dengan cara ini, penyakit periodontal adalah contoh yang sangat mencolok dari infeksi polymicrobial dimana mikroorganisme yang secara individual tidak dapat memenuhi semua persyaratan yang diperlukan untuk menyebabkan penyakit, saling

berinteraksi dan menggabungkan karakteristik virulensi yang dimiliki dalam menimbulkan penyakit (sinergisme patogenik). Dengan demikian, meskipun hanya beberapa spesies (misalnya *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema spp.*) menghasilkan enzim yang menyebabkan kerusakan jaringan secara langsung, persistensi dari 'patogen primer' di dalam kantong gingival mungkin tergantung pada organisme lain untuk menyediakan molekul atau media pengikat (misalnya reseptor untuk koagregasi pada *Streptococcus* dan *Actinomyces spp.*), atau nutrisi yang penting untuk pertumbuhan (misalnya vitamin K, protohaeme, suksinat) melalui jaringan makanan dan rantai makanan. Demikian juga bakteri yang mendukung pertumbuhan 'patogen primer' mungkin juga membutuhkan organisme lain untuk menekan atau menonaktifkan pertahanan pejamu atau untuk menghambat organisme pesaing (misalnya dengan produksi bakteriosin) untuk memastikan kesuksesan dan persistensi koloni. Bakteri juga dapat memiliki lebih dari satu fungsi dalam etiologi penyakit periodontal. Kemampuan kita untuk menginterpretasikan hasil dari studi mikrobiologi masa depan dari penyakit periodontal akan sangat meningkat jika peran (atau relung; Ch. 1) spesies tertentu dalam proses penyakit telah banyak diketahui. Pada infeksi polimikrobial seperti penyakit periodontal, mikroorganisme masih dapat berperan secara signifikan pada proses patogenesis tanpa harus berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan secara langsung atau memenuhi postulat Koch, sementara pada kondisi yang lain, bakteri yang berbeda dapat mengisi peran yang identik.

### **Etiologi Penyakit Periodontal**

Bakteri yang dominan yang ditemukan dalam berbagai jenis penyakit periodontal berbeda dengan yang lazim ditemukan pada celah gingiva yang sehat. Salah satu pertanyaan yang paling menarik dalam periodontology adalah menyangkut reservoir dan sumber dari patogen periodontal potensial ini. Beberapa bakteri periodontopatik dapat menempel pada permukaan mukosa dan berbagai patogen periodontal (termasuk anaerob berpigmen hitam, *Capnocytophaga spp.*, *Spirochaetes* dan *Fusobacterium spp.*, Dll) dapat diisolasi dari dorsum lidah dan dari amandel. Baru-baru ini, *P. gingivalis*, *T.*

*forsythia* dan *A. actinomycetemcomitans* terdeteksi pada 23%, 11% dan 30% dari sampel lidah dari anak-anak muda. Kebanyakan spesies dideteksi lebih sering dari lidah daripada sampel plak yang mengkonfirmasi bahwa lidah dapat bertindak sebagai reservoir untuk patogen periodontal ini. Beberapa patogen juga dapat bertahan dengan menyerang sel epitel bukal.

Secara umum, patogen periodontal diduga tidak berkompetisi dengan anggota mikroflora subgingival residen lainnya pada lokasi yang sehat dan tetap mengkoloni pada tingkat yang rendah. Pada tingkat ini, bakteri tidak dapat menimbulkan gejala-gejala atau perubahan patologis yang bermakna secara klinis. Jika plak dibiarkan terakumulasi dan melampaui ambang kesehatan, maka respon inflamasi host akan terjadi dan aliran GCF meningkat yang meningkatkan konsentrasi tidak hanya komponen pertahanan host tetapi juga molekul kompleks (misalnya transferrin, hemoglobin, dll.) yang dapat dikatabolisme dan digunakan sebagai sumber nutrisi oleh anaerob Gram negatif proteolitik yang mendominasi pada lesi periodontal lanjut. Metabolisme ini mengarah pada peningkatan pH lokal dan penurunan potensi redoks yang menyebabkan kantong gingival menjadi sedikit basa dan lebih anaerobik. Perubahan-perubahan dalam lingkungan lokal ini akan meregulasi beberapa faktor virulensi yang terkait dengan organisme patogen (misalnya aktivitas protease *P. gingivalis*) yang mendukung pertumbuhan organisme ini dan meningkatkan daya saingnya terhadap spesies yang terkait dengan kesehatan gingiva. Hal ini dapat menyebabkan pergeseran proporsi mikroflora residen subgingival. Fenomena ini analog dengan peningkatan *mutans streptococci* dan *Lactobacillus spp.* yang terlihat sebelum perkembangan karies setelah konsumsi karbohidrat diet berulang.

Bukti dari pergeseran populasi bakteri ini berasal dari penelitian laboratorium. Pertumbuhan plak subgingiva pada serum manusia menyebabkan seleksi spesies yang terkait dengan kerusakan periodontal seperti anaerob berpigmen hitam, streptokokus anaerobik, *Fusobacterium spp.* dan *spirochaetes* dimana sebagian besar spesies ini tidak dapat dideteksi dalam sampel asli. Demikian juga pada uji laboratorium, peningkatan pH dari 7,0 hingga 7,5 (seperti yang bisa terjadi selama peradangan) memungkinkan proporsi *P. gingivalis* meningkat dari <1% menjadi > 99% dari komunitas

mikroba anaerob berpigmen hitam. Jika proses yang sama terjadi pada celah gingival, maka penyakit periodontal dapat dianggap sebagai infeksi endogen yang disebabkan oleh ketidakseimbangan dalam komposisi mikroflora residen di suatu lokasi karena adanya perubahan dalam ekologi habitat lokal. Pandangan ini dirumuskan dalam 'hipotesis ekologi plak', yang menggambarkan hubungan dinamis antara mikroflora residen dan host dalam kesehatan dan penyakit sebagai suatu kesatuan ekologis. Konsekuensi dari hipotesis ini adalah bahwa penyakit dapat dicegah tidak hanya dengan menargetkan patogen penyebab, tetapi juga dengan mengganggu faktor lingkungan yang mendorong perubahan keseimbangan mikroflora, misalnya dengan mengurangi keparahan respon inflamasi atau dengan mengubah potensi redoks dari kantong untuk mencegah pertumbuhan anaerob obligat. Perubahan relevan lainnya di lingkungan lokal yang dapat mengganggu keseimbangan host-mikroba dapat berasal dari trauma, perubahan status kekebalan tubuh host (misalnya pada kondisi penyakit sistemik atau setelah terapi obat), atau merokok tembakau.

Penularan *P. gingivalis* dan *A. actinomycetemcomitans* dapat terjadi di antara anggota keluarga dengan orang tua dan anak-anak berbagi strain yang sama. Demikian pula ditemukan beberapa pasangan yang sudah menikah memiliki jenis klonal yang sama dari *P. gingivalis* dan *A. actinomycetemcomitans* yang menunjukkan bahwa spesies ini dapat ditularkan antara pasangan. Oleh karena itu, pengobatan periodontis mungkin juga memerlukan eliminasi atau supresi patogen periodontal dari reservoir oral utama mereka. Namun, bahkan jika patogen diperoleh dari individu lain kolonisasi awal dari organisme ini hanya menyediakan jumlah populasi pathogen yang rendah. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, gangguan ekologis utama harus terjadi di suatu lokasi agar patogen ini mampu mengungguli anggota mikroflora plak yang lain dan mencapai dominasi numerik yang signifikansi klinis.

Penyakit destruktif adalah hasil dari interaksi interaksi yang kompleks antara host dan mikroba yang berubah. Interaksi ini dapat dianggap terjadi diantara beberapa kompartemen interaktif yang berbeda: (a) komponen mikroba, (b) respons imun dan inflamasi dari host, dan (c) jaringan ikat

dan metabolisme tulang. Interaksi ini dipengaruhi oleh faktor-faktor yang memodifikasi penyakit yang dapat berupa genetik (misalnya defek neutrofil) atau faktor lingkungan (misalnya merokok). Tanda-tanda klinis cenderung mencerminkan jumlah interaksi yang terjadi dan keparahan penyakit dapat memberi umpan balik kepada mikroba, seperti yang dijelaskan di atas dalam 'hipotesis ekologi plak' (pH yang diubah, peningkatan pasokan nutrisi). Bakteri yang paling beradaptasi dengan perubahan kondisi lingkungan akan terseleksi dan dapat menyebabkan peningkatan regulasi produksi faktor virulensi (misalnya arg-gingipains). Dengan cara ini, terjadi eskalasi spiral yang terus-menerus dari induksi peradangan yang diikuti oleh respons host yang semakin merusak.

Pada batas kompartemen respons mikroba dan host, tantangan mikroba dilawan oleh respon imun bawaan dan adaptif. Hasil dari konfrontasi ini adalah penentu penting dalam menentukan apakah mikroba akan dieleminasi atau apakah penyakit yang merusak akan terjadi. Respons host yang efektif dapat mengontrol plak meskipun ini mungkin bermanifestasi sebagai peradangan ringan pada gingiva, tetapi tidak terjadi kerusakan jaringan lunak atau keras yang permanen. Sebaliknya, respon yang tidak terkontrol atau terjadi secara terus menerus akan mempengaruhi interaksi imunitas, kompartemen inflamasi, kompartemen jaringan ikat, dan kompartemen metabolisme tulang. Peningkatan mediator inflamasi yang bekerja secara lokal dapat mengaktifkan sel host (sel stroma), yang selanjutnya merangsang produksi matriks metaloproteinase host dan komponen lain dari sistem remodeling jaringan. Pada akhirnya, hal ini dapat mengarah pada pengembangan kantong periodontal yang dalam, penghancuran jaringan ikat pendukung, dan kerusakan tulang.

### **Prediktor Tingkat Aktivitas Penyakit**

Peningkatan pemahaman tentang interaksi kompleks antara sel host dan mikroflora subgingiva telah menunjukkan bahwa terdapat penanda atau prediktor aktivitas penyakit yang bersifat lebih sensitive dibandingkan indeks mentah yang ada seperti perubahan kedalaman probing. Adapun

beberapa di antara penanda atau prediktor ini adalah:

- (A) Tes sensitif yang cepat untuk mendeteksi patogen putatif (misalnya menggunakan probe imunologi atau oligonukleotida). Mengingat sifat polimikroba dari penyakit-penyakit periodontis, deteksi harus diarahkan pada 'kompleks' bakteri yang terlibat untuk menunjukkan risiko penyakit. Di masa depan, DNA microarray yang mampu mendeteksi secara cepat dan lengkap mikroflora mulut baik dalam keadaan sehat dan berpenyakit (mengandung > 700 taksa) dapat digunakan untuk menentukan profil mikroorganisme yang dapat dikultur dan tidak dapat dikultur di lokasi oral manapun. Probe yang digunakan dalam microarray ini dapat dilihat pada slide mikroskop dan dibaca oleh pemindai otomatis.
- (B) Deteksi enzim tertentu dalam plak subgingival atau di GCF. Substrat sintesis dapat terdegradasi menjadi produk berwarna oleh enzim 'diagnostik' dari mikroba atau host. Misalnya benzoyl arginine naphthylamine (BANA) dihidrolisis oleh protease spesifik-arginin yang diproduksi oleh *P. gingivalis*, *T. forsythia* dan *T. denticola*, dan telah diintegrasikan ke dalam kit diagnostik. Tes ini telah terbukti sangat sensitif dan spesifik dalam mendeteksi aktivitas enzim dan dalam studi klinis tes ini mampu memprediksi lokasi yang berisiko kehilangan perlekatan.
- (C) Deteksi mediator inflamasi atau produk kerusakan jaringan pada GCF. Kertas strip dapat mengumpulkan GCF dari lokasi yang mengalami peradangan sehingga enzim host dapat diukur (misalnya metalloproteinase seperti collagenase; proteinase sistein seperti cathepsin; proteinase serine seperti elastase); sebagai contoh, kadar aspartat aminotransferase berkorelasi dengan peradangan gingiva. Tes klinis komersial sedang dikembangkan untuk mengukur beberapa enzim ini. Produk degradasi jaringan, termasuk glikosaminoglikan, prostaglandin dan sitokin juga dapat diukur dalam GCF.

Tes semacam itu dapat membantu diagnosis lokasi, pemantauan pengobatan, atau mungkin memprediksi lokasi-lokasi yang berisiko

mengalami kerusakan. Penggunaan tes-tes ini akan membutuhkan pemahaman tentang dasar biologis dari tes dan data yang diperoleh akan menjadi kompleks dan perlu diinterpretasikan dengan cermat.

### **Kesehatan Periodontal dan Kesehatan Umum**

Bukti menunjukkan bahwa ada hubungan antara penyakit periodontal dan kesehatan umum individu, terutama yang berkaitan dengan penyakit kardiovaskular dan pernapasan, diabetes mellitus dan risiko persalinan prematur serta bayi berat lahir rendah. Hipotesis untuk menjelaskan hubungan ini adalah sebagai berikut. Penyakit periodontal merupakan respon inflamasi oleh host terhadap penumpukan plak gigi. Biofilm subgingival ini mengandung sejumlah besar spesies Gram negatif yang memiliki LPS dan komponen permukaan sel yang berpotensi meradang atau melepaskan metabolit beracun dan molekul lain, yang menginduksi sekresi prostaglandin dan sitokin pro-inflamasi. Periodontium memiliki luas permukaan yang besar untuk kontak antara host dan mikroflora subgingiva, dan karena sifatnya yang sangat vaskular, lokasi ini dapat bertindak sebagai sumber sistemik potensial mediator inflamasi yang dapat mempengaruhi lokasi yang jauh di dalam tubuh.

Mikroorganisme oral, termasuk patogen periodontal, dapat memasuki aliran darah selama proses bakteremia transien, di mana organisme-organisme dapat berperan dalam penyakit sistemik. Hubungan antara bakteri mulut (terutama *streptococci*) dan endokarditis infektif telah ditegaskan secara klinis tetapi penelitian juga menunjukkan bahwa bakteri periodontal dapat menjadi faktor risiko tambahan untuk penyakit kardiovaskular. Beberapa mikroorganisme, termasuk *Chlamydia pneumoniae* dan *cytomagalovirus*, telah diketahui terlibat dalam etiologi infeksi aterosklerosis. Teknik molekuler juga mendeteksi DNA dari bakteri Gram negatif oral di hampir setengah dari plak atheromatous yang telah diambil sampelnya dalam beberapa penelitian. Bakteri yang terdeteksi termasuk *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* dan *A. actinomycetemcomitans* tetapi penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memperkuat bukti serta mengkonfirmasi

temuan-temuan ini. Demikian pula, mikroorganisme yang terkait dengan penyakit periodontal dapat menimbulkan pneumonia aspirasi pada pasien yang rentan karena bakteri anaerob yang ditemukan di kantong periodontal telah diisolasi dari paru-paru yang terinfeksi.

Beberapa studi epidemiologi dan hewan percobaan baru-baru ini telah menunjukkan bahwa penyakit periodontal dapat mewakili faktor risiko yang sebelumnya tidak dikenal dan secara klinis signifikan berdampak pada risiko persalinan prematur atau bayi berat lahir rendah. Hal ini dapat menjadi konsekuensi langsung dari persalinan prematur atau karena peningkatan risiko ketuban pecah dini, meskipun hal ini belum dikonfirmasi pada semua kelompok populasi. Dalam beberapa penelitian yang menemukan hubungan yang signifikan, peningkatan kadar *T. forsythia* ditemukan pada plak wanita dengan bayi berat lahir rendah dan prematur dibandingkan dengan wanita dengan kelahiran normal. Peningkatan kadar prostaglandin juga telah ditemukan pada GCF ibu-ibu dengan bayi berat lahir rendah.

Dalam bidang klinis yang penting ini, terdapat kebutuhan untuk melakukan penyelidikan yang lebih besar dan terkontrol dengan baik dalam kelompok populasi yang beragam tetapi homogen di mana analisis statistik disesuaikan secara memadai untuk faktor risiko gaya hidup perancu lainnya (merokok, konsumsi alkohol, pendidikan ibu, dll). Penelitian longitudinal dan prospektif juga diperlukan untuk menentukan apakah penyakit periodontal yang diamati merupakan penyebab dari kondisi medis ini. Hasil dari studi intervensi berupa dampak perawatan periodontal pada perkembangan penyakit sistemik dimonitor akan sangat penting untuk mengkonfirmasi dampak penyakit mulut pada kesehatan umum.

### **Pendekatan untuk Mengendalikan Penyakit yang Diperantarai Plak**

Reduksi atau eliminasi plak secara mekanis dengan prosedur kebersihan mulut yang efisien hampir dapat sepenuhnya mencegah penyakit yang dimediasi plak. Kontrol plak dapat dicapai dengan tindakan kebersihan mulut konvensional seperti menyikat gigi dan flossing yang dapat ditambah dengan profilaksis selama kunjungan rutin ke dokter gigi. Kontrol plak sangat

penting untuk pencegahan gingivitis dan dalam pemeliharaan kesehatan setelah perawatan yang efektif. Pada periodontitis kronis, debridemen pada permukaan akar adalah pendekatan rutin yang paling efektif untuk mengontrol plak meskipun tidak mungkin untuk menghilangkan seluruh mikroorganisme yang menempel. Dalam periodontitis agresif, root planing dapat dilengkapi dengan penggunaan agen antimikroba sistemik tambahan. Untuk karies, ukuran kontrol plak sangat efektif bila dikombinasikan dengan pengurangan jumlah dan frekuensi asupan gula. Adalah sulit untuk mengubah kebiasaan makan dan mempertahankan tingkat motivasi yang tinggi untuk menjaga kebersihan mulut yang efektif. Langkah pencegahan alternatif untuk karies dan penyakit periodontal sedang dikembangkan dan memerlukan kolaborasi dengan komponen masyarakat.

### ***Fissure Sealants***

Lubang oklusal dan celah adalah area yang paling rentan karies pada gigi manusia. Bahan-bahan yang terbuat dari polimer plastic sealant yang kuat dan terpolimerisasi sendiri dengan paparan sinar UV telah digunakan pada celah untuk mencegah kolonisasi mikroba. Namun, retensi jangka panjang dari bahan-bahan ini di dalam mulut dapat menimbulkan masalah.

### ***Fluoride***

Telah diketahui selama beberapa dekade bahwa fluoride dalam air minum dapat secara signifikan mengurangi kejadian karies. Manfaat anti-karies dari fluoride ditunjukkan dari survei epidemiologi yang menunjukkan penurunan insiden karies pada lokasi geografis tertentu yang terkait dengan kandungan fluoride alami dari pasokan air. Konsentrasi optimum untuk perlindungan maksimal terhadap karies adalah sekitar 1 ppm tetapi dalam beberapa pasokan air, konsentrasi ini didapatkan secara alami pada konsentrasi yang lebih tinggi. Fluorida juga ditemukan dalam teh dan pada tulang ikan (terutama ikan sarden dan salmon yang lunak). Paparan fluoride yang berlebihan dapat menyebabkan fluorosis yang pada kasus ekstrem menyebabkan perubahan warna gigi. Fluoride juga telah digunakan

untuk melengkapi komoditas lain (misalnya garam meja, susu, pasta gigi) sehingga konsumen dapat memilih jenis suplai fluoride yang diinginkan untuk mencegah karies. Fluorida juga dapat digunakan dalam obat kumur dan gel topikal serta dalam bentuk tablet suplementasi. Fluoride juga telah digunakan dalam pernis topikal dan kapsul slow release. Konsentrasi fluoride yang tinggi digunakan untuk mengobati kelompok yang rentan karies seperti pasien xerostomia dan pasien cacat.

Mekanisme yang tepat di balik mekanisme anti-karies fluoride masih menjadi perdebatan. Penelitian awal menyimpulkan bahwa fluoride perlu diberikan sebelum erupsi gigi sehingga dapat diintegrasikan ke dalam perkembangan gigi. Bukti yang lebih baru menunjukkan bahwa fungsi fluoride pasca-eruptif dengan mempengaruhi kinetika de- dan remineralisasi. Dengan demikian, fluoride dapat memberikan efek pada gigi yang telah erupsi baik secara topikal (misalnya pada pasta gigi berfluoride) dan secara sistemik setelah konsumsi (misalnya melalui air atau susu yang di-fluoridasi). Tingkat fluoride yang rendah didapatkan dalam cairan oral (saliva, GCF) dan berinteraksi dengan permukaan enamel gigi yang erupsi untuk membentuk fluorapatite. Fluorapatite secara termodinamik lebih stabil daripada apatit dan lebih tahan terhadap asam ke tingkat yang lebih besar daripada hidroksiapatit.

Fluorida juga dapat menghambat metabolisme bakteri plak sehingga mempengaruhi daya saing organisme tersebut terutama pada pH rendah. Dalam kondisi asam, fluoride tersedia sebagai HF, yang bersifat lipofilik dan dapat dengan mudah melewati membran bakteri. PH intraseluler bakteri bersifat basa dibandingkan dengan pH ekstraseluler. Oleh karena itu, setelah berada di dalam sel, HF akan berdisosiasi dan H<sup>+</sup> akan mengasamkan sitoplasma sehingga:

- (1) menghambat berbagai enzim dengan pH optimal netral,
- (2) mengurangi gradien pH transmembran, sehingga mempengaruhi beberapa proses penyerapan dan sekresi
- (3) mengurangi glikolisis dengan penghambatan langsung pada enolase,

- (4) secara tidak langsung menghambat transportasi gula dengan menghalangi produksi PEP untuk sistem PTS
- (5) menghambat sintesis senyawa penyimpanan intraseluler (IPS), terutama glikogen.

Plak gigi telah ditemukan mengkonsentrasikan fluoride dari air. Pada daerah di mana konsentrasi fluoride dalam pasokan air rendah, plak gigi ditemukan mengandung 5 hingga 10 ppm. Pada depo persediaan air dengan penambahan fluoride 1 ppm, konsentrasi hingga 190 ppm telah ditemukan pada plak gigi. Sebagian besar fluoride ini terikat pada komponen organik dalam plak tetapi terdapat bukti bahwa molekul ini dapat dilepaskan ketika pH turun sehingga dapat mengganggu produksi asam oleh bakteri plak. Sensitivitas bakteri oral terhadap fluoride meningkat ketika pH turun, sehingga konsentrasi fluoride yang tidak efektif pada nilai pH istirahat dapat menjadi penghambat pada pH 5.0 atau di bawahnya. *Mutans streptococci* sangat sensitif terhadap tingkat rendah fluoride pada pH lingkungan yang cukup rendah. Meskipun survei telah gagal mendeteksi perubahan besar dalam komposisi kualitatif dan kuantitatif dari plak pada manusia yang berada di daerah dengan tingkat fluoride alami yang tinggi atau rendah dalam air minum, kelebihan fluoride mungkin berfungsi sebagai profilaksis dalam keadaan ini. Dengan demikian, mutans koloni *streptococci* akan ditekan pada plak pada kondisi ketika mereka seharusnya dapat berkembang. Tingkat perubahan pH dalam plak setelah metabolisme gula juga akan berkurang.

### **Agen Antimikroba**

Bagi banyak orang, sulit untuk mempertahankan plak pada tingkat yang masih dikategorikan sehat dengan kebersihan mulut sendiri untuk periode yang lama. Akibatnya, penggunaan agen antimikroba (tidak termasuk antibiotik) untuk meningkatkan kontrol plak mekanik telah disarankan selama beberapa tahun. Agen-agen ini dapat diformulasikan ke dalam produk perawatan mulut seperti pasta gigi dan obat kumur dan telah terbukti mengurangi plak serta memberikan manfaat anti-karies dan anti-gingivitis. Waktu kontak yang relatif singkat antara inhibitor yang dikirim

dari produk dan mulut mengindikasikan bahwa penting agar agen mengikat secara efektif ke permukaan mulut terutama jaringan mukosa (karena luas permukaannya yang besar), suatu faktor yang disebut substantivitas. Setelah teradsorpsi, inhibitor tersebut dilepaskan secara perlahan dari 'reservoir' ini kembali ke lingkungan mulut (terutama saliva) dimana zat-zat ini dapat didistribusikan kembali di lingkungan mulut. Dengan cara ini, agen yang efektif dapat mengurangi pertumbuhan atau metabolisme mikroorganisme untuk periode yang lama bahkan pada konsentrasi sub-MIC (sub-mematikan). Beberapa produk lebih bersifat anti-plak daripada antimikroba karena agen ini melepaskan plak tanpa harus membunuh mikroorganisme dalam biofilm. Beberapa agen yang digunakan dalam obat kumur tidak dapat diformulasikan ke dalam pasta gigi karena masalah kompatibilitas dengan komponen lain pasta gigi.

Agen antimikroba yang paling efektif untuk penggunaan oral hingga saat ini adalah klorheksidin yang diformulasi dalam bentuk obat kumur. Bisbiguanide ini memiliki spektrum aktivitas yang luas terhadap ragi, jamur, dan berbagai bakteri Gram positif dan Gram negatif. Chlorhexidine dapat mengurangi plak, karies, dan gingivitis pada manusia namun tidak dianjurkan untuk penggunaan jangka panjang karena efek samping seperti pewarnaan gigi dan iritasi mukosa. Pada konsentrasi tinggi, chlorhexidine bersifat bakterisidal dan bertindak sebagai deterjen dengan merusak membran sel. Chlorhexidine bersifat substantif dan terikat ke permukaan oral dimana agen ini dapat dilepaskan secara bertahap ke dalam air liur selama berjam-jam pada konsentrasi bakteriostatik. Pada konsentrasi subletal ini, klorheksidin masih memiliki efek sebagai berikut:

- (1) Mengganggu aktivitas sistem transport gula PTS dan dengan demikian menghambat produksi asam oleh streptokokus secara signifikan;
- (2) Menghambat ambilan asam amino dan katabolisme pada beberapa streptokokus (misalnya *S. sanguinis*);
- (3) menghambat protease utama (arg-gingipain) dari *Porphyromonas gingivalis*,

(4) mempengaruhi berbagai fungsi membran seperti ATP-sintase dan pemeliharaan gradien ion dalam streptokokus.

*Streptokokus mutans* lebih sensitif terhadap klorheksidin daripada streptokokus oral lainnya dan sifat ini telah dieksploitasi pada orang-orang yang berisiko tinggi karies. Populasi *mutans streptococci* pada mulut telah dikurangi dengan penggunaan obat kumur chlorhexidine sementara streptokokus oral lainnya seperti *S. sanguinis* (yang terkait dengan kesehatan email) relatif tidak terpengaruh. Pendekatan ini juga telah berhasil diterapkan pada ibu hamil. Penekanan *streptokokus mutans* pada ibu mengurangi transmisi organisme yang berpotensi kariogenik ini ke bayi dan menunda timbulnya karies. Chlorhexidine dapat dikirim baik dengan gel (misalnya sebagai gel 1% dalam aplikator vinil), sebagai obat kumur, atau sebagai pernis. Kombinasi chlorhexidine dengan agen lain seperti fluoride atau timol dalam pernis telah menghasilkan manfaat aditif atau sinergis seperti mencegah karies pada pasien berisiko tinggi pada pasien yang menerima terapi radiasi untuk kanker kepala dan leher. Pada pasien ini, terapi radiasi mempengaruhi kelenjar ludah dan produksi aliran air liur yang berkurang bersifat konduktif untuk pembentukan karies yang ekstensif.

Triclosan adalah agen antimikroba yang paling umum digunakan dalam pasta gigi. Triclosan memiliki spektrum aktivitas antimikroba yang luas terhadap ragi dan berbagai bakteri Gram positif dan Gram negatif. Namun, pada penggunaan dalam mulut (yaitu pada konsentrasi tinggi namun dengan waktu kontak yang singkat atau konsentrasi rendah dengan waktu kontak yang lebih lama), Triclosan memiliki profil antimikroba yang lebih selektif dan lebih bersifat menghambat pada spesies anaerobik, Gram negatif yang biasanya dominan pada penyakit periodontal. Seperti chlorhexidine, Triclosan bersifat substantif dan multi-fungsi. Pada konsentrasi sub-MIC, agen ini dapat menghambat produksi asam oleh streptokokus dan protease (arg-gingipain) oleh *P. gingivalis*. Triclosan juga dapat mengurangi peradangan dan perkembangan ulkus apthous baru. Aktivitas Triclosan telah ditingkatkan dengan menggabungkannya dengan kopolimer untuk meningkatkan retensi oral atau dengan zinc citrate sebagai agen antimikroba komplementer. Ion seng juga bersifat substantif dan dapat menghambat

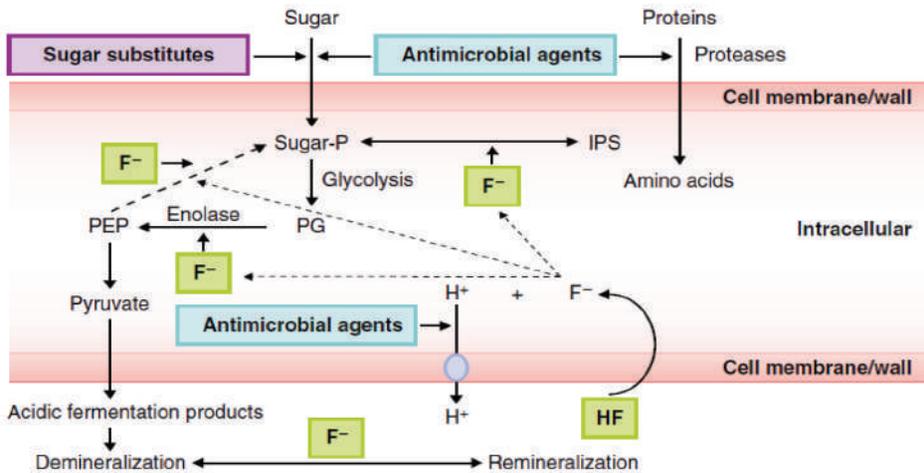
transportasi gula, produksi asam, dan aktivitas protease. Terdapat kekhawatiran terkait penggunaan Triclosan secara luas karena senyawa ini telah ditemukan terakumulasi pada sampel lingkungan sementara paparan berulang terhadap Triclosan telah dikaitkan dengan peningkatan resistensi pada beberapa mikroorganisme terhadap antibiotik penting.

Enzim dan minyak esensial juga merupakan komponen dalam pasta gigi. Contoh dari agen ini antara lain dekstranase dan glukonase (dari jamur) yang dapat memodifikasi matriks plak dan mengurangi pembentukan plak serta oksidase glukosa dan amiloglukosidase yang dapat meningkatkan aktivitas sistem peroksidase saliva (sialoperoxidase). Minyak atsiri (mentol, timol, eukaliptol, dll) telah berhasil diformulasikan ke dalam obat kumur dan terbukti mampu menembus biofilm plak. Penggunaan obat kumur secara teratur yang mengandung minyak esensial dapat mengurangi plak dan gingivitis selama enam bulan pada uji klinis dan juga mengurangi halitosis. Minyak bekerja dengan mengganggu selaput sel bakteri dan menghambat enzim-enzim penting. Ekstrak tumbuhan dengan aktivitas antiplak dan anti-metabolisme juga telah diformulasikan ke dalam produk perawatan mulut. Molekul baru telah ditemukan seperti apigenin dan tt-farnesol yang dapat menghambat sintesis glukon dan produksi asam oleh *mutans streptococci*. Kombinasi molekul-molekul baru ini dengan fluoride memiliki efek anti-karies tambahan pada percobaan pada model hewan lab. Inhibitor mineralisasi, seperti polifosfonat, garam seng, dan pirofosfat juga dapat mengurangi pembentukan kalkulus.

Secara potensial, penggunaan agen antimikroba yang teratur dan tidak diawasi dari pasta gigi dan obat kumur dapat menyebabkan terganggunya ekologi mikroflora mulut dengan mengganggu keseimbangan antara organisme residen yang mungkin menyebabkan pertumbuhan berlebihan dari spesies yang berpotensi patogenik atau dengan berkembangnya resistensi dari mikroorganisme target. Pedoman aplikasi agen-agen ini sekarang ditetapkan untuk memastikan bahwa produsen melakukan uji klinis jangka panjang untuk memastikan bahwa risiko di atas tidak terjadi. Alasan mengapa produk perawatan mulut yang mengandung agen antimikroba mampu memberikan manfaat klinis tanpa terlalu mengganggu

mikroflora residen mulut diduga karena agen aktif ini berfungsi secara selektif bilamana digunakan sesuai prosedur (misalnya Triclosan secara istimewa menghambat anaerob daripada seluruh mikroflora).

Pada penyakit periodontal yang lebih parah, perawatan memerlukan kontrol plak profesional yang dalam beberapa keadaan mungkin memerlukan pembedahan sehingga akses yang jelas ke permukaan akar bisa tercapai. Dalam kasus ekstrim, tidak hanya plak dan/atau kalkulus yang diangkat, tetapi juga lapisan permukaan luar sementum (root planing) karena adanya kemungkinan penetrasi produk sitotoksik terutama endotoksin (lipopolisakarida, LPS) atau inflamasi bakteri subgingival pada sementum. Bahkan setelah root planing yang menyeluruh untuk menghilangkan deposit plak dan kalkulus yang jelas, sisa bakteri mungkin masih ditemukan dan lokasi-lokasi yang dibersihkan dapat dikolonisasi ulang dengan cepat yang mengarah pada kehilangan attachment lebih lanjut di beberapa kantong gingival. Oleh karena itu, kontrol mikroorganisme pasca-bedah kadang diperlukan. Hal ini melibatkan kontrol plak supragingiva yang teliti (untuk mengurangi kemungkinan kolonisasi subgingival) atau penggunaan agen antimikroba seperti klorheksidin atau bahkan antibiotik sistemik seperti tetrasiklin, amoksisilin atau metronidazol. Antibiotik hanya boleh digunakan dalam keadaan khusus seperti beberapa bentuk periodontitis agresif atau penyakit periodontal refrakter karena masalah resistensi antibiotik yang telah mengglobal. Strategi potensial untuk mengobati kantung periodontal adalah dengan mengaplikasikan agen antimikroba secara lokal seperti klorheksidin, metronidazol, dan tetrasiklin. Proses ini dapat dilakukan dengan serat berongga yang diresapi dengan obat pilihan, dengan irigasi langsung pada kantong, atau dengan mencampur dengan bahan yang dapat melepaskan agen secara perlahan. Akan tetapi, organisme pada biofilm campuran seperti plak gigi kurang sensitif terhadap agen antimikroba daripada spesies yang sama yang tumbuh tunggal dalam kultur planktonik.



**Gambar 6.4** Gambaran umum mekanisme kerja pemanis buatan, agen antimikroba dan fluoride (F) dalam menghambat pertumbuhan bakteri dan plak

## Pemanis Buatan

Kebanyakan manusia menikmati dan lebih suka memakan zat yang manis. Sayangnya banyak makanan manis tersusun dari mono- atau disakarida yang mudah dimetabolisasi oleh bakteri plak menjadi asam dan glukosa yang dengan demikian dapat menyebabkan karies gigi. Penggunaan pemanis diet inert (tidak dapat dimetabolisme) telah diusulkan sebagai zat pengganti tanpa risiko menyebabkan karies. Pengganti gula ini berfungsi dengan menstimulasi aliran air liur tanpa adanya korosi asam yang signifikan terhadap enamel namun terkadang penggunaan agen-agen ini dapat menyebabkan remineralisasi enamel.

Pemanis buatan terdiri dari dua jenis utama yakni jenis intens yang memiliki tingkat manis berkali lipat lebih tinggi daripada sukrosa, dan agen curah (*bulk*) yang biasanya tidak manis. Contoh pemanis intens antara lain siklamat, aspartam dan sakarin yang umum digunakan dalam minuman. Pemanis ini memiliki beberapa efek antimikroba yang lemah seperti aspartame dan sakarin yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri. Adapun contoh agen curah (*bulk*) adalah poliol seperti sorbitol

dan xylitol tidak memiliki tingkat manis seperti sukrosa namun tidak dapat dimetabolisasi oleh mayoritas bakteri plak dan digunakan dalam industri kembang gula. Beberapa contoh poliol lain adalah manitol, laktitol, Lycasin® (campuran sorbitol, manitol, maltotriitol, dan alkohol polisakarida), dan Palatinit® (campuran dari dua poliol 12-karbon). Beberapa poliol ini telah dicampurkan ke dalam permen karet bebas gula. Penggunaan produk-produk ini tiga kali atau lebih sehari dapat mengurangi risiko karies dengan mengurangi frekuensi korosi asam pada enamel dan dengan merangsang aliran saliva sehingga mendorong remineralisasi.

Xylitol telah diklaim lebih unggul daripada gula aldehida lain karena efeknya pada metabolisme bakteri. Xylitol diangkut ke dalam sel-sel dari *mutans streptococci* oleh fruktosa-PTS di mana zat ini memasuki siklus terminal dari fosforilasi, defosforilasi dan ekspulsi. Xylitol mengganggu metabolisme gula dari streptokokus mutans dengan mengkonsumsi PEP dan NAD + selama siklus fosforilasi dan glikolisis yang menghambat secara kompetitif pada tingkat fosfofruktokinase. Siklus yang sia-sia ini mengurangi laju pertumbuhan dan produksi asam (dari gula eksogen seperti glukosa) serta menyebabkan berkurangnya koloni *streptokokus mutans* dan karies pada konsumen. Penggunaan pengganti gula konsisten dengan 'ekologi hipotesis plak', karena pencegahan periode waktu paparan pH rendah dalam plak selama periode waktu makan akan menghilangkan peluang pertumbuhan bakteri yang dapat mentoleransi asam.

## DAFTAR PUSTAKA

- Li L, Redding S, Dongari-Bagtzoglou A 2007 *Candida glabrata*: an emerging oral opportunistic pathogen. *J Dent Res* 86:204-215.
- Macuch PJ, Tanner AC 2000 *Campylobacter* species in health, gingivitis and periodontitis. *J Dent Res* 79:785-792.
- Mahon CR, Lehman DC, Manusevic G. 2010. *Textbook of diagnostic microbiology*. 4th ed. Philadelphia, USA: Saunders.
- Marsh PD, Martin MV, Lewis MA, and Williams D. 2009. *Oral Microbiology E-Book*. 5th ed. UK: Churchill Livingstone Inc, Elsevier health sciences.

- Marsh PD. 2003. Are dental diseases examples of ecological catastrophes?. *Microbiol*; 149:279-294.
- Marsh, P. and Martin, M. (2010). *Oral microbiology*. Edinburgh: Elsevier.
- Nadell CD, Xavier JB, and Foster KR. 2009. The sociobiology of biofilms. *FEMS Microbiol. Rev.* 33(1): 206–224. doi:10.1111/j.1574-6976.2008.00150.x.
- Nasidze I, Li J, Quinque D, Tang K, and Stoneking M. 2009. Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Res.* 19(4): 636–643. doi:10.1101/gr.084616.108.
- Patil S, Rao RS, Amrutha N, Sanketh DS. 2013. Oral Microbial Flora in Human Health. *World J Dent*; 4(4): 262-266
- Prince AL, Antony KM, Ma J, and Aagaard KM. 2014. The microbiome and development: a mother's perspective. *Semin. Reprod. Med.* 32(1): 14–22. doi:10.1055/s-0033-1361818.
- Williams DW, Lewis MA 2000 Isolation and identification of *Candida* from the oral cavity. *Oral Dis* 6:3-11.

# BAB VII

## INFEKSI BAKTERI OROFASIAL

Infeksi bakteri orofasial merupakan kondisi infeksi akibat polimikroba oportunistik yang termasuk spesies anggota mikroflora komensal host, terutama anaerob obligat. Sedapat mungkin, sampel harus diperoleh dengan melalui aspirasi untuk meminimalkan risiko kontaminasi dari saliva dan permukaan mulut lainnya. Spesimen harus ditransfer ke laboratorium untuk segera diproses. Penggunaan teknik mikrobiologi molekuler mendapatkan hasil banyak spesies bakteri yang tidak bisa dilakukan kultur. Alasan mengapa mikroorganisme menjadi patogenik tidak diketahui secara pasti, tetapi hubungan sinergis antara beberapa spesies cenderung terlibat. Pembentukan konsolidasi beberapa mikroba cenderung mampu melindungi mikroorganisme infeksius dari pertahanan host. Resistensi antibiotik relatif jarang terjadi pada infeksi gigi meskipun kerentanan bakteri berkurang terhadap penisilin akibat produksi beta-laktamase, terutama oleh basil Gram negatif anaerob obligat yang semakin banyak ditemui. Pengobatan infeksi harus didasarkan pada pendekatan lokalis untuk mengeluarkan (*drain*) dan membersihkan (*clean*) infeksi. Terapi antibiotik jarang diperlukan dan hanya boleh diberikan apabila terdapat keterlibatan gejala sistemik.

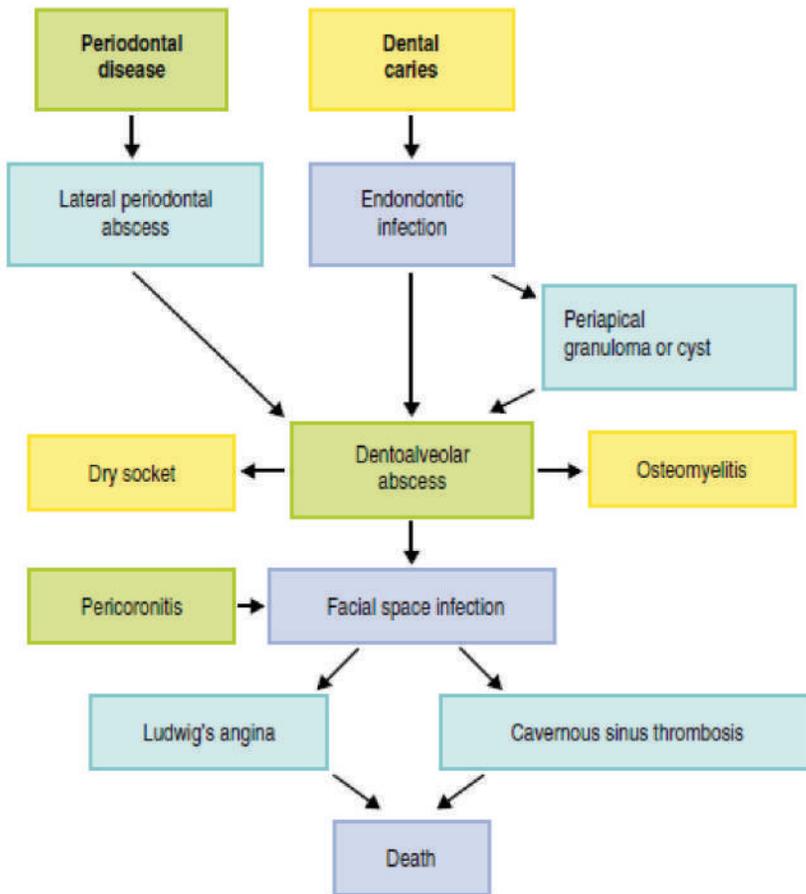
### **Spektrum Klinis Infeksi Bakteri**

Kavum oris kaya akan beragam mikroflora di mana hanya 50% yang dapat diproses untuk kultur. Plak dental dalam mulut yang sehat merupakan biofilm kompleks yang memiliki simbiosis komensalisme dengan host. Di sisi lain, plak dapat menjadi 'patogenik' karena terlibat dalam dua penyakit manusia

paling umum, yaitu karies gigi dan penyakit periodontal. Penanganan yang tidak adekuat dapat menciptakan bentuk lain infeksi akut dan kronis di dalam mulut dan jaringan orofasial (Gambar 7.1). Sedikit perubahan lingkungan lokal dapat menghasilkan perubahan populasi mikroba sehingga memicu infeksi oportunistik dengan melibatkan spesies bakteri yang cenderung dianggap anggota mikroflora oral non-patogenik. Pada beberapa kondisi, infeksi tersebut dapat menghasilkan situasi yang mengancam jiwa.

Studi mikrobiologi menunjukkan bahwa jenis bakteri infeksi gigi orofasial merupakan bakteri anaerob fakultatif dan obligat spektrum luas di mana dianggap sebagai konstituen bawaan mikroflora oral host. Anaerob obligat terdiri atas proporsi mikroflora mayor pada infeksi supuratif akut. Selain itu, percobaan patogenisitas pada hewan telah menunjukkan bakteri anaerob obligat, khususnya basil Gram negatif, tidak hanya sebagai spesies yang dominan tetapi juga sangat cenderung patogen melalui mekanisme yang tidak pasti. Salah satu kemungkinan mekanisme tersebut adalah terjadinya kombinasi spesifik spesies bakteri di mana model hewan menunjukkan *Prevotella spp.* dan *Fusobacterium spp.* lebih bersifat patogenik ketika berpadu dengan anggota kelompok *Streptococcus anginosus* dibandingkan ketika diinokulasi secara subkutan pada kondisi terpisah (sinergisme patogen). Selain itu, terdapat kecenderungan bahwa spesies mikroaerofilik menghasilkan lingkungan yang mendukung proliferasi spesies anaerob obligat. Kehadiran kapsul ekstraseluler pada strain bakteri tertentu abses dentoalveolar juga telah terlibat sebagai determinan patogen potensial karena mekanisme ini dapat melindungi bakteri dari fagositosis atau pemusnahan intraseluler. Saat ditemukan pada isolat klinis baru, kapsul hilang setelah subkultur berulang secara *in vitro*.

Pada infeksi yang melibatkan komunitas mikroba yang beragam terdapat kemungkinan bahwa faktor lingkungan seperti ketersediaan nutrisi, pH lokal dan status kekebalan tubuh, juga berperan signifikan dalam menentukan luaran klinis dan menentukan perkembangan terjadinya proses supuratif akut. Sumber nutrisi utama adalah protein pada serum dan beberapa komponen jaringan host. Spesies bakteri pada infeksi dapat menghasilkan berbagai enzim komplementer, khususnya glikosidase dan



**Gambar 7.1** Inter-relasi infeksi bakteri gigi.

protease sebagai faktor virulensi perkembangan infeksi. *Prevotella oralis*, *P. intermedia*, dan *Porphyromonas endodontalis* telah diidentifikasi sangat efektif dalam mendegradasi protein serum dan imunoglobulin. Spesies tersebut juga mendapatkan elemen pertumbuhan penting, seperti besi dan haemin dari katabolisme albumin, haptoglobin, haemopexin dan transferrin. Sebagai analogi, hubungan antar bakteri dalam komunitas polimikrobial adalah degradasi protein dan peptida oleh *Prevotella spp.* untuk bakteri seperti *F. nucleatum*, *Eubacterium spp.*, dan streptokokus anaerobik. Selain menghasilkan produk akhir yang bersifat asam dari metabolisme sitotoksik,

kombinasi tersebut juga menghasilkan metabolisme zat khususnya hidrogen sulfida, indoles dan amina yang mampu menginaktivasi leukosit polimorfonuklear host dan mencegah aktivasi komplemen.

Infeksi bakteri orofasial dapat muncul sebagai abses lokal atau selulitis difus tergantung virulensi bakteri, struktur anatomi lokal, dan mekanisme pertahanan host. Bakteri sangat jarang dapat memasuki aliran darah dan berpotensi menghasilkan sepsis sehingga mengancam jiwa. Abses adalah kumpulan bakteri, sel-sel inflamasi yang terlokalisasi, produk kerusakan jaringan, produk protein dari serum, dan bahan organik lainnya. Kehancuran jaringan sangat dominan disebabkan oleh enzim bakteri meskipun beberapa kerusakan dimediasi oleh host. Abses bersifat hipertonic terhadap lingkungan sekitar mulut dan efek tekanan menghasilkan aktivitas osteoklastik pada tulang sekitarnya. Pada abses dentoalveolar, perforasi tulang memungkinkan penyebaran infeksi ke jaringan lunak sekitar. Kelanjutan peradangan pada jaringan lunak disebut selulitis di mana sering disertai keterbatasan gerakan otot lokal (trismus). Metabolit bakteri, eksotoksin, dan endotoksin bersama dengan substansi inflamasi host kemudian berimplikasi pada kenaikan suhu pasien (pireksia) akibat perangsangan pusat pengaturan suhu di hipotalamus.

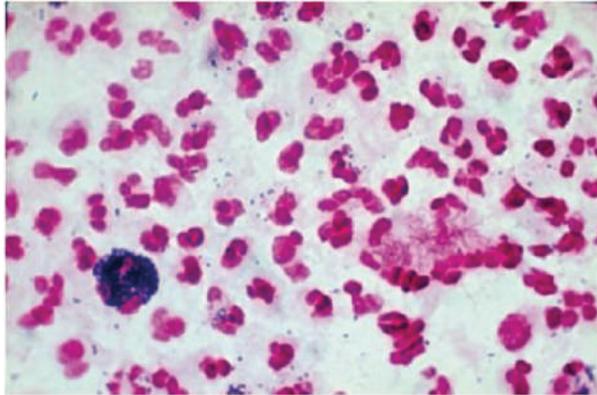
### **Diagnosis Laboratorium**

Masalah utama dalam pengambilan mikroorganisme penyebab dari infeksi orofasial tertentu adalah tingginya kecenderungan kontaminasi sampel dari mikroorganisme lain yang terdapat dalam saliva. Kontaminasi spesimen dengan bakteri yang berkembang relatif cepat, seperti streptokokus atau stafilokokus, berpotensi mencegah isolasi lebih banyak spesies yang relatif tumbuh lebih lambat. Mengingat kemungkinan adanya bakteri sensitif oksigen pada infeksi orofasial, semua upaya harus dilakukan untuk memastikan keberhasilan pengambilan bakteri anaerob obligat. Sampel nanah (pus) harus diperoleh dengan aspirasi untuk meminimalkan risiko kontaminasi dan melindungi bakteri anaerob peka oksigen dari ancaman oksigen atmosfer. Apabila *swab* adalah satu-satunya pilihan pengambilan

sampel, sampel harus ditempatkan dalam medium transportasi yang sesuai. Spesimen mikrobiologi adalah sampel 'hidup', harus segera dipindahkan ke laboratorium untuk diproses sehingga meminimalkan hilangnya bakteri viabel.

Setibanya di laboratorium, pewarnaan Gram dari hapusan sampel dapat digunakan untuk mengkonfirmasi bahwa spesimen tepat merupakan nanah dan bukan spesimen lain, seperti cairan kista. Pewarnaan Gram pus akan menghasilkan sejumlah besar leukosit polimorfonuklear dan bakteri, cenderung campuran bakteri Gram positif dan Gram negatif (Gambar 7.2). Sampel secara rutin akan ditempatkan ke media berbasis darah non-selektif yang akan diinkubasi pada udara atmosfer ditambah 5% CO<sub>2</sub> dan secara anaerob. Media agar anaerob khusus juga digunakan untuk memastikan isolasi bakteri anaerob obligat. Piringan (cawan) diinkubasi pada 37 °C dan diperiksa setelah 18-24 jam untuk pertumbuhan primer sebelum dikembalikan ke inkubator untuk perpanjangan waktu inkubasi dan pemeriksaan ulang setiap hari hingga 7 hari. Koloni representatif dari setiap pertumbuhan yang terdeteksi dilakukan-subkultur untuk pertumbuhan murni dan penentuan kebutuhan atmosferik. Identifikasi bakteri pada infeksi orofasial dapat berlangsung hari-hari karena sifat alami banyak bakteri anaerob obligat yang tergolong tumbuh lambat. Faktor ini membatasi manfaat klinis pengambilan sampel infeksi pada kondisi tersebut. Dewasa ini, teknik berbasis molekuler telah dikembangkan untuk menyediakan identifikasi cepat dan deteksi spesies bakteri tertentu pada infeksi gigi. Metode identifikasi cepat akan meningkatkan manfaat klinis mikrobiologi pada pengelolaan infeksi gigi berat.

Metode kultur tidak mampu menunjukkan hasil kultur penuh terhadap keragaman total mikroorganisme pada infeksi orofasial. Studi molekuler di mana DNA diekstraksi dari nanah (pus) pada abses dentoalveolar akut dan 16S rDNA telah diamplifikasi menggunakan rantai primer universal, telah mengungkapkan bahwa spesies yang tidak dapat dikultur terhitung dalam persentase tinggi pada mikroflora dalam sampel apabila dibandingkan dengan hasil kultur. Temuan serupa dewasa ini telah dilaporkan pada infeksi endodontik. Hasil tersebut sewajarnya diperhitungkan ketika



**Gambar 7.2** Smear pus yang didapatkan dari abses dentoalveolar akut yang diwarnai dengan metode Gram di mana menunjukkan infeksi campuran.

mempertimbangkan aspek mikrobiologi pada infeksi individual dalam berbagai entitas penyakit. Hal tersebut mengingat terdapat kecenderungan bakteri tidak mampu dikultur dan spesies bakteri yang tidak diketahui pasti memiliki peran etiologi pada semua infeksi gigi, meskipun mekanismenya tidak sepenuhnya dipahami.

### **Uji Kerentanan (*Antimicrobial Susceptibility*)**

Munculnya resistensi antibiotik secara global menjadi urgensi penemuan tata laksana antimikrobal yang sesuai. Secara historis, isolat dari infeksi gigi supuratif akut jarang menunjukkan resistensi terhadap penisilin namun fenomena ini telah mengalami pergeseran. Bakteri yang ditemukan pada infeksi orofasial dewasa ini mengalami penurunan kepekaan antimikroba terhadap penisilin dan antibiotik lainnya secara *in vitro*. Kejadian resistensi terhadap penisilin telah meningkat secara dramatis pada bakteri basil Gram negatif anaerob obligat, khususnya *Prevotella spp.* akibat produksi beta-laktamase. Insiden resistensi penisilin telah dilaporkan di Amerika Serikat (33%), Swedia (38%), dan Jepang (39%).

Uji kerentanan (*susceptibility*) secara tradisional dilakukan menggunakan metode difusi cakram (*disc diffusion*) pada media agar

padat. Teknik ini memungkinkan penilaian dasar kerentanan. Perhitungan konsentrasi penghambatan minimum (*minimum inhibitory concentration* [MIC]) membutuhkan banyak metode intensif pengenceran kaldu (*broth*) atau agar. Dalam beberapa tahun terakhir, pengembangan metode difusi cakram sederhana disebut E-test telah membantu pembacaan langsung MIC antimikroba dari piring agar.

Teknik-teknik molekuler telah dikembangkan sehingga memungkinkan deteksi cepat gen resistensi penisilin pada spesimen pus. Kehadiran dari bakteri resisten penisilin telah dilaporkan bertanggung jawab atas kegagalan pengobatan infeksi di kepala dan leher yang berasal dari gigi. Produksi betalaktamase tidak hanya memainkan peran patogenik langsung dengan menghancurkan obat tetapi juga secara tidak langsung 'melindungi' bakteri sensitif penisilin penghasil nonbeta- laktamase dalam proses infeksi. Penggunaan penisilin secara luas telah berkontribusi pada masalah tersebut, karena telah ditunjukkan bahwa pemberian penisilin mengarah ke munculnya bakteri penghasil beta-laktamase, terutama basil Gram negatif, di lokasi seperti orofaring. Di sisi lain, tidak terdapat laporan yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan resistensi terhadap antibiotik lain yang diresepkan untuk infeksi gigi. Fakta menarik lainnya adalah insiden resistensi tergolong sangat rendah terhadap klindamisin, bahkan di negara-negara seperti Jerman dan Jepang, di mana agen ini sering digunakan untuk mengobati infeksi gigi akut.

### **Prinsip Manajemen**

Penanganan relevan untuk seorang pasien infeksi bakteri gigi tergantung pada keadaan spesifik. Prinsip dasar terapi terdiri atas drainase nanah (apabila ada) dan pengangkatan sumber infeksi, biasanya dengan ekstirpasi pulpa atau ekstraksi gigi yang terlibat. Pertimbangan yang bijak wajib diberikan untuk kebutuhan terapi antimikroba. Dahulu, antibiotik diresepkan secara tidak rasional sehingga berkontribusi terhadap munculnya resistensi penisilin pada spesies bakteri mulut. Meskipun demikian, apabila diperlukan, anggota kelompok penisilin (*amoksisilin*, *phenoxymethylpenicillin*) dapat diberikan

secara oral sebagai terapi antibiotik empiris. Eritromisin dan metronidazol adalah agen alternatif yang tepat untuk pasien dengan hipersensitivitas terhadap penisilin. Standar dosis umumnya digunakan untuk pasien gigi rawat jalan, meskipun peningkatan dosis dan terapi kombinasi telah direkomendasikan untuk infeksi berat. Konsep terapi antibiotik dalam durasi panjang sudah tidak digunakan dan pasien dianjurkan minum obat dalam waktu sesesingkatnya, dalam arti praktis sampai gejala telah menghilang. Tindakan singkat melalui administrasi 3 gram amoksisilin diulang dalam 12 jam telah ditemukan efektif pada abses dentoalveolar akut. Kisaran agen antimikroba lain yang disarankan untuk pengobatan infeksi dentoalveolar diantaranya ornidazole, sefalosporin, azitromisin, spiramisin, amoksisilin-klavulanat, dan klindamisin.

### **Infeksi Endodontik**

Kehadiran mikroorganisme pada kanal akar segera sebelum dan selama penanganan endodontik telah diteliti secara ekstensif dalam beberapa tahun terakhir. Secara keseluruhan, mikroflora yang ditemukan serupa dengan abses dentoalveolar akut. Dewasa ini, teknik kloning dan *sequencing* digabungkan dengan denaturasi kromatografi cair kinerja tinggi telah mengungkapkan bahwa kanal akar umumnya mengandung antara 7–20 spesies bakteri berbeda, khususnya *Olsenella profusa*, *P. gingivalis*, *Dialister spp.*, dan, streptokokus anaerobik. *E. faecalis* mendapat perhatian khusus karena diduga terkait secara spesifik dengan kegagalan endodontik. Namun, studi molekuler telah mengungkapkan bahwa spesies bakteri ini sering terdapat pada pulpa nekrotik sebelum tindakan pengobatan serta pasca kegagalan terapi endodontik. Analisis filogenik bakteri dan 16S rRNA *archaea* telah mendeteksi spesies menyerupai *Methanobrevibacter oralis* bersama *Treponema denticola*. Selanjutnya, penelitian pada hewan telah menyatakan *Treponema denticola* sebagai penyebab penyebaran infeksi dari kanal akar ke organ yang jauh. Selain identifikasi bakteri, penelitian telah menemukan adanya endotoksin dalam saluran akar di mana kadar lipopolisakarida lebih tinggi ditemukan pada gigi dengan gejala klinis dibandingkan dengan gigi asimtomatik. Studi tersebut menunjukkan suatu komunitas polimikroba

yang kompleks dalam infeksi endodontik dan memperkuat hubungan antara penyakit mulut dan kondisi sistemik.

### **Infeksi Dentoalveolar**

Istilah infeksi dentoalveolar dapat digunakan untuk menggambarkan kondisi piogenik (pembentukan nanah) yang memengaruhi gigi dan struktur pendukung. Beberapa contoh spektrum klinis infeksi ini yaitu abses periodontal lateral dan abses dentoalveolar (periapikal) akut.

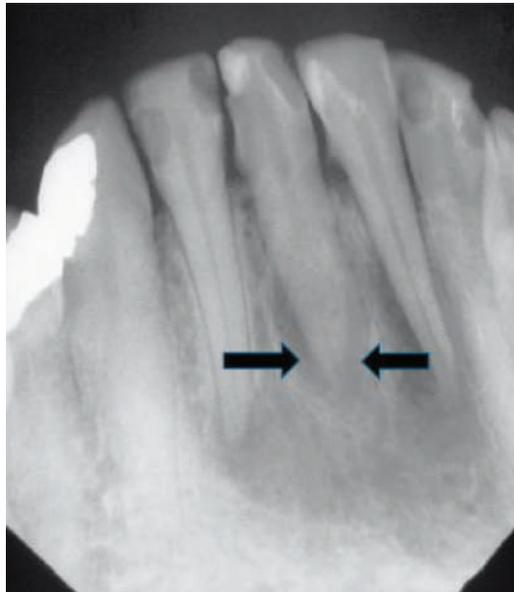
#### ***Abses Periodontal Lateral***

Abses periodontal lateral dapat dibedakan dari abses dentoalveolar oleh fakta bahwa gigi yang terlibat memiliki pulpa vital. Abses periodontal berkembang sebagai akibat dari penyumbatan, pada beberapa kondisi karena material asing seperti tulang ikan atau sikat gigi pada *periodontal pocket*. Secara klinis, abses berkembang signifikan menghasilkan pembengkakan lokal dan eritema. Cairan nanah kemungkinan keluar dari tepi gingiva. Mendapatkan sampel sesungguhnya tanpa kontaminasi spesimen hampir tidak mungkin. Tidak mengherankan, penelitian telah melaporkan keberadaan dari spesies bakteri tersebut juga terkait dengan plak subgingival, khususnya, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*, streptokokus hemolitik, *Actinomyces spp.*, *Capnocytophaga spp.*, dan spirochaeta. Abses harus ditangani melalui drainase dan irigasi dengan obat kumur antiseptik, seperti *chlorhexidine* 0,2%. Penilaian harus dibuat terkait prognosis gigi dalam jangka panjang, karena pada banyak kesempatan terjadi perkembangan penyakit periodontal lanjut dan kehilangan tulang pendukung yang merupakan indikasi dilakukan ekstraksi. Terapi antibiotik jarang diperlukan.

#### ***Abses Dentoalveolar Akut***

Abses dentoalveolar akut adalah infeksi bakteri orofasial yang paling sering terjadi. Keadaan ini merupakan onset dari proses supuratif di puncak akar gigi dengan pulpa nekrotik. Kematian pulpa biasanya terjadi karena invasi

bakteri dari karies gigi berat yang terus berlangsung. Namun, terkadang pulpa dapat menjadi nekrosis akibat kehilangan suplai darahnya pasca trauma pembuluh apikal. Mayoritas abses dentoalveolar akut didahului oleh periode infeksi kronis dan perkembangan jaringan granulasi periapikal yang dapat bertahan selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun. Bukti proses peradangan kronis pada apeks akar terlihat secara radiografis sebagai area radiolusen di lokasi tersebut (Gambar 7.3). Menariknya, pemeriksaan mikroskopik granuloma periapikal yang diperoleh pada kondisi tanpa adanya gejala akut, telah mengungkap rendahnya jumlah bakteri pada jaringan, sedangkan bakteri lebih banyak di dalam makrofag.



**Gambar 7.3** Radiografi intra-oral menunjukkan radiolusensi periapikal akibat *bone loss* terkait infeksi dentoalveolar (panah).

Bakteri cenderung mendapatkan akses ke jaringan apikal melalui tiga mekanisme, yaitu: penyebaran langsung dari ruang pulpa (*pulp chamber*), melalui membran periodontal pada permukaan akar atau dengan penempatan (*seeding*) dari pembuluh darah lokal (*anachoresis*). Mekanisme yang menyebabkan lesi kronis asimtomatik berubah menjadi proses

supuratif akut tidak diketahui, tetapi terdapat keterlibatan melalui terjadinya kombinasi bakteri tertentu atau ketersediaan nutrisi secara tiba-tiba melalui kerusakan jaringan lokal. Terjadinya peradangan akut menghasilkan nyeri hebat yang khas, sedangkan tanda dan gejala lain berbeda pada setiap kasus individual. Lebih lanjut, pemeriksaan klinis sering mengungkapkan karies atau perubahan warna gigi yang mengalami nyeri saat penekanan disertai pembengkakan lokal, eritema, dan trismus (Gambar 7.4). Onset pireksia dan malaise merupakan respon terhadap sirkulasi sitokin inflamasi, interleukin, dan *tumor necrosis factor* sebagai akibat endotoksin bakteri.



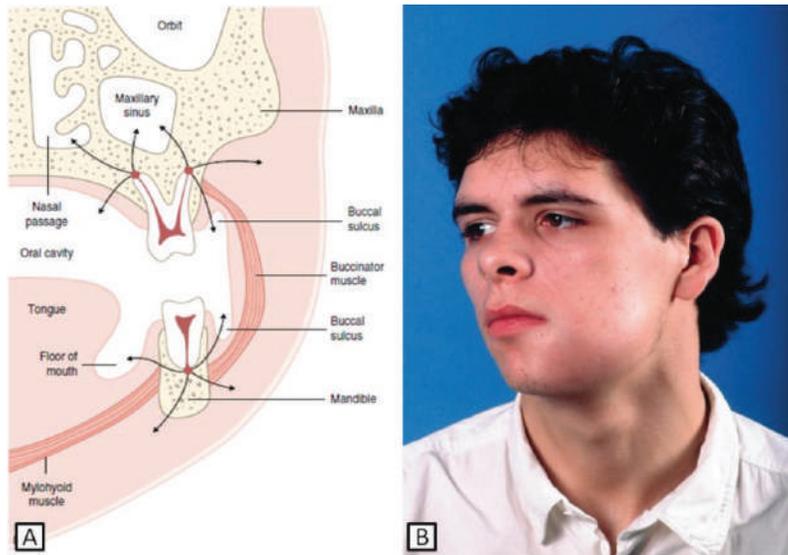
**Gambar 7.4** Abses dentoalveolar muncul sebagai pembengkakan fluktuatif pada sulkus bukal.

Investigasi menggunakan metode kultur dan molekuler telah mengkonfirmasi sifat polimikroba infeksi ini sehingga umumnya melibatkan lima atau enam spesies bakteri. Isolat anaerob fakultatif paling sering ditemukan adalah streptokokus, khususnya dari golongan *anginosus* (*Actinomyces spp.*), sementara isolat anaerobik obligat yang dominan diantaranya streptokokus anaerobik, *Veillonella*, *Prevotella*, *Porphyromonas* dan *Fusobacterium spp.* Studi kuantitatif telah mengungkapkan flora mikrobial viabel dari abses dentoalveolar akut antara  $10^6$ - $10^8$  colony forming units

(cfu)/ml pus. Jumlah dan proporsi spesies anaerob obligat yang ditemukan pada abses dentoalveolar lebih besar dari jumlah spesies anaerob fakultatif. Anaerob obligat tidak hanya spesies yang dominan di mana terhitung dapat mencapai tujuh spesies yang ditemui dalam mikroflora campuran, tetapi juga terdiri atas 80–90% keseluruhan mikroflora yang dapat dibiakkan dalam media kultur. Pendekatan molekuler sering mendeteksi spesies yang sulit tumbuh melalui teknik kultur sederhana dan beberapa spesies baru telah ditemukan.

Mayoritas kasus abses dentoalveolar dapat dikelola dengan sukses dengan hanya melakukan drainase pembedahan. Proses ini harus melibatkan aspirasi pus dari abses dalam situasi tersedianya layanan mikrobiologi untuk proses kultur sebelum insisi dari jaringan lunak, ekstirpasi pulpa atau ekstraksi gigi. Pada kondisi ketika drainase yang memadai tidak dapat dicapai, atau pasien memiliki tanda-tanda klinis gangguan sistemik, dinilai perlu untuk memberikan terapi antimikroba. Pemilihan terapi antimikroba didasarkan pada data kerentanan setempat dibandingkan berdasarkan identifikasi organisme penyebab dan penentuan kerentanan antimikroba pada pasien tertentu. Spesimen pus seorang pasien tidak dapat diproses cukup cepat dengan metode konvensional untuk menjadi pertimbangan dalam keputusan penatalaksanaan karena informasi dari metode ini jarang tersedia dalam 48 jam pertama. Agen terapi pada kelompok penisilin, terutama amoksisilin dan *phenoxymethylpenicillin* masih merupakan antimikroba pilihan dalam pengobatan infeksi gigi akut, sementara metronidazol atau eritromisin seharusnya digunakan sebagai agen alternatif untuk pasien dengan hipersensitivitas terhadap penisilin. Klindamisin digunakan sebagai antibiotik pilihan pertama di beberapa belahan dunia.

Proses rujukan langsung diperlukan ke spesialis ketika seorang pasien datang dengan gejala selulitis, kesulitan menelan, takikardia, hipotensi, menaikkan suhu, kelesuan (*lethargy*) atau dehidrasi. Perawatan spesialis juga dapat diperlukan saat pengobatan rawat jalan standar gagal menghasilkan perbaikan gejala. Infeksi dapat menyebar di berbagai celah jaringan dan hal ini dipengaruhi oleh anatomi lokal, khususnya, keterikatan otot dan hubungannya terhadap posisi apeks dari gigi yang terlibat (Gambar 7.5, A



**Gambar 7.5** Jalur penyebaran infeksi dari daerah periapikal. Keterikatan otot dan anatomi lokal (A) memengaruhi pembengkakan terjadi secara intra oral atau ekstra-oral. (B) Pembengkakan fluktuatif ekstra-oral karena abses pada gigi molar bawah kedua.

dan B). Penyebaran ke dalam ruang fasial dan leher dapat menyebabkan kesulitan dalam menelan. Rawat inap memungkinkan proses perawatan dengan supervisi pemberian antibiotik intravena dan cairan, selain mampu mengamankan saluran napas dengan trakeostomi apabila diperlukan. Pada kondisi jarang, infeksi dentoalveolar pada maksila dapat menyebar ke dalam sinus fasialis melalui vena fasialis dan menyebabkan trombosis sinus kavernosa sebagai suatu kondisi dengan tingkat kematian tinggi.

### Angina Ludwig

Infeksi dentoalveolar yang tidak diobati dapat berkembang sehingga menyebabkan pembengkakan luas pada ruang antar-jaringan (submental, sublingual, dan submandibular) di kepala dan leher dengan persebaran infeksi dari ruang fasial ke mediastinum menjadi suatu situasi disebut sebagai

angina Ludwig. Jaringan leher menjadi bengkak dan tegang secara signifikan sehingga menyebabkan kesulitan bernapas. Oleh karena itu, digunakan istilah 'angina', yang secara harfiah berarti tersedak (*choking*). Kematian dari angina Ludwig masih terjadi, khususnya di negara berkembang akibat intervensi terlambat atau kegagalan pengobatan. Manajemen saluran napas yang melibatkan intubasi atau trakeostomi biasanya diperlukan. Spesies bakteri yang paling sering ditemukan pada angina Ludwig diantaranya *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.*, dan streptokokus anaerobik. Pada beberapa kejadian, stafilokokus, enterobakteri, dan koliform telah ditemukan dalam kasus angina Ludwig. Kesadaran akan potensi kehadiran spesies bakteri ini penting untuk memastikan terapi antibiotik yang tepat. Penanganan awal mencakup terapi antibiotik spektrum luas, seperti kombinasi seftriakson dan metronidazol secara intravena.

### **Osteomielitis**

Osteomielitis didefinisikan sebagai inflamasi tulang medular di dalam maksila atau mandibula dengan kemungkinan ekstensi ke tulang kortikal yang berdekatan dan periosteum yang menutupinya. Kondisi ini dapat berupa akut atau kronis dan cenderung sangat sulit diobati secara efektif. Secara mengejutkan, tidak ada laporan kasus osteomielitis pada rahang pasca ekstraksi gigi pada kondisi di mana terdapat potensi kondisi kelompok mikroflora oral memperoleh akses ke tulang di bawahnya. Suplai darah yang baik ke rahang dinilai bertanggung jawab untuk sejumlah kecil kasus. Konsep ini didukung oleh pengamatan bahwa kasus langka osteomielitis yang sering terjadi terlihat dalam situasi di mana vaskularisasi berkurang seperti pascaradioterapi. Beberapa tahun terakhir, osteomielitis telah diamati pada pasien yang mengonsumsi bifosfonat untuk pengobatan osteoporosis atau kanker payudara. Penatalaksanaan didasarkan pada debridemen lokal dan antiseptik topikal pada area yang terbuka. Klindamisin adalah antibiotik yang dianjurkan karena kemampuannya untuk mencapai level terapeutik pada tulang.

### ***Dry Socket (Alveolar Osteitis)***

*Dry socket* merupakan bentuk alveolar osteitis terlokalisasi, bermanifestasi sebagai suatu kondisi nyeri hebat yang terjadi setelah kira-kira 3% dari ekstraksi rutin dan 20% ekstraksi bedah. Pemeriksaan akan menunjukkan suatu dasar gigi (*socket*) kosong pada lokasi ekstraksi dalam 2-3 hari sebelumnya (Gambar 7.6). Etiologinya kondisi ini belum sepenuhnya dipahami tetapi melibatkan fibrinolisis bekuan darah yang dapat terjadi karena infeksi oportunistik oleh bakteri anaerob obligat, namun peran bakteri penyebab belum dapat dipastikan. Secara klinis, terdapat halitosis (bau napas tidak sedap) secara bermakna di mana mengimplikasikan adanya anaerob obligat sehingga dibutuhkan metronidazol dalam pengobatan.



**Gambar 7.6** *Dry socket* akibat ekstraksi atas yang premolar pertama

### ***Peri-implantitis***

Peri-implantitis adalah bentuk periodontitis yang muncul sebagai konsekuensi langsung dari meningkatnya penggunaan implan dental atau gigi palsu. Penyakit peri-implant mengacu pada kategori umum perubahan patologis yang dapat terjadi pada jaringan keras dan lunak yang mengelilingi implan. Integrasi implan dapat terancam oleh kehadiran perubahan inflamasi yang menyebabkan hilangnya struktur tulang pendukung. Namun, sebagian

besar penyakit peri-implant diinduksi plak dan spektrum dari spesies bakteri yang ditemukan pada pasien *dentate* sebanding dengan yang ditemui pada periodontitis dewasa, yaitu *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, dan *F. nucleatum*. Menariknya, mikroflora yang ditemukan pada implan stabil yang sehat pada individu tanpa gigi mirip dengan yang ditemukan pada mukosa dan termasuk Gram positif streptokokus fakultatif.

Peri-implantitis telah terbukti merespon terhadap substansi mekanis dan kimia lokal untuk mengurangi mikroflora di sekitar implan. Namun, pertimbangan harus diberikan pada kemungkinan menyebabkan kerusakan fisik pada permukaan implan. Irigasi dengan antiseptik, seperti *chlorhexidine* 0,2%, telah terbukti bermanfaat. Secara alternatif, pemberian terapi antimikroba sistemik seperti amoksisilin, metronidazol, ornidazol, atau tetrasiklin juga telah direkomendasikan.

### ***Perikoronitis***

Inflamasi jaringan lunak yang meliputi atau tepat di bawah mahkota gigi yang mengalami erupsi tidak sempurna dapat menyebabkan rasa sakit yang luar biasa, terutama ketika gigi yang bersentuhan menyebabkan trauma tambahan (Gambar 7.7). Kondisi ini terjadi cukup sering terutama pada erupsi gigi molar bawah ketiga pada dewasa muda, di mana disebabkan oleh infeksi di ruang antara gigi dan jaringan lunak di atasnya. Anaerob obligat, khususnya *P. intermedia*, streptokokus anaerobik, dan *Fusobacterium spp.*, sering ditemukan, dan penelitian yang lebih kontemporer telah mengisolasi *Aggregatibacter* (sebelumnya merupakan *Actinobacillus*) *actinomycetemcital* dan *Tannerella forsythia*. Penatalaksanaan melibatkan irigasi lokal, tetapi apabila gigi yang terbentur tergolong non-fungsional maka direkomendasikan untuk diekstraksi. Dalam kasus yang berat perlu diberikan terapi metronidazol atau amoksisilin.



**Gambar 7.7** Inflamasi lokal yang mengarah pada perikoronitis pada gigi molar ketiga kanan bawah.

### ***Sialadenitis Bakteri***

Inflamasi kelenjar ludah disebut sialadenitis dan fenomena ini timbul karena infeksi bakteri atau virus. Secara historis, sialadenitis supuratif dianggap sebagai infeksi yang terutama disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* dan kondisinya dinilai sebagai komplikasi pasca operasi pada pasien rawat inap pasca bedah umum. Namun, kondisi parotitis pasca operasi ini di era modern jarang terjadi karena pemahaman yang lebih baik dalam mempertahankan keseimbangan cairan dan kepedulian mengurangi kemungkinan kolonisasi *S. aureus* oral melalui peningkatan *oral hygiene*. Sialadenitis dalam kelenjar parotis umumnya disebabkan adanya xerostomia yang mendasari, karena Sindrom Sjögren atau radioterapi sebelumnya, sementara sialadenitis di kelenjar submandibula paling sering terjadi sekunder akibat penyumbatan saluran oleh batu saliva. Presentasi klinis melibatkan pembengkakan disertai nyeri pada kelenjar yang terinfeksi dan keluarnya pus dari ujung (*orificium*) saluran (Gambar 7.8).

Pemahaman mengenai aspek mikrobiologi sialadenitis suppuratif menjadi lebih jelas karena penggunaan teknik pengambilan sampel yang

lebih baik. Idealnya, pus harus dikumpulkan melalui aspirasi orifisium saluran agar meminimalkan risiko kontaminasi sampel dari mikroflora oral. Apabila teknik *swab* digunakan, diperlukan kehati-hatian untuk menghindari kontaminasi sampel dari mukosa mulut sekitarnya. Pada kondisi jarang, pus dapat pula menyebar ekstra-oral dan sampel dapat diperoleh dengan aspirasi eksternal. Studi mikrobiologi kuantitatif mengenai parotitis supuratif mengungkapkan flora viabel  $10^6$ - $10^8$  cfu/ml di mana melibatkan spektrum spesies bakteri yang luas, seperti *alphaemolytic streptococci*, *Haemophilus spp.*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella spp.* dan kokus Gram positif anaerob obligat. *Mycobacterium tuberculosis* dan mikobakteria atipikal jarang ditemukan pada parotitis.



**Gambar 7.8** Keluarnya cairan nanah dari saluran kelenjar saliva kanan

Terapi antimikroba wajib menggunakan amoksisilin sebagai agen pilihan dan eritromisin digunakan pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap penisilin. Apabila penelusuran mikrobiologi mengungkapkan kehadiran bakteri anaerob obligat maka penggunaan metronidazol dapat dipertimbangkan.

Parotitis berulang pada masa kanak-kanak merupakan kondisi relatif langka di mana penderita menunjukkan cairan (*discharge*) purulen dari salah satu kelenjar parotis sekitar dua atau tiga kali setahun. Mikrobiologi

infeksi mirip dengan yang ditemui dalam bentuk lain sialadenitis supuratif. Pada kondisi ini, pasien cenderung mendapat manfaat dari terapi antibiotik jangka panjang, meskipun sebagian besar pasien dikelola secara adekuat dengan pemberian amoksisilin atau eritromisin ketika dan gejala akut muncul.

### ***Cheilitis Angular***

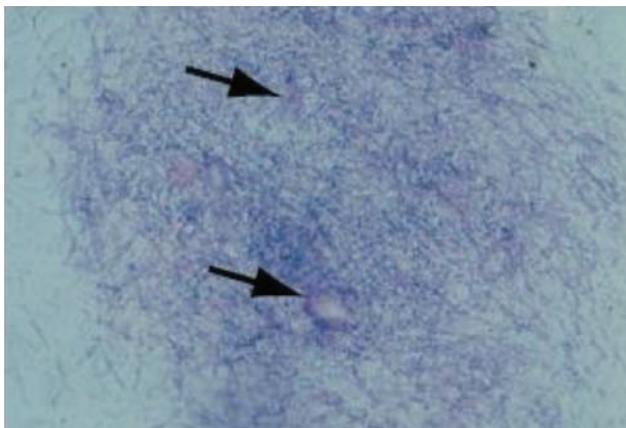
Kondisi ini merupakan area inflamasi yang terlokalisasi pada sudut mulut (Gambar 7.9). Cheilitis angular umumnya bilateral, meskipun satu sisi mulut dapat terkena pada saat tertentu. Perubahan inflamasi terkait kehadiran *Staphylococcus aureus*, termasuk *methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) atau *Candida spp.*, pada kondisi patogen tunggal atau dalam kombinasi. Streptokokus juga ditemukan dari sekitar sepertiga dari kasus. Secara umum, stafilocokus umumnya ditemukan pada individu *dentate*, sementara candida ditemukan pada pasien dengan implan gigi (gigi palsu) atau alat ortodontik. Reservoir infeksi stafilocokus sering pada lokasi bagian anterior dari hidung, sedangkan mulut adalah sumber candida. Penanganan harus melibatkan tidak hanya daerah sudut tetapi juga lokasi reservoir infeksi yang tepat. Dalam kasus stafilocokus, krim asam fusidat dapat digunakan dengan satu tabung untuk sudut bibir dan tabung terpisah untuk hidung. Krim mikonazol juga berguna pada kasus di mana terdapat ketidakpastian pada mikroorganisme yang muncul dengan mengingat obat ini melawan candida dan kokus Gram positif. Suatu agen antijamur harus diberikan dalam kasus melibatkan candida.



**Gambar 7.9** Cheilitis angular bermanifestasi sebagai eritema di kedua sudut bibir.

### Aktinomikosis Servikofasial

Aktinomikosis adalah contoh dari infeksi oportunistik yang disebabkan oleh anggota genus *Actinomyces*. Meskipun berbagai spesies *Actinomyces* ditemukan pada plak, karies dentin, dan abses dentoalveolar, aktinomikosis servikofasial secara patognomis bermanifestasi sebagai pembengkakan submandibular dan dihubungkan dengan *A. israelii* dalam 90% kasus. Pada beberapa kasus, *A. bovis* atau *A. naeslundii* dapat diisolasi secara tunggal atau dalam kombinasi dengan *A. actinomycetemcomitans*, *Haemophilus spp.*, *Propionibacterium spp.*, atau *Prevotella spp.*, di mana masing-masing bakteri tersebut dapat terhitung hingga 25% dari mikroflora. Pada mekanisme patogenesis penyakit ini, diperkirakan bahwa etiologi melibatkan paparan spesies bakteri ini ke dalam jaringan yang lebih dalam pasca trauma atau ekstraksi gigi. Karakteristik pembengkakan pada sudut mandibula, baik yang dapat dilokalisasi atau difus, berlangsung perlahan sampai beberapa sinus (rongga) berkembang pada struktur kulit bagian atas lesi yang mengalami indurasi. Pus yang dikeluarkan dari sinus berkarakteristik pekat dan kuning dengan partikel granular yang terdiri atas agregat terkalsifikasi filamen *Actinomyces* yang disebut sebagai '*sulphur granules*'. Diagnosis didasarkan pada pewarnaan Gram dari granula-granula tersebut dan dikombinasikan dengan *eosin counter stain* yang menghasilkan efek menggelembung (*clubbing*) pada filamen perifer (Gambar 7.10).



**Gambar 7.10** Tampakkan pewarnaan Gram dari *Actinomyces israelii* (perbesaran  $\times 100$ ). Perhatikan filamen bercabang dan kecenderungan pembentukan massa granular (panah).

Kultur harus diinkubasi secara anaerob hingga 14 hari di mana koloni dari *A. israelii* pada agar darah kadang-kadang digambarkan sebagai bentuk menyerupai gigi geraham (*molar teeth-shape*). Meskipun daerah submandibular adalah lokasi yang paling sering terkena, kasus aktinomikosis juga telah dilaporkan terjadi pada antrum maksilaris, lidah, dan kelenjar saliva mayor. Infeksi ini menginduksi reaksi granulomatosa di jaringan sekitarnya yang menghasilkan banyak kantong berisi nanah di dalam jaringan. Aspek khusus aktinomikosis ini berimplikasi terhadap pengobatan mengingat sangat esensial dilakukan pemecahan pada kantong nanah yang dihasilkan melalui pembedahan untuk memungkinkan drainase. Amoksisilin adalah antibiotik pilihan, sedangkan eritromisin atau klindamisin harus digunakan apabila pasien hipersensitif terhadap penisilin. Terapi dapat diperpanjang (4-6 minggu) karena kegagalan mencapai level obat yang adekuat dalam jaringan granulasi.

### **Limfadenitis Stafilokokus**

Infeksi pada kepala dan leher dapat menyebabkan pembesaran dan nyeri di kelenjar getah bening regional. Kondisi ini merupakan hasil pengamatan umum dalam sejumlah infeksi, di mana terdapat kondisi khusus pada pasien, terutama anak-anak yang memunculkan pembengkakan lokal disertai nyeri pada kelenjar getah bening wajah. Hal ini disebabkan infeksi akibat *Staphylococcus spp.* yang telah menyebar dari kolonisasi di dalam hidung. Flukloksasilin harus digunakan secara sistemik untuk mengobati limfadenitis dan asam fusidat topikal direkomendasikan diterapkan ke bagian anterior hidung untuk menghilangkan sumber infeksi.

### **Laserasi Wajah**

Laserasi superfisial yang melibatkan wajah, leher dan kulit kepala memiliki potensi untuk menjadi terinfeksi oleh anggota mikroflora kulit komensal, seperti *Staphylococcus epidermidis* dan *Propionbacterium acnes*. Luka jaringan lunak harus dirawat di dalam 24 jam dengan pembersihan menyeluruh sebelum dijahit. Infeksi pada laserasi jarang terjadi dan jarang membutuhkan

antibiotik. Apabila infeksi berkembang pada luka, *swab* harus diambil dan dikirim untuk pemeriksaan kultur. Dalam keadaan tersebut, antibiotik yang sensitif terhadap stafilokokus seperti flukloksasilin dapat diberikan secara empiris. Luka yang tidak bisa ditutup dengan jahitan atau strip perekat, dan/atau terdapat kecenderungan terinfeksi, direkomendasikan pengaplikasian agen topikal seperti salep mupirocin 2% atau krim asam fusidat 2% dengan frekuensi dua atau tiga kali sehari. Beberapa dekade terakhir, digunakan metode perawatan luka semi-oklusif agar memperbaiki penyembuhan luka dan mengurangi jaringan parut sebagai aspek penting dalam estetika pada manajemen luka wajah.

### **DAFTAR PUSTAKA**

- Bowen WH. 2016. Dental caries-not just holes in teeth! A perspective. *Molecular oral microbiology*; 31(3):228-33.
- Dar-Odeh NS, Abu-Hammad OA, Al-Omiri MK, Khraisat AS, Shehabi AA. 2010. Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. *Therapeutics and clinical risk management*; 6:301.
- Ellison SJ. 2009. The role of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, metronidazole and clindamycin in the management of acute dentoalveolar abscesses—a review. *British dental journal*; 206(7):357.
- Kumar PS. 2013. Oral microbiota and systemic disease. *Anaerobe*; 24:90-3.
- Kuriyama T, Absi EG, Williams DW, Lewis MAO. 2005. An outcome audit of the treatment of acute dentoalveolar infection: impact of penicillin resistance. *Brit Den J*; 199:759-763.
- Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, et al. 2001. Incidence of  $\beta$ -lactamase production and antimicrobial susceptibility of anaerobic gramnegative rods isolated from pus specimens in orofacial odontogenic infections. *Oral Microbiol Immunol*; 16:10-15.
- Leekha S, Terrell CL, Edson RS. 2011. General principles of antimicrobial therapy. In *Mayo Clinic Proceedings*; 86(2): 156-167). Elsevier.

- Marsh PD, Martin MV, Lewis MA, and Williams D. 2009. *Oral Microbiology E-Book*. 5<sup>th</sup> ed. UK: Churchill Livingstone Inc, Elsevier health sciences.
- Mitchell DA. 2006. An introduction to oral and maxillofacial surgery. Oxford University Press, Oxford.
- Munson MA, Pitt-Ford T, Chong B, et al. 2002. Molecular and cultural analysis of the microflora associated with endodontic infections. *J Dent Res*; 81:761-766.
- Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC, Samaranayake LP. 2009. Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clinical microbiology reviews*; 22(1):46-64.
- Russell RR. 2009. Changing concepts in caries microbiology. *American journal of dentistry*; 22(5):304.
- Saini R, Saini S, Saini SR. 2010. Periodontal diseases: a risk factor to cardiovascular disease. *Annals of cardiac anaesthesia*; 13(2):159.
- Sakamoto M, Rôças IN, Siqueria JF, Benno Y. 2006. Molecular analysis of bacteria in asymptomatic and symptomatic endodontic infections. *Oral Microbiol Immunol*; 21:112-122.
- Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH, Jonasson P, Cotti E, Mazzoni A, Sunay H, Tjäderhane L, Dummer PM. 2017. Antibiotics in Endodontics: a review. *International endodontic journal*; 50(12):1169-84.
- Somma F, Castagnola R, Bollino D, Marigo L. 2011. Oral inflammatory process and general health. Part 2: how does the periapical inflammatory process compromise general health?. *European review for medical and pharmacological sciences*; 15(1):35-51.
- Somma F, Castagnola R, Bollino D, Marigo L. 2010. Oral inflammatory process and general health. Part Eur Rev Med Pharmacol Sci; 14:1085-95.
- Stefanopoulos PK, Kolotronis AE. 2004. The clinical significance of anaerobic bacteria in acute orofacial infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Oral Radiol Endod*; 98:398-408.
- Zarco MF, Vess TJ, Ginsburg GS. 2012. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral diseases*; 18(2):109-20.

# BAB VIII

## PROFILAKSIS ANTIMIKROBA

Profilaksis antimikroba tidak dilakukan pada pasien yang telah menjalani penggantian panggul (*hip*), sebelum pemasangan implan, bedah mulut minor atau pengangkatan molar ketiga. Inggris juga merekomendasikan profilaksis antimikroba tidak diberikan sebelum perawatan gigi untuk pasien yang rentan terhadap infeksi endokarditis. Dalam situasi di mana antibiotik digunakan, antibiotik harus dipilih dengan hati-hati dan wajib menembus jaringan target.

### **Agen Antimikroba**

Agen antimikroba adalah senyawa yang menghambat pertumbuhan, atau membunuh mikroorganisme. Beberapa agen antimikroba awalnya berasal dari mikroorganisme dan disebut antibiotik. Dewasa ini, agen antimikroba adalah senyawa yang disintesis untuk menargetkan fungsi spesifik tertentu dalam sel mikroba dan tidak berasal dari mikroorganisme sehingga tidak disebut antibiotik melainkan sebagai agen antimikroba.

Agen antimikroba dapat digunakan untuk pengobatan atau pencegahan penyakit menular tetapi harus digunakan dengan bijak dan akurat. Penggunaan antibiotik empiris berlebihan telah memicu munculnya peningkatan resistensi mikroba. Penggunaan antimikroba dalam pencegahan penyakit disebut profilaksis namun bersifat masih kontroversial. Dalam banyak kasus, penggunaan profilaksis antimikroba pada bedah mulut adalah persoalan kebiasaan klinis daripada berdasarkan bukti klinis yang kuat.

Terdapat empat kondisi indikasi profilaksis antimikroba, yaitu:

- ❖ Ketika risiko infeksi pasca-operasi tinggi.
- ❖ Ketika luka terkontaminasi dengan tanah atau kotoran (misalnya setelah kecelakaan lalu lintas) dan terdapat risiko infeksi (misalnya *Clostridium tetani*).
- ❖ Dimana konsekuensi infeksi tergolong serius atau mengancam nyawa.
- ❖ Ketika fungsi pertahanan seseorang terhadap infeksi menurun (*immunocompromised*).

### **Infeksi Pasca Operasi**

Mayoritas infeksi pasca operasi terjadi pada waktu operasi. Infeksi sekunder dapat terjadi pasca operasi (misalnya saat luka terinfeksi atau jahitan hilang), namun hal ini tidak biasa terjadi. Sumber infeksi pasca operasi dapat bersifat endogen atau eksogen. Infeksi endogen berasal dari mikroflora pasien sendiri dan didapat pada saat operasi di mana mikroba kemudian berkembang biak dan menimbulkan infeksi. Waktu paling umum infeksi endogen pasca operasi terjadi saat operasi dilakukan di lokasi yang sudah terinfeksi mikroflora pasien tersebut. Idealnya operasi tidak boleh dilakukan pada area yang tidak terinfeksi, tetapi hal ini tidak selalu mungkin. Infeksi luka eksogen muncul dari mikroorganisme yang dimasukkan ke dalam mulut dari sumber di luar rongga mulut, dan biasanya disebabkan oleh teknik aseptik yang buruk atau instrumen tidak steril. Infeksi luka eksogen umumnya dapat dicegah dengan persiapan lokasi operasi yang hati-hati dengan penggunaan antiseptik yang bijaksana.

Terdapat dua jenis infeksi pasca-operasi, yaitu bersifat onset segera atau lambat. Infeksi pasca operasi bersifat segera terjadi dalam 2-3 hari pertama setelah operasi. Infeksi lambat dapat terjadi beberapa minggu atau bulan setelah operasi dan disebabkan oleh mikroorganisme sisa yang dorman dalam situs kemudian menjadi aktif kembali. Infeksi-infeksi yang muncul lambat seperti ini khususnya terkait dengan implan atau pembedahan menggunakan prostesis dan sering disebut infeksi laten.

### **Mekanisme Kerja Profilaksis Antimikroba Pra-Operasi**

Mekanisme profilaksis antimikroba masih kontroversial. Sebagian besar agen antimikroba bekerja paling baik mikroorganisme yang aktif membelah di mana tidak umum berlaku untuk sebagian besar infeksi luka yang bersifat segera. Profilaksis antimikroba terlihat dalam keberhasilan dalam menekan pertumbuhan mikroba. Berbagai mekanisme lain secara *in vitro* dapat menjelaskan mekanisme kerja antimikroba profilaktik diantaranya:

- ❖ Antimikroba menempel pada permukaan mikroorganisme dan membentuk kompleks yang meningkatkan fagositosis.
- ❖ Kompleks antimikroba/mikroorganisme meningkatkan opsonisasi.
- ❖ Kompleks antimikroba/mikroorganisme meningkatkan aktivasi komplemen melalui jalur klasik atau alternatif.
- ❖ Antimikroba mencegah mikroorganisme menempel langsung pada prostesis dengan memblokir situs pengikatan.

Kurangnya bukti eksperimental langsung terkait mekanisme obat telah menyebabkan banyak orang mempertanyakan apakah profilaksis antimikroba diperlukan, terutama pada operasi bedah mulut dengan melihat rendahnya angka kejadian infeksi pasca operasi.

### **Waktu Pemberian Antimikroba**

Meskipun terdapat bukti bahwa infeksi terjadi di saat operasi, banyak dokter masih memberikan profilaksis antimikroba pada waktu yang tidak tepat di mana hal ini akan menghilangkan waktu kritis ketika diperlukan proteksi antimikroba. Misalnya, waktu umum untuk memberikan antimikroba adalah ketika ekstraksi tidak dapat dicapai dengan menggunakan forceps sederhana dalam kondisi operasi bedah diperlukan. Seringkali berjam - jam setelah operasi pada saat itu diberikan antimikroba. Semua bukti klinis yang ada telah menunjukkan bahwa memberikan antimikroba beberapa waktu setelah operasi tidak berpengaruh pada hasil atau luaran pasien. Dewasa ini, sejumlah besar uji klinis *double-blind* menunjukkan bahwa hanya satu

antimikroba yang diberikan sebelum operasi, pada waktu yang cukup untuk memaksimalkan konsentrasi serum dan jaringan sehingga memiliki efek profilaksis infeksi pasca-bedah.

Satu faktor penting yang perlu dipertimbangkan saat memilih agen antimikroba adalah kemampuan untuk menembus jaringan target dan khususnya tulang. Klindamisin, sefalosporin dan metronidazol mampu menembus tulang dengan baik, tetapi amoksisilin tidak mampu sehingga tidak direkomendasikan untuk digunakan dalam jaringan tersebut.

Makrolid juga tidak memiliki penetrasi tulang yang baik. Amoksisilin adalah antibiotik yang paling umum diberikan sebagai profilaksis antimikroba, namun untuk mencapai konsentrasi profilaksis yang tepat dalam tulang perlu diberikan dosis tinggi. Fenomena tersebut tidak demikian halnya dengan klindamisin, sefalosporin dan metronidazol di mana dosis dewasa standar memberikan konsentrasi tinggi dan profilaksis di tulang. Sebagian besar agen antimikroba yang menembus tulang dengan cepat dalam struktur skeletal oral biasanya mencapai konsentrasi maksimal dalam satu jam.

### **Profilaksis Antimikroba Untuk Operasi Oral**

Satu cabang operasi di mana kemungkinan infeksi pasca operasi tergolong tinggi adalah operasi mulut, di mana tidak dapat dihindari sebagai lokasi yang mana jutaan agen infeksi potensial dapat ditemukan. Dalam praktik, tingkat infeksi pasca operasi oral tergolong sangat rendah. Operasi jaringan lunak paling sederhana dalam rongga mulut tidak memerlukan profilaksis antimikroba apapun. Konsensus saat ini menyatakan bahwa tingkat komplikasi infeksi pasca operasi sangat rendah sehingga profilaksis antimikroba tidak dapat dibenarkan dan tidak memengaruhi luaran pasien. Antimikroba yang diberikan sebelum pembersihan dalam bagian akar atau pembersihan karang gigi ekstensif (*loaning and scaling*) cenderung memiliki sedikit pengaruh pada penyembuhan, tetapi perbedaan antara kelompok yang diberikan profilaksis dan yang tanpa profilaksis tidak signifikan secara statistik.

### **Operasi Molar Ketiga**

Penggunaan antimikroba profilaksis untuk pengangkatan molar ketiga masih kontroversial. Sampai dewasa ini, belum jelas ketika molar ketiga diangkat apakah memberi gejala atau tidak. Ekstraksi pada impaksi molar ketiga sering melibatkan pengangkatan tulang sehingga konsekuensinya dapat timbul nyeri, pembengkakan dan trismus (pembatasan pembukaan mulut). Infeksi pasca operasi jarang terjadi setelah operasi molar ketiga, tetapi pembengkakan terkait prosedur ini sering disalahartikan sebagai infeksi. Merupakan hal biasa bahwa untuk memberikan agen antimikroba sebelum dan setelah operasi molar ketiga di mana masih terdapat calon ahli bedah yang masih melanjutkan praktik ini. Berbagai penelitian telah sampai pada kesimpulan yang sama bahwa agen antimikroba tidak memiliki efek yang signifikan secara statistik pada pembengkakan, nyeri, trismus atau infeksi pasca-operasi. Studi juga dilakukan untuk mengukur efek profilaksis antimikroba pada kadar protein C-reaktif dan alfa-1 tripsin sebagai indikator peradangan (inflamasi) atau infeksi. Pada penelitian tersebut ditemukan tidak terdapat pengaruh antimikroba pada konsentrasi serum penanda tersebut. Bukti tersebut sangat mendukung bahwa antimikroba tidak seharusnya diberikan sebagai profilaksis untuk pencabutan gigi molar ketiga.

### **Penggantian Sendi**

Penggantian sendi seperti pinggul dan lutut dengan prostesis buatan dewasa ini umum dilakukan pada praktik ortopedi. Beberapa ahli bedah ortopedi percaya bahwa bakteri yang masuk mengikuti aliran darah pada penanganan gigi dapat menimbulkan ancaman infeksi onset cepat atau lambat pada prostesis. Konsekuensi akhir hal tersebut adalah infeksi pada prostesis ortopedi yang dapat sangat serius. Sebuah prostesis panggul yang terinfeksi akan memerlukan operasi penggantian di mana bedah lain hanya memiliki sekitar 25% kemungkinan berhasil. Hal ini berarti seseorang dengan panggul yang terinfeksi hanya memiliki 25% peluang untuk dapat berjalan lagi dengan baik. Beberapa ahli bedah ortopedi meyakini bahwa orang dengan

prostesis ter-implan perlu mendapatkan profilaksis antimikroba sebelum perawatan gigi. Antimikroba yang direkomendasikan sebagai profilaksis biasanya amoksisilin, namun sayangnya obat ini tidak dapat menembus sendi, sehingga tidak memiliki fungsi profilaksis yang terbukti dari tindakan pada lokasi ini dan tidak berlisensi untuk tujuan ini. Penilaian risiko dan tinjauan literatur mengungkapkan minimlaknya bukti kasus di mana prostesis pengganti sendi yang terinfeksi dikaitkan dengan pengobatan gigi. Oleh sebab itu, penggunaan antimikroba profilaksis untuk pasien gigi dengan implan prostesis ortopedi tidak dianjurkan atau dibenarkan secara ilmiah.

### **Implan Gigi atau Gigi Palsu**

Penggunaan implan terintegrasi dengan tulang merevolusi kedokteran gigi prostetik menjadikan ribuan implan gigi berhasil ditempatkan setiap tahun. Penempatan implan gigi melalui bedah adalah operasi elektif yang dilakukan di bawah kondisi aseptik sehingga tidak diperlukan antimikroba, tetapi banyak ahli bedah di seluruh dunia bersikeras bahwa antimikroba diberikan sebelum dan sesudah penempatan implan. Tidak ada bukti klinis yang mendukung penggunaan agen antimikroba untuk penempatan implan sehingga aplikasinya tidak dibenarkan.

### **Konsekuensi Infeksi Serius Pos-Operatif**

Salah satu infeksi pasca-operasi potensial pasca tindakan gigi yang berpotensi serius dan mengancam jiwa adalah endokarditis infektif. Hubungan antara infeksi pada kedokteran gigi ini sangat kontroversial di mana penting untuk meninjau faktor yang menyebabkan endokarditis infektif dan konsekuensinya.

### ***Endokarditis Infektif***

Endokarditis infektif adalah infeksi endothelium (lapisan) dari jantung ketika aliran darah jantung terganggu oleh kondisi kongenital atau penyakit

yang didapat membuat darah dapat menggumpal. Hal ini disebabkan oleh perlambatan aliran sehingga aliran menjadi berputar. Salah satu penyebab umum perlambatan aliran darah adalah penyempitan katup keluar jantung, di mana darah dipompa dari area yang sempit ke daerah lebih besar (yang disebut efek Venturi). Darah kembali mengalir melambat dan gumpalan membentuk endapan di bagian bawah katup. Bekuan ini sering disebut 'vegetasi,' karena bentuknya menyerupai pertumbuhan vegetasi. Jika bakteri memasuki aliran darah (*bacteraemia*) dan memasuki jantung, bakteri dapat menempel pada vegetasi tersebut dan mulai tumbuh. Bakteri tumbuh sangat lambat pada vegetasi, sering memakan waktu antara 12 dan 18 jam untuk menjadi berlipat ganda dan membentuk biofilm. Akhirnya bakteri dapat menyebabkan inflamasi lapisan jantung (disebut endotelium) sehingga endokarditis infektif dapat terjadi. Salah satu sumber agen infektif adalah streptokokus pada kavum oral yang dilepaskan ke aliran darah selama prosedur tindakan gigi.

Endokarditis infektif adalah kondisi yang sangat berbahaya meskipun angka kejadiannya jarang dengan hanya 1000 pasien menderita penyakit ini di Inggris setiap tahunnya. Bahkan ketika antibiotik intravena berkepanjangan diberikan segera untuk membunuh agen infeksius, endokarditis masih memiliki tingkat kematian yang tinggi antara 25-40%. Penyakit ini cukup sulit didiagnosis berdasarkan tanda dan gejala awal yang mirip gejala influenza, keringat malam dan kelesuan yang berangsur-angsur memburuk. Diagnosis didasarkan dari kultur darah yang menghasilkan biakan agen infektif. Apabila pasien pulih, katup jantung memerlukan penggantian dan vegetasi perlu dibersihkan di mana dapat dilakukan operasi jantung terbuka namun memiliki risiko kematian signifikan. Penggantian katup jantung menunjukkan bahwa pasien mungkin memiliki 25% kemungkinan rekurensi endokarditis infektif. Selama periode ketika pasien memiliki infektif endokarditis bagian kecil dari vegetasi dapat memutuskan dan memblokir pembuluh darah perifer di mana hal ini sangat serius apabila berada di otak.

Mikroorganisme yang menyebabkan endokarditis infektif tercantum pada Tabel 8.1. Bakteri utama yang menyebabkan penyakit ini adalah stafilokokus (dapat berasal dari kulit), tetapi hingga dewasa ini terbukti

streptokokus secara oral adalah penyebab utamanya. Kenaikan dalam jumlah orang yang menderita endokarditis infektif karena stafilokokus diakibatkan oleh penggunaan jarum tidak steril pada pecandu narkoba intravena.

**Tabel 8.1** Mikroorganisme terisolasi dari kasus endokarditis infektif pada manusia

Mikroorganisme	% frekuensi isolasi
Stafilokokus	44
Oral streptokokus (tersering <i>S. sanguinis</i> dan <i>S. oralis</i> )	36
Enterokokus	12
<i>Aggregatibacter (Actinobacillus)</i>	3
<i>actinomycetemcomitans</i>	
<i>Coxiella burnettii</i>	2
<i>Candida</i> spp.	1
Mikroorganisme lain termasuk virus	2

Streptokokus oral telah lama dikaitkan dengan perkembangan endokarditis infektif. Hal ini disebabkan banyak prosedur gigi seperti pembersihan karang (*scaling*), ekstraksi dan manipulasi gingiva terbukti melepaskan bakteri mulut, khususnya streptokokus ke dalam aliran darah sehingga menyebabkan bakteremia. Streptokokus oral utama terkait dengan endokarditis infektif adalah *Streptococcus sanguinis*, tetapi *S. gordonii* dan *S. oralis* juga sering ditemukan. Meskipun bakteri ini mudah ditemukan di mulut pasien dengan endokarditis infektif, bakteri juga dapat ditemukan dari tempat lain di dalam tubuh, misalnya pada alat kelamin dan di saluran pernapasan bagian atas. Oleh sebab itu, tidak berarti bahwa hanya mulut saja yang selalu merupakan pintu masuk untuk bakteri ini dalam perjalanannya ke jantung.

Mekanisme secara jelas di mana streptokokus oral menyebabkan endokarditis infektif masih menjadi perdebatan. Patogenesis penyakit terjadi pasca streptokokus oral masuk ke aliran darah dan disirkulasikan ke jantung

serta melekat pada vegetasi, namun metode ini dinilai bukan rute utama infeksi. Telah dipostulasikan bahwa saat memasuki aliran darah streptokokus mengalami perubahan pada lingkungan sehingga menyebabkan eksposur pada permukaan selnya yaitu pada adhesins spesifik. Adhesins ini pada dasarnya tidak terpapar pada permukaan streptokokus yang dimilikinya sehingga diberikan istilah '*cryptitopes*'. Setidaknya terdapat dua adhesin khusus yang telah diidentifikasi: glikoprotein yang kaya *rhamnose* dengan domain seperti kolagen dan protein lain yang belum sepenuhnya ditandai. Glikoprotein kaya *rhamnose* mengikat streptokokus oral ke trombosit dan menginduksi agregasinya, sehingga karena alasan ini sering diberikan akronim PAAP (*platelet aggregating protein*). Kompleks dari trombosit dan streptokokus berikatan dengan vegetasi jantung dan menyebabkan endokarditis infektif. Tidak semua strain oral streptokokus memiliki PAAP, tetapi keberadaannya cenderung tidak esensial dalam patogenesis infektif endokarditis, sebagaimana strain streptokokus oral lainnya tanpa faktor ini dapat menyebabkan penyakit. Selain PAAP, kehadiran enzim pembentuk glukukan (*glucosyltransferases*) ditemukan terlibat dalam perlekatan streptokokus oral terhadap vegetasi, tetapi tidak jelas apakah komponen ini merupakan elemen penting untuk terjadinya endokarditis infektif.

### ***Antimikroba Profilaksis terhadap Endokarditis Infektif***

Pencegahan endokarditis infektif sangat krusial mengingat penyakit ini sangat serius dan berpotensi mengancam nyawa. Satu metode pencegahan yang dapat dipertimbangkan adalah memberikan antimikroba sebelum dilakukan jenis perawatan gigi tertentu dengan tujuan mencegah infeksi. Penelitian menunjukkan angka proteksi tidak 100% efektif pada hewan dan hal ini juga berlaku untuk manusia di mana endokarditis infektif tidak sepenuhnya dapat dicegah oleh administrasi antimikroba profilaksis. Terdapat juga beberapa keraguan pada manusia mengenai dosis agen antimikroba yang tepat diperlukan, misalnya digunakan 3 gram amoksisilin (diberikan secara oral) di Inggris sementara di Amerika Serikat dosisnya adalah 2 gram.

Terdapat lebih dari 44 kondisi yang saling terkait yang dapat dihubungkan dengan kerentanan terhadap infeksi endokarditis tetapi beberapa di antaranya jarang terjadi. Hal ini menimbulkan kebingungan tentang pasien mana yang harus menerima profilaksis antimikroba. Kelompok ahli telah mengeluarkan panduan pada kondisi pasien yang harus menerima antimikroba profilaksis dan jenis tindakan gigi berisiko. Menurut *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* di Inggris pada tahun 2008, menyimpulkan bahwa terdapat empat kelompok pasien yang sangat rentan terhadap endokarditis infeksi, yaitu: orang dengan kerusakan katup yang didapat, penyakit jantung struktural bawaan, penggantian katup, dan kardiomiopati. Pada keempat kelompok tersebut saja dapat dibenarkan tindakan profilaksis antimikroba. NICE juga melihat efek profilaksis antimikroba pada bakteremia dan disimpulkan bahwa efeknya sangat tidak mungkin untuk dapat diukur. Oleh karena itu, NICE merekomendasikan bahwa mulai Maret 2008 tidak ada profilaksis antimikroba secara lebih lanjut harus diberikan sebelum perawatan gigi pada kelompok pasien mana pun dengan kondisi rentan terhadap endokarditis infeksi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP. 2013. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surgical infections*; 14(1):73-156.
- Dar-Odeh NS, Abu-Hammad OA, Al-Omiri MK, Khraisat AS, Shehabi AA. 2010. Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. *Therapeutics and clinical risk management*; 6:301.
- Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR. 2011. Antimicrobial prophylaxis in adults. *In Mayo Clinic Proceedings*; 86 (7): 686-701). Elsevier.
- Esposito MP, Coulthard R, Oliver P, Thomsen P. 2004. Antibiotics to prevent complications in implant treatment. *Cochrane Data Base System Review* CD004152.
- Gopalakrishnan PP, Shukla SK, Tak T. 2009. Infective endocarditis: rationale for revised guidelines for antibiotic prophylaxis. *Clinical medicine*

- & research; 7(3):63-8.
- Leekha S, Terrell CL, Edson RS. 2011. General principles of antimicrobial therapy. In Mayo Clinic Proceedings; 86(2): 156-167). Elsevier.
- Marsh PD, Martin MV, Lewis MA, and Williams D. 2009. *Oral Microbiology E-Book*. 5<sup>th</sup> ed. UK: Churchill Livingstone Inc, Elsevier health sciences.
- Martin MV, Kanatas AN, Hardy P. 2005. Antibiotic prophylaxis and third molar surgery. *Br Dent J*; 198:327-330.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. 2008. Prophylaxis against infective endocarditis. Antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. London: NICE. Diakses melalui: <http://www.nice.org.uk/CG064> diakses pada 15 Agustus 2018.
- Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. 2008. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev*; 4.
- Olsen I, Snorrason F, Lingaas E. 2010. Should patients with hip joint prosthesis receive antibiotic prophylaxis before dental treatment?. *Journal of oral microbiology*; 2(1):5265.
- Owens CD, Stoessel K. 2008. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *Journal of Hospital Infection*; 70:3-10.
- Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC, Samaranayake LP. 2009. Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clinical microbiology reviews*; 22(1):46-64.
- Ramu C, Padmanabhan TV. 2012. Indications of antibiotic prophylaxis in dental practice—Review. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*; 2(9):749-54.
- Richey R, Wray D, Stokes T: Guideline Development Group. 2008. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ*; 336:770-1.
- Wilson W, Taulbert KA, Gewitz M, et al. 2007. Prevention of infective carditis: guidelines from the American Heart Association. *Circulation*; 116:1736-54.

# BAB IX

## INFEKSI FUNGAL ORAL

*Candida* adalah genus fungi yang merupakan salah satu flora normal mulut namun dapat berubah sifat menjadi patogenik dalam kondisi tertentu. Insiden real dari kandidosis oral diperkirakan antara 35 dan 55% dari individu yang sehat. Fungi jenis lain seperti *Saccharomyces spp.*, *Geotrichum spp.* dan *Cryptococcus spp.* juga sering ditemui pada lingkungan oral tetapi kejadian patogenik akibat spesies ini jarang dan ini tidak secara umum menyebabkan infeksi mulut. *Candida* biasanya adalah commensals yang tidak berbahaya. Hanya ketika kondisi di mulut berubah dan mendukung proliferasi *Candida*, pergeseran ke keadaan patogenik dapat terjadi. Dengan demikian, infeksi *Candida* selalu merupakan salah satu infeksi oportunistik yang bergantung pada beberapa bentuk predisposisi tuan rumah yang mendasari.

### **Spesies *Candida* Patogenik**

Terdapat lebih dari 200 spesies *Candida* yang berbeda yang tersebar secara cosmopolitan dan hanya beberapa di antaranya yang terlibat dalam infeksi manusia. Spesies *Candida* yang paling umum ditemukan di lingkungan oral, baik sebagai komensal maupun pada kasus kandidosis oral, adalah *Candida albicans*. Spesies ini diperkirakan menyusun lebih dari 80% dari semua isolat ragi oral. Dalam hal prevalensi di lingkungan oral, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* dan *C. parapsilosis* merupakan spesies lain yang dapat ditemui. *Candida non-albicans* telah diteliti secara ekstensif dan terdapat bukti-bukti yang semakin banyak yang mendukung peranan organisme ini dalam penyakit manusia. Secara khusus, *Candida glabrata* dan

*C. krusei* adalah spesies mendapat perhatian karena adanya perkembangan resistensi terhadap agen antijamur tertentu. *Candida dubliniensis* adalah spesies patogen yang baru diidentifikasi dan pertama kali dijelaskan pada tahun 1995 ketika diisolasi bersama dengan *C. albicans* dari kasus kandidosis oral pada penderita HIV.

**Tabel 9.1.** Jenis-jenis fungi yang telah diisolasi dari mulut manusia

Spesies Jamur yang diisolasi dari mulut manusia	
Spesies <i>Candida</i>	Spesies Lainnya
<i>Candida albicans</i>	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus</i> spp.
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Candida lusitanae</i>	<i>Mucor</i> spp.
<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Saccharomyces</i> spp.
<i>Candida kefyr</i>	<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Candida parapsilosis</i>	

### Faktor Virulensi *Candida*

Transisi *Candida* dari komensal tidak berbahaya menjadi organisme patogenik adalah proses yang kompleks dan mungkin berhubungan dengan perubahan lingkungan yang mengarah pada induksi atau peningkatan ekspresi berbagai faktor virulensi (Tabel 9.2). Sangat mungkin bahwa terdapat efek gabungan dari faktor host dan patogen yang akhirnya berkontribusi pada pengembangan kandidosis oral.

**Tabel 9.2** Faktor-faktor virulensi candida

Faktor Virulensi Candida	Mekanisme
<b>Adherensi</b>	<b>Retensi pada permukaan mukosa mulut</b>
Hidrofobisitas relatif permukaan sel	Adhesi non-spesifik
Ekspresi adhesin pada permukaan sel	Adhesi spesifik
<b>Evasi dari sistem imunitas</b>	<b>Retensi pada permukaan mukosa mulut</b>
Pergantian fenotipik	Modifikasi antigenik dari pergantian molekul permukaan yang sering
Pembentukan hifa	Menurunkan fagositosis
Sekresi aspartyl protease	Degradasi IgA
Pengikatan faktor komplemen	Masking antigenik
<b>Invasi dan perusakan jaringan host</b>	<b>Meningkatkan Patogenisitas</b>
Pembentukan hifa	Invasi mukosa oral
Sekresi aspartyl protease	Kerusakan sel-sel host dan matriks ekstraseluler
Produksi fosfolipase	Kerusakan sel host

### ***Perlekatan (Adherence)***

Salah satu faktor virulensi utama *Candida spp.* adalah kemampuan untuk melekat (adherence) pada permukaan mukosa host. Hal ini memungkinkan organisme ini untuk menghindari eliminasi melalui efek aliran saliva dan menelan. Perlekatan dapat terjadi pada jaringan epitel oral atau biomaterial dari perangkat prostetik seperti gigi palsu. Perlekatan pada permukaan mulut tersebut dapat spesifik atau tidak spesifik dimana mekanisme tidak spesifik melibatkan interaksi elektrostatis atau hidrofobik, bersama dengan interaksi fisik dengan mikroorganisme lainnya di lokasi tertentu di mulut.

Molekul permukaan sel pada *Candida* yang terlibat dalam perlekatan spesifik *Candida* juga dikenal sebagai adhesins. Komponen sel inang yang berinteraksi dengan adhesin ini, disebut sebagai reseptor. Berbagai macam adhesin telah diidentifikasi pada *C. albicans* dan termasuk mannoprotein, adhesins fibrillar yang berikatan dengan reseptor fucosyl dan protein yang mengikat secara komplementer pada reseptor sel host. Perlekatan *Candida* adalah proses yang kompleks dan multifactorial serta sangat tergantung pada karakteristik host dan *Candida* itu sendiri.

### **Morfologi**

*Candida* memiliki kemampuan untuk tumbuh dalam beberapa bentuk morfologi seperti tunas sel ragi, pseudohifa (rantai panjang sel ragi), dan hifa filamen yang sebenarnya (Gambar 9.1). Pseudohyphae dan hifa dapat dibedakan dengan ada tidaknya konstiksi pada septa filamen. Setelah melekat pada permukaan host, peralihan morfologi dari bentuk ragi ke bentuk filamen dapat mendorong penetrasi epitel dan meningkatkan resistensi sel terhadap fagositosis oleh sel-sel imun host.



**Gambar 9.1.** Struktur dari *Candida* yang memperlihatkan tunas dan hifa

*Candida glabrata* terkenal karena ketidakmampuannya membentuk filamen sementara spesies *Candida non-albicans* lainnya dapat membentuk pseudohifa. Perkembangan hifa sebenarnya adalah karakteristik khusus *C. albicans* dan *C. dubliniensis* yang dikontrol oleh beberapa gen seperti HGC1 yang mengkode protein sitoplasma (hyphae-specific G1 cyclin). Tanpa ekspresi gen ini, morfologi hifa tidak dapat terbentuk. Penelitian pada mutan *C. albicans* yang tidak dapat mengekspresikan HGC1 menunjukkan bahwa galur non-filamen bersifat kurang virulen.

### ***Pergantian Fenotip (Phenotypic Switching)***

Fenomena pergantian fenotipik telah dievaluasi secara *in vitro* dan digambarkan sebagai perubahan reversibel dalam morfologi koloni yang disebabkan oleh paparan berbagai rangsangan lingkungan. Switching memiliki beberapa efek pada sel *Candida* dan berhubungan dengan perubahan ekspresi gen yang mempengaruhi antigenisitas permukaan, perlekatan, kerentanan obat, dan ketahanan terhadap fagositosis oleh leukosit polimorfonuklear. Model switching yang tinggi adalah sifat yang bergantung pada regangan dan dapat secara jelas memengaruhi virulensi *Candida*.

### ***Enzim Hidrolitik***

Penghancuran jaringan host oleh *Candida* dapat difasilitasi oleh pelepasan enzim hidrolitik ke lingkungan lokal seperti aspartil proteinase (SAP) dan fosfolipase. Kedua enzim ini merupakan enzim yang paling sering terlibat pada virulensi *C. albicans*.

#### ***1. Secreted aspartyl proteinases (SAPs)***

Ekspresi gen SAP dapat diinduksi dalam kondisi yang berbeda dan tiga dari gen ini (SAP4, SAP5 dan SAP6) diekspresikan selama perkembangan hifa. Semua SAP menunjukkan sejumlah karakteristik umum termasuk aktivitas terbatas pada lingkungan yang sangat asam dan penghambatan oleh pepstatin A (hexa-peptida yang diisolasi dari spesies *Actinomyces*). Peran pasti dari enzim-enzim ini dalam virulensi masih belum jelas, namun kemampuan enzim ini dalam mendegradasi protein matriks ekstraseluler host menjadi faktor patogenik yang signifikan seperti juga degradasi protein host yang terlibat dalam imunitas.

#### ***2. Phospholipases (PLs)***

Selain SAP, enzim yang tergolong dalam fosfolipase (PL) sering dianggap sebagai faktor virulensi dalam patogenisitas *Candida*. Fosfolipase adalah enzim yang menghidrolisis fosfolipid menjadi asam lemak dan terdapat empat kelas fosfolipase (A, B, C, dan D) yang telah dikarakterisasi

dengan baik. Semua kelas fosfolipase diekspresikan oleh semua jenis *Candida* dan berkontribusi terhadap kerusakan membran sel host yang dapat meningkatkan lisis sel atau mengekspos reseptor perlekatan.

### **Candidosis Oral**

Candidosis adalah infeksi oportunistik yang menyoroti pentingnya faktor-faktor host pada pengembangan candidosis oral. Hal ini paling jelas dicontohkan oleh tingginya insiden candidosis oral pada individu yang terinfeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV) dan penderita Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Namun, transisi dari kondisi oral yang sehat ke keadaan patogenik dapat dipicu oleh perubahan yang kurang ekstrim dalam lingkungan mulut dan banyak faktor lain yang telah terlibat (Tabel 9.3). Terdapat beberapa jenis candidosis oral yang akan dijabarkan lebih lanjut pada uraian di bawah ini.

#### ***Candidosis Pseudomembran***

Kandidosis Pseudomembran (Gambar 9.2) ditandai oleh adanya lesi seperti plak putih pada mukosa mulut dan paling sering ditemukan di mulut neonatus dan pada orang tua. Pseudomembran terjadi di permukaan labial dan mukosa bukal, palatum keras dan lunak, dan lidah. Lesi dapat dihilangkan dengan pengikisan lembut yang memperlihatkan mukosa eritematosa yang mendasari dan merupakan fitur klinis diagnostik dari infeksi. Evaluasi mikroskop cahaya menunjukkan bahwa pseudomembran terdiri dari sel-sel epitel dan elemen-elemen fungi yang mengalami desquamasi. Candidosis pseudomembran sering digambarkan sebagai 'oral thrush' dan umumnya dianggap sebagai infeksi akut yang dihasilkan dari predisposisi host yang mendasari. Penanganan dan koreksi dari setiap faktor yang terkait host umumnya menghasilkan perbaikan kondisi ini dan menghilangkan oral thrush. Namun, dalam dekade terakhir dan dengan munculnya infeksi HIV serta peningkatan insiden AIDS, varian yang lebih kronis dari candidosis pseudomembran telah ditemukan dan mampu bertahan selama beberapa bulan hingga beberapa tahun. Lebih lanjut, pada individu dengan gangguan

imunitas, perkembangan infeksi oral ke arah esofagus sering terlihat dan dapat menyebabkan komplikasi tambahan seperti disfagia dan *heart burn*. Meningkatnya prevalensi penggunaan inhaler steroid, terutama pada orang dewasa muda dengan asma, telah diasosikan dengan kasus kandid pseudomembran di langit-langit lunak yang lebih sering.



**Gambar 9.2** Candidosis pseudomembran

### ***Candidosis Eritematosa Akut***

Candidosis eritematosa akut (Gambar 9.3) ditandai dengan adanya bercak memerah yang menyakitkan pada mukosa mulut yang umumnya pada dorsum lidah. Kondisi ini paling sering dikaitkan dengan pemberian antibiotik spektrum luas terutama jika pasien juga menggunakan inhaler steroid. Diyakini bahwa antibiotik mengurangi komunitas bakteri dalam mikroflora mulut sehingga memungkinkan peningkatan populasi *Candida*. Penghentian penggunaan antibiotik umumnya akan menghasilkan resolusi lesi sehingga kondisi ini juga dikenal sebagai 'penyakit oral antibiotik'.



**Gambar 9.3** Candidosis Eritematosa Akut

### ***Candidosis Hiperplastik Kronis***

Candidosis hiperplastik kronis (CHC; Gambar. 9.4) adalah bentuk candidosis oral yang relatif jarang dengan prevalensi tertinggi pada pria paruh baya perokok tembakau. Kondisi ini umumnya tidak bergejala namun jika tidak ditangani, pada beberapa kasus (5-10%) dapat mengarah menjadi displasia dan berkembang menjadi kanker mulut pada lokasi lesi. Tidak seperti bentuk-bentuk lain dari candidosis oral, CHC ditandai dengan invasi epitel mulut oleh bentuk-bentuk hifa *Candida*. Kondisi ini dapat terjadi pada lokasi manapun pada mukosa mulut tetapi paling sering ditemui sebagai bercak putih bilateral pada daerah komisura bukal. Lesi tidak dapat dihilangkan dengan gesekan lembut tanpa perdarahan dan dua jenis lesi telah dijabarkan berdasarkan penampilan klinis. Lesi homogen halus dan putih yang berbeda dengan lesi heterogen di mana area eritema dapat terlihat sehingga memberikan tampilan nodular atau berbintik-bintik pada situs yang terinfeksi. Lesi heterogen cenderung lebih rentan terhadap transformasi malignan dibandingkan dengan lesi homogen.



**Gambar 9.4** Candidosis Hiperplastik Kronis

### ***Kandidosis Eritematosa Kronis***

Bentuk kandida oral yang paling sering ditemui adalah kandidosis eritematosa kronis atau 'Stomatitis Candida terkait denture' (Gambar 9.5). Seperti namanya, infeksi ini muncul sebagai lesi kemerahan pada mukosa di bawah permukaan berbatasan langsung dengan gigi palsu. Diketahui sekitar 65% pengguna gigi palsu memiliki tanda-tanda klinis dari kondisi ini meskipun seringkali bersifat subklinis. Kondisi ini dapat berkembang di bawah gigi palsu akrilik atau alat intra-oral tetapi hampir selalu terlihat pada langit-langit daripada pada mukosa mandibula. Kebersihan mulut yang tidak adekuat atau keberadaan gigi tiruan yang kurang pas sangat berkaitan dengan kondisi ini.



**Gambar 9.5** Kandidosis Eritematosa Kronis

### ***Bentuk sekunder lainnya dari kandid oral***

#### ***1. Cheilitis angular***

Cheilitis angular memiliki ciri khas sebagai lesi eritematosa pada sudut mulut. Kondisi ini sering dikaitkan dengan bentuk lain dari kandidosis oral, biasanya kandida eritematosa kronis. Walaupun *Candida* dapat ditemukan dari lokasi lesi, peranan dari organisme ini masih belum diketahui dan dipastikan karena spesies bakteri *Staphylococcus aureus* atau *streptococci* juga seringkali ditemukan.

#### ***2. Glossitis rhomboid median***

Glutoid rhomboid median umumnya bermanifestasi sebagai area berbentuk simetris di garis tengah dorsum lidah. Kondisi ini bersifat kronis dan menyebabkan atrofi papila filiform. *Candida* dapat diisolasi dalam jumlah tinggi dari daerah ini dan kondisi ini sangat terkait dengan merokok dan penggunaan steroid inhalasi.

### 3. *Candidosis mukokutan kronis*

*Chronic mucocutaneous candidosis* (CMC) adalah suatu kondisi yang terdiri dari sekelompok infeksi candida yang sebagian besar terbatas pada kulit, selaput lendir dan kuku seseorang. Sejumlah kondisi kongenital yang relatif jarang telah dikaitkan dengan CMC dan faktor predisposisi kunci pada kondisi ini terkonsentrasi pada gangguan imunitas seluler terhadap *Candida*.

Masih belum jelas mengapa genus organisme yang sama dapat memunculkan fenotip penyakit yang berbeda. Aspek host tampaknya merupakan determinan penting dengan infeksi yang berbeda bervariasi dalam prevalensi antara kelompok pasien yang berbeda. *C. albicans* sendiri adalah spesies yang sangat heterogen yang strainnya sangat berbeda, baik secara fenotipe maupun genotip. Dengan demikian, variasi strain candida juga dapat menjadi faktor dalam menentukan jenis infeksi yang berkembang, apakah host dapat mengontrol pertumbuhan koloni strain *Candida* dan/atau apakah strain dipertahankan sebagai komensal. Sangat mungkin bahwa variasi strain dapat mendukung patogenesis melalui ekspresi determinan virulensi yang tinggi dan dengan mempengaruhi sifat respon imun host.

#### **Respon Host Terhadap Kandidosis Oral**

Imunitas pejamu yang sesuai sangat penting dalam pencegahan kandidosis oral. Imunitas bawaan pertama kali dijabarkan dalam rongga mulut dalam bentuk peptida antimikroba (AMPs) yang dikenal juga sebagai *host defense peptide* (HDPs; Ch. 2) yang ditemukan dalam air liur atau dilepaskan oleh sel-sel epitel mulut. Pelepasan molekul-molekul ini dari sel-sel epitel diyakini dipicu ketika *Candida* berinteraksi dengan sekelompok reseptor tertentu pada permukaan sel epitel. Reseptor-reseptor ini sering disebut sebagai reseptor pengenalan pola (*pattern recognition receptor*/PRR) dan Toll-Like Receptor (TLRs) adalah kelas utama dari keluarga molekul ini. Pada manusia, TLR2 dan TLR4 bertanggung jawab terhadap patogen jamur yang mengakibatkan aktivasi jalur intraseluler yang mengarah ke produksi sitokin, aktivasi respon imun bawaan dan pelepasan AMP.

Contoh AMP diantaranya laktoferin,  $\alpha$ - dan  $\beta$ -defensin, histatin,

lisozim, imunoglobulin A sekretori, mucins, sialoperoxidase dan transferrin. Fungsi utama dari molekul-molekul ini adalah membunuh koloni *Candida* atau mencegah perlekatan fungal pada permukaan oral. Histatin sangat spesifik untuk mulut dan memiliki aktivitas anti-candida. Kadar histatin yang berkurang telah dikaitkan dengan peningkatan kolonisasi *Candida* pada mukosa mulut.

Juga penting dalam pertahanan inang awal adalah fagositosis *C. albicans* oleh sel polimorfonuklear (PMN) dan monosit. Stimulasi makrofag dapat terjadi melalui kontak langsung dengan berbagai molekul komponen dinding sel candidal. Setelah fagositosis, eliminasi *C. albicans* terjadi dengan melibatkan oksigen reaktif dan intermediet nitrogen radikal. Imunitas yang dimediasi fagosit host dapat ditingkatkan atau ditekan oleh sitokin-sitokin yang diproduksi oleh sel T-helper (Th). Pentingnya respon Th yang tepat dalam melindungi kolonisasi oral dibuktikan dengan tingginya insiden kandidosis oral pada penderita HIV-positif yang mengalami penurunan aktivitas sel-T. Jenis respon Th yang dihasilkan dapat dipengaruhi oleh efek organisme yang menginfeksi pada *antigen-presenting cells* (APCs) seperti dendritic cells (DCs) yang melakukan peran sentinel dalam mukosa mulut. Setelah kontak dengan *Candida*, atau produknya, DC bermigrasi ke kelenjar getah bening di sel ini mengalami maturasi dan mengarahkan diferensiasi sel T CD4 + menjadi sel Th1 atau Th2 melalui presentasi antigen *Candida* dan produksi sitokin. Respons tipe Th1 merupakan respon imun seluler dan dianggap protektif sementara respons Th2 diyakini mengarah pada patologi terkait *Candida*.

Bukti menunjukkan bahwa kondisi lingkungan dimana stimulasi awal DC terjadi berperan penting dalam menentukan jenis respon Th. Produksi sitokin proinflamasi seperti interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) dan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oleh makrofag, dan interleukin-12 (IL-12) oleh DC diketahui berperan penting dalam mengarahkan pematangan Th menjadi tipe Th1. Sebaliknya, IL-4 dan IL-10 berperan besar dalam diferensiasi Th2. Strain *C. albicans* yang berbeda dapat mempengaruhi proses ini dengan merangsang jaringan untuk menghasilkan profil sitokin tertentu atau mempengaruhi fenotipe DC dan dengan demikian memodulasi pengaruh

DC pada pematangan sel Th naif. Bukti-bukti ilmiah menunjukkan bahwa bentuk morfologi dari *C. albicans* berperan penting dalam menentukan profil sitokin yang terbentuk dimana bentuk ragi menyebabkan diferensiasi Th1 sementara bentuk hyphal *C. albicans* menginduksi respon Th2. Peranan munculnya T regulator (CD4 + CD25 + limfosit T; Treg) dalam respon imun terhadap *C. albicans* karena terdapat peningkatan produksi IL-10 dan TGF $\beta$  yang mendorong diferensiasi Treg yang menekan respons Th1 yang bersifat protektif.

Antibodi (kekebalan humoral) yang bersifat protektif terhadap candidosis oral pertama kali dijabarkan oleh efek IgA sekretorik yang dianggap sebagai inhibitor penting dari adhesi *Candida* (dan mikroba oral lainnya) ke permukaan mulut. Antibodi serum lebih mengarah sebagai garis pertahanan sekunder dan penting dalam kondisi infeksi invasive atau sistemik.

### **Diagnosis Kandidosis Oral**

Diagnosis candidosis oral sering ditegakkan berdasarkan presentasi klinis meskipun spesimen mikrobiologi harus diambil jika mungkin untuk mengidentifikasi dan mengkuantifikasi *Candida* yang mungkin ada dan juga berfungsi sebagai isolat untuk pengujian kepekaan antijamur. Identifikasi strain penginfeksi adalah penting sejak munculnya spesies dengan kepekaan berkurang untuk antijamur sering diberikan menjadi semakin jelas.

### ***Isolasi Candida dari rongga mulut***

Sampel oral dapat diperoleh dengan berbagai metode dengan pendekatan yang paling umum adalah swab, kultur imprint, bilas mulut, dan kultur saliva. Setiap metode memiliki kelebihan serta kekurangannya dan metode yang paling tepat sebagian besar diatur oleh presentasi lesi. Jika lesi yang dapat diakses dan didefinisikan adalah jelas, pendekatan sampling langsung seperti penggunaan swab lebih dipilih karena memberikan informasi dari organisme hadir di lesi itu sendiri. Dalam kasus di mana tidak ada lesi yang

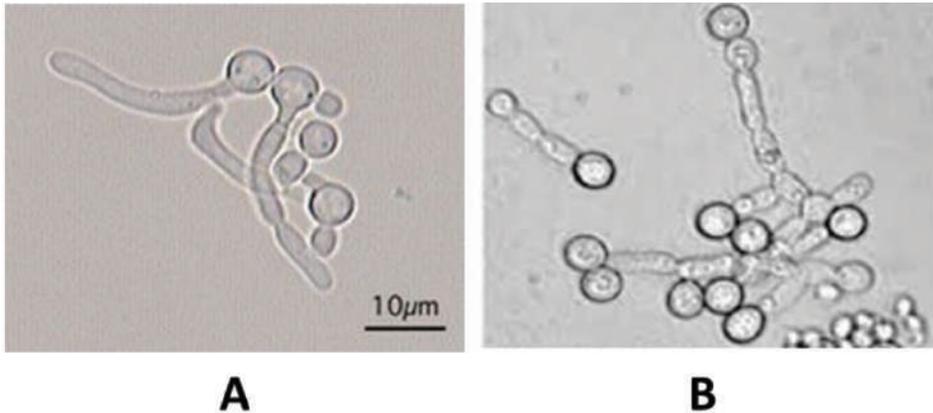
jelas atau dalam kasus di mana lesi sulit untuk diakses, sampel tidak langsung berdasarkan spesimen kultur saliva atau bilas oral dapat digunakan.

Dalam kasus kandidosis hiperplastik kronis, biopsi lesi diperlukan untuk deteksi berikutnya terhadap invasi *Candida* dengan pewarnaan histologis menggunakan asam Schiff atau pewarnaan perak methenamine periodik. Estimasi kuantitatif dari beban jamur pada lesi telah divalidasi sebagai cara untuk membedakan antara karier komensal dan *Candida* oral patogenik bilamana individu memiliki beban candida yang lebih tinggi. Atas dasar ini, kultur imprint dan bilas mulut dianggap lebih unggul dibandingkan yang lainnya.

Sampel oral untuk deteksi *Candida* umumnya dikultur pada Sabouraud Dextrose Agar (SDA) yang mendukung pertumbuhan semua spesies *Candida* oral dengan manfaat tambahan menekan pertumbuhan bakteri karena pH yang relatif rendah. Antibiotik dapat ditambahkan untuk meningkatkan selektivitas medium. Dalam beberapa tahun terakhir, media diferensial lainnya seperti CHROMagar® *Candida*, telah dikembangkan yang memungkinkan identifikasi spesies *Candida* tertentu berdasarkan tampilan dan warna koloni setelah kultur primer. Keuntungan dari media tersebut adalah bahwa keberadaan beberapa spesies *Candida* dalam satu infeksi dapat ditentukan yang penting dalam memilih opsi pengobatan selanjutnya.

Identifikasi dugaan ragi berdasarkan media kultur primer dapat dikonfirmasi melalui berbagai tes tambahan secara tradisional berdasarkan karakteristik morfologi dan fisiologis dari isolat. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, *C. albicans* dan *C. dubliniensis* adalah satu-satunya spesies yang menghasilkan pertumbuhan hifa yang nyata dan sifat ini dapat dieksploitasi untuk identifikasi melalui pertumbuhan 'tabung germinal'. Dalam tes ini, organisme disubkultur dalam serum kuda pada suhu 37 ° C selama 2–4 jam, setelah itu biakan diperiksa dengan mikroskop cahaya untuk melihat tabung-tabung dari mikroorganisme (Gambar 9.6).

*Candida albicans* dan *C. dubliniensis* juga dapat diidentifikasi dari spesies lain berdasarkan kemampuannya dalam membentuk fitur morfologi yang dikenal sebagai klamidospora. Klamidospora bersifat refraktil dan



**Gambar 9.6.** A. Pertumbuhan tabung germinal pada *C. albicans*; B. Klamidospora pada organisme yang sama

berbentuk bola yang terbentuk pada terminus hifa yang mengikuti kultur isolat pada media yang miskin nutrisi seperti agar-agar jagung. Isolat diinokulasi dalam pola penetasan silang pada agar dan dilapis dengan penutup steril. Agar diinkubasi selama 24-48 jam pada 37 ° C dan kemudian diperiksa secara mikroskopis untuk mengidentifikasi keberadaan klamidospora.

Identifikasi biokimia spesies *Candida* sebagian besar didasarkan pada pemanfaatan karbohidrat dan berbagai sistem komersial sekarang tersedia untuk memfasilitasi tes tersebut. Identifikasi isolasi ditentukan oleh profil karbohidrat yang dapat dimanfaatkan oleh organisme uji. Pengujian tradisional akan menggunakan kultur isolat pada agar basal yang kekurangan sumber karbon. Larutan karbohidrat kemudian akan ditempatkan di dalam sumur dari agar benih atau pada disk kertas saring yang terletak di permukaan agar-agar. Pertumbuhan di sekitar sumber karbon akan menunjukkan pemanfaatan. Sistem komersial seperti sistem API 32C didasarkan pada prinsip yang sama tetapi karbohidrat uji ditempatkan dalam sumur plastik yang terletak di strip uji. Pertumbuhan di setiap sumur dibaca oleh perubahan kekeruhan atau perubahan warna dalam sistem kit tertentu. Kode numerik yang diperoleh dari hasil tes digunakan untuk mengidentifikasi organisme uji berdasarkan perbandingan basis data.

Semakin banyak, metode identifikasi berbasis molekul digunakan dalam laboratorium diagnostik dan *polymerase chain reaction* (PCR) juga telah digunakan untuk mengidentifikasi spesies spesifik. Beberapa gen target telah digunakan untuk mendiskriminasi spesies *Candida* namun yang paling sering digunakan adalah amplifikasi dari operon RNA ribosom. Identifikasi dapat diperoleh berdasarkan ukuran produk PCR yang diperoleh setelah pemisahan dengan elektroforesis atau variasi urutan produk PCR yang ditentukan baik dengan pengurutan langsung atau melalui analisis fragmen restriksi setelah pemotongan sekuens PCR dengan endonuklease restriksi. Teknologi berbasis molekuler juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi strain spesies *Candida* meskipun penggunaan teknik seperti *Pulsed Field Gel Electrophoresis* (PFGE), *Random Amplified Polymorphic DNA* (RAPD) analisis dan REP (pengulangan urutan amplifikasi) PCR sebagian besar disediakan untuk epidemiologi investigasi dalam penelitian kandidosis oral.

### **Penanganan Kandidosis Oral**

Mengingat fakta bahwa kandidosis oral adalah infeksi oportunistik, identifikasi dan eliminasi faktor predisposisi host yang mendasari adalah terpenting dalam penanganan pasien. Pertimbangan riwayat medis pasien sangat berperan dalam menentukan pilihan penanganan untuk penderita kandidosis oral. Faktor predisposisi perlu diidentifikasi dan diatasi misalnya dengan meningkatkan kebersihan mulut pada pemakai gigi tiruan yang memiliki kandidiasis eritemik kronis. Berhenti merokok untuk penderita CHC atau glositis rhomboid median sangat penting dilakukan sebagaimana juga mengedukasi penderita asma yang menggunakan inhaler steroid tentang pentingnya membilas mulut mereka setelah pemberian inhaler. Tes hematologis juga dapat digunakan untuk mengetahui defisiensi vitamin atau mineral tertentu yang dapat segera ditangani melalui modifikasi diet dan / atau penggunaan suplemen. Diabetes yang tidak terdiagnosis atau tidak terkontrol juga merupakan faktor predisposisi untuk kandidosis oral dan oleh karena itu evaluasi kadar gula darah juga diperlukan. Walaupun begitu, dalam beberapa kasus, faktor predisposisi tidak dapat diselesaikan, seperti pada individu yang mengalami immunosupresi oleh karena agen

imunosupresan yang diperlukan untuk pengobatan kanker atau untuk menghindari penolakan organ setelah operasi transplantasi.

**Intervensi Antifungal**

Klasifikasi obat antijamur saat ini didasarkan pada target obat tersebut (Tabel 9.3) dan penggunaan agen ini sering bervariasi dengan jenis kandidosis oral dan kondisi pasien. Resistensi terhadap obat antijamur adalah fenomena yang semakin dikenal dan dapat didefinisikan secara klinis sebagai persistensi tanda dan gejala infeksi meskipun dengan administrasi dosis terapeutik yang biasanya tepat dan dapat ditoleransi. Tergantung pada obat dan spesies ragi, mekanisme resistensi antijamur dapat bersifat intrinsik (hadir tanpa paparan sebelumnya terhadap antijamur) atau didapat di mana resistensi berkembang pada organisme yang sebelumnya rentan setelah terjadinya paparan.

**Tabel 9.3** Agen anti-fungal yang umum digunakan dalam tatalaksana Candidosis

<b>Agen Anti-fungal</b>	<b>Mekanisme Kerja</b>	<b>Administrasi</b>
<b>Polyene</b>	Disrupsi membran sel fungi	
Nystatin		Topikal
Amphotericin		Topikal
<b>Azole</b>	Menghambat sintesis ergosterol	
Fluconazole		sistemik
Miconazole		topikal
Ketoconazole		topikal/sistemik
Clotrimazole		topikal
itraconazole		Sistemik
<b>5-flucytosine</b>	Menghambat sintesis DNA dan Protein	Sistemik
<b>Echinocandin</b>	Menghambat sintesis $\beta$ 1, 3 D-glucan	Sistemik
Caspofungin		
Micofungin		
anidulafungin		

### **1. Antifungal Polyene**

Antifungal Polyene bersifat fungisida karena kemampuannya untuk berinteraksi dengan komponen ergosterol dalam membran sel jamur dan membentuk pori-pori di dalam membran yang menyebabkan kebocoran sel dan hilangnya komponen sitoplasma. Antifungal Polyene utama adalah amfoterisin B dan nistatin dan agen ini umumnya memiliki spektrum aktivitas antijamur yang paling luas. Agen ini sering digunakan secara topikal dan dapat diberikan dalam berbagai formulasi oral dalam pengobatan kandidosis oral termasuk suspensi, pelega tenggorokan dan pastiles. Antifungal Polyene diabsorpsi di usus dan karena itu penggunaannya relatif terbatas. Dalam kasus infeksi *Candida* invasif yang serius, pemberian amfoterisin B secara intravena sering dilakukan untuk pasien yang dirawat di rumah sakit.

### **2. Antifungal Azole**

Antifungi Azole menghambat biosintesis ergosterol dengan menghambat enzim lanosterol demethylase. Fungsi utama dari enzim ini adalah untuk mengubah lanosterol menjadi ergosterol dan hambatan pada enzim ini menyebabkan penipisan sterol dalam membran sel jamur. Antijamur Azole lebih bersifat fungistatik daripada fungisida pada *Candida* dan oleh karena itu penting untuk juga mengatasi kondisi host yang mendasari selama terapi azole untuk meningkatkan kemungkinan resolusi penyakit. Dua agen azole yang paling sering digunakan untuk mengobati kandidosis oral adalah flukonazol dan itraconazol. Manfaat utama dari obat ini adalah dapat diberikan secara oral dan diserap dengan baik dari usus. Flukonazol sangat efektif karena disekresikan dalam saliva dan konsentrasi saliva hampir sama dengan yang dicapai dalam darah. Sebaliknya, itraconazole adalah obat berbasis lipid yang mencapai tingkat jaringan yang sangat baik. Munculnya resistensi *Candida* terhadap azoles telah dijelaskan dan dapat berupa resistensi inheren atau diperoleh. Beberapa mekanisme resistensi azol diketahui dan termasuk (a) overekspresi atau mutasi dalam enzim demethylase yang ditargetkan oleh azoles; (B) eliminasi azol dari sitoplasma melalui transporter multiagen; atau (c) kompensasi oleh enzim sintesis sterol lain yang terlibat dalam sintesis membran.

### 3. *5-Flucytosine (5-FC)*

The 5-FC awalnya disintesis pada tahun 1957 dan awalnya digunakan sebagai pengobatan analog sitosin pada pasien leukemia namun sifat antifungal obat ini menjadi jelas beberapa tahun setelah ditemukan. Obat ini memasuki sel jamur melalui permease sitosin dan kemudian diubah oleh jamur menjadi 5-fluorourasil. Analog nukleosida ini diinkorporasi ke dalam molekul RNA sehingga dapat mengganggu sintesis DNA dan protein dalam sel jamur. Sel manusia tidak terpengaruh karena kurangnya permitabilitas sitosin pada membran sel.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Li L, Redding S, Dongari-Bagtzoglou A 2007 *Candida glabrata*: an emerging oral opportunistic pathogen. *J Dent Res* 86:204-215.
- Mahon CR, Lehman DC, Manusenis G. 2010. *Textbook of diagnostic microbiology*. 4th ed. Philadelphia, USA: Saunders.
- Marsh PD, Martin MV, Lewis MA, and Williams D. 2009. *Oral Microbiology E-Book*. 5th ed. UK: Churchill Livingstone Inc, Elsevier health sciences.
- Marsh, P. and Martin, M. (2010). *Oral microbiology*. Edinburgh: Elsevier.
- Nasidze I, Li J, Quinque D, Tang K, and Stoneking M. 2009. Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Res*. 19(4): 636–643. doi:10.1101/gr.084616.108.
- Patil S, Rao RS, Amrutha N, Sanketh DS. 2013. Oral Microbial Flora in Human Health. *World J Dent*; 4(4): 262-266
- Sakamoto M, Umeda M, Benno Y 2005 Molecular analysis of human oral microbiota. *J Periodont Res* 40:277-285.
- Tanner ACR, IZARD J 2006 *Tannerella forsythia*, a periodontal pathogen entering the genomic era. *Periodontology* 2000 42:88-113.
- Williams DW, Lewis MA 2000 Isolation and identification of *Candida* from the oral cavity. *Oral Dis* 6:3-11.

# BAB X

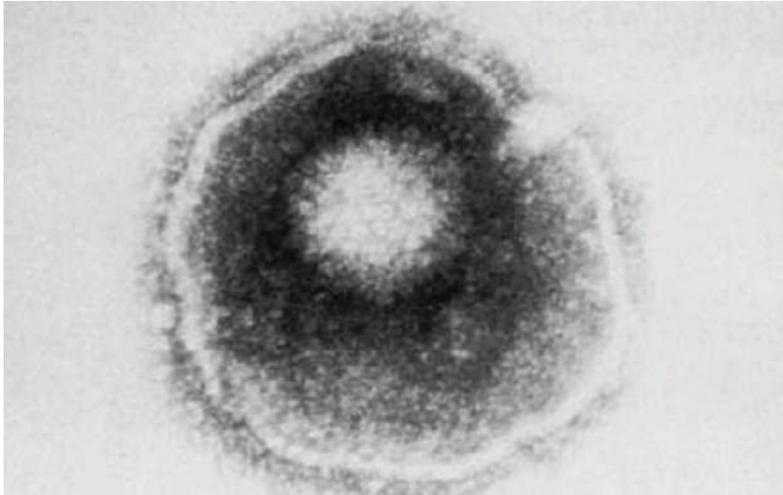
## INFEKSI VIRUS OROFASIAL

Virus merupakan salah satu mikroorganisme terkecil (100–300 nm) bersifat parasit intraseluler obligat. Spektrum klinis infeksi virus dalam kavum oris melibatkan pelbagai konstelasi penyakit akibat virus herpes, virus coxsackie A, virus papiloma (*human papilloma virus*), dan paramyxovirus. Virus pada kelompok herpes terbagi atas delapan virus berbeda yang umum ditemukan di jaringan orofasial. Bukti infeksi herpes simpleks tipe 1 (HSV-1) yang menyebabkan gingivostomatitis herpes primer ditemukan pada mayoritas (80-90%) populasi dewasa dan reaktivasi HSV-1 laten berikutnya menghasilkan herpes labialis (*cold sores*) sekitar sepertiga dari populasi tersebut secara rekuren. Anggota kelompok herpes lain seperti virus coxsackie A, virus papiloma (*human papilloma virus*) dan paramyxovirus dapat menyebabkan berbagai tanda dan gejala pada jaringan orofasial, khususnya pada individu dengan imunodefisiensi. Agen antivirus yang tersedia relatif sedikit di mana asiklovir dan pensiklovir sering digunakan dengan mekanisme kerja mencegah replikasi virus herpes.

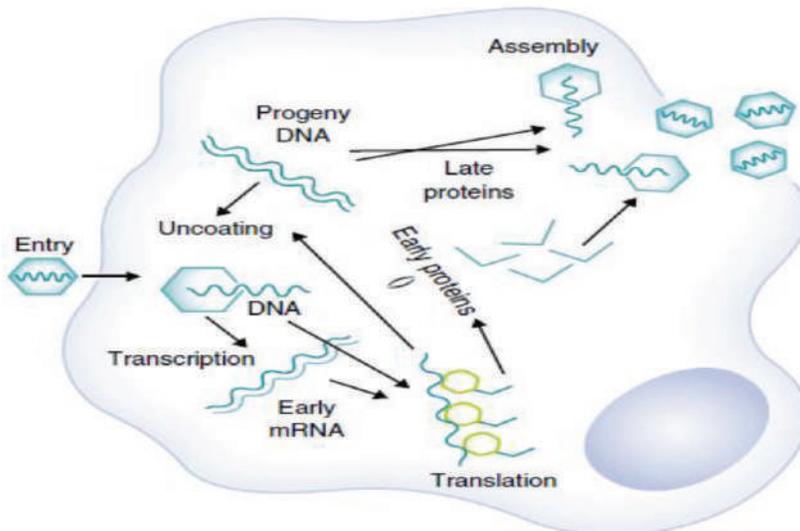
### **Karakteristik infeksi virus pada manusia**

Virus merupakan mikroorganisme terkecil (100–300 nm), terdiri atas inti (genom) mengandung DNA atau RNA yang dikelilingi oleh protein kapsul (*capsid*) (Gambar 10.1). Virus tertentu juga memiliki lapisan lipoprotein luar yang berasal dari sel host terinfeksi. Virus adalah parasit intraseluler obligat karena membutuhkan apparatus sintesis protein (ribosom) sel inang. Replikasi virus melibatkan berbagai proses yang rumit, terdiri atas adsorpsi

atau penetrasi ke dalam sel inang, *uncoating*, transkripsi, sintesis komponen virus, perakitan dan pelepasan virion baru (Gambar 10.2).



**Gambar 10.1** Fotomikrograf HSV-1 menunjukkan kapsid sentral dan kapsul pembungkus (magnifikasi x100.000)



**Gambar 10.2** Stadium infeksi virus dan replikasi dalam sel host

Diperkirakan bahwa 90% dari orang dewasa menjadi reservoir virus yang didapat akibat infeksi selama fase kehidupan sebelumnya. Banyak virus memiliki potensi latensi dengan didominasi pada jaringan orofasial secara asimtomatik, kembali muncul terutama ketika *immunocompromised*. Rentang penyakit dapat berupa episode singkat dari gejala terlokalisir pada individu yang sehat sampai masalah berkepanjangan yang meluas pada pasien HIV positif.

### **Pemilihan Modalitas Antivirus**

Agen antivirus diciptakan berdasarkan berbagai tahap berbeda dalam replikasi virus serta sifat infeksi secara intraseluler. Asiklovir adalah obat analog nukleosida yang memiliki aktivitas terhadap anggota kelompok virus herpes, khususnya virus herpes simpleks tipe 1 (HSV-1) dan virus herpes simpleks tipe 2 (HSV-2). Enzim virus dalam sel yang terinfeksi HSV memfosforilasi asiklovir menjadi monofosfat sehingga obat menjadi terikat sel. Fosforilasi berikutnya menjadi asiklovir trifosfat menghasilkan analog ke deoksiguanosin trifosfat yang menghambat sintesis DNA virus dan mencegah replikasi virus lebih lanjut.

Asiklovir dapat diterapkan secara topikal atau diberikan secara sistemik pada infeksi berat. Karena asiklovir bertindak memblokir replikasi virus, keputusan pemberian obat sebaiknya dalam 48 jam onset gejala akut pada herpes simpleks atau infeksi varicella zoster. Terapi antiviral onset lebih lambat tidak menghasilkan efek klinis yang signifikan, kecuali pada pasien yang dinyatakan tidak optimal secara medis (*immunocompromised*). Agen antivirus lainnya digunakan untuk herpes simpleks dan infeksi varicella zoster orofasial termasuk valasiklovir (diberikan sistemik dan memiliki waktu paruh intraseluler lebih panjang dari asiklovir), pensiklovir (hanya tersedia dalam bentuk topikal) dan famsiklovir (*pro-drug* oral dari pensiklovir). Agen-agen ini bertindak pada dasar yang sama seperti asiklovir. Docosanol adalah agen yang memengaruhi membran sel untuk mencegah masuknya virus, juga tersedia untuk aplikasi topikal infeksi herpes simpleks orofasial. Ganciclovir dan foscarnet adalah dua agen antivirus lain yang digunakan secara khusus untuk infeksi *cytomegalovirus*.

## Diagnosis Laboratorium Infeksi Virus

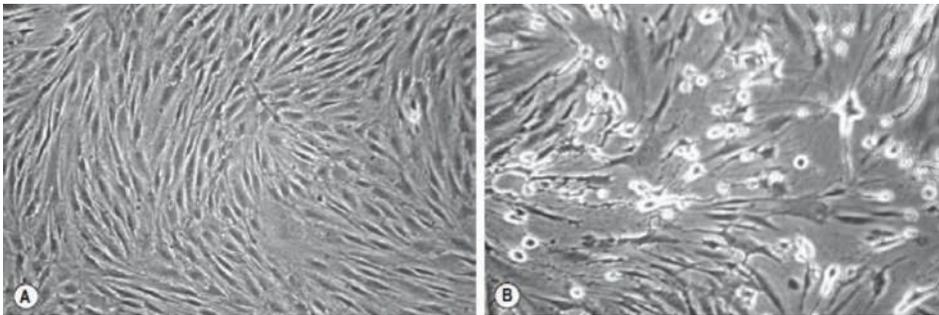
Berbagai metode laboratorium telah dikembangkan untuk deteksi, isolasi dan identifikasi virus dalam sampel klinis (Tabel 10.1). Teknik tersebut melibatkan mikroskop, kultur, serologi dan amplifikasi asam nukleat, namun metode pengambilan sampel paling sesuai bergantung pada sifat infeksi yang dicurigai.

**Tabel 10.1** Metode penelusuran khusus dalam diagnosis infeksi virus orofasial

Investigasi	Keuntungan	Kekurangan
Mikroskop elektron dari cairan vesikel	Sampel mudah Hasil cepat	Insensitif Tidak spesifik
Mikroskop cahaya dari hapusan lesi	Sampel hapusan mudah Tersedia luas Hasil cepat	Tidak spesifik
Mikroskop cahaya dari hapusan lesi dengan imunofluoresensi	Sampel mudah Hasil cepat Spesifik	Tidak rutin tersedia
Kultur <i>swab</i> lesi	Sampel mudah Dapat spesifik Tersedia luas	Hasil tidak tersedia hampir sampai 10 hari
Titer antibodi pada darah vena	Membutuhkan sampel vena berpasangan ( <i>paired venous samples</i> )	Dibutuhkan dua sampel hematologi Hasil tidak tersedia hampir sampai dua minggu
Amplifikasi PCR cairan vesikel atau <i>swab</i> lesi	Sampel mudah Hasil cepat	Tidak tersedia secara luas

Mikroskop elektron dapat digunakan untuk identifikasi sementara berdasarkan morfologi partikel virus tetapi pendekatan ini memiliki spesifisitas rendah dan membutuhkan tes tambahan. Mikroskop cahaya dapat digunakan bersamaan dengan imunofluoresensi dan antibodi monoklonal untuk mendeteksi cepat keberadaan virus tertentu (sekitar 30 menit).

Virus dapat tumbuh dalam kultur jaringan, umumnya melalui media bayi hamster atau fibroblas ginjal monyet. Sebagian lesi harus ditempatkan pada media transportasi yang mengandung setidaknya dua antibiotik (biasanya penisilin dan streptomisin) dikombinasikan dengan antijamur (seperti amfoterisin) untuk menghilangkan kontaminasi. Media transportasi juga harus mengandung serum dan *buffer* untuk memelihara viabilitas virus. Tahap pertama pengolahan adalah penyuntikan inokulasi ke dalam monolayer kultur jaringan. Kehadiran virus ditentukan di laboratorium dengan mendeteksi efek sitopatik dengan melihat pembentukan sel raksasa multinukleat (durasi  $\pm$  10 hari) (Gambar 10.3).



**Gambar 10.3** (A) Monolayer fibroblast ginjal bayi hamster diinokulasi melalui spesimen *swab* pada hari ke-1. (B) Monolayer yang sama pada hari ke-7 menunjukkan efek sitopatik melalui penghancuran arsitektur dan pembentukan sel multinukleat.

Alternatifnya, diagnosis dapat dikonfirmasi secara retrospektif melalui deteksi kenaikan empat kali lipat titer antibodi antara serum akut dan konvalesen yang diambil dari pasien. Namun, teknik ini memiliki manfaat klinis terbatas dalam diagnosis karena waktu berkepanjangan diperlukan dalam memperoleh hasil. Metode molekuler yang digunakan semakin banyak untuk mendeteksi virus DNA atau mRNA dan di masa depan terdapat kemungkinan bahwa hal ini akan memberikan diagnosis cepat.

## Spektrum Klinis Infeksi Akibat Virus Spesifik

### *Virus Herpes*

Nama herpes berasal dari kata Yunani 'herpein' yang berarti merayap (kronis, berulang). Sementara lebih dari 100 virus herpes telah diisolasi di alam, hanya delapan virus herpes yang dijelaskan pada manusia dan diklasifikasikan menurut komponen biologisnya menjadi tiga subfamili: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* dan *Gammaherpesvirinae* (Tabel 10.2) di mana ketiganya dapat ditemukan dalam jaringan orofasial.

**Tabel 10.2** Tata nama *human herpes virus (herpesviridae)*

<i>Name</i>	<i>Trivial name</i>	<i>Acronym</i>
<i>Alphaherpesvirinae</i>		
Human herpesvirus 1	Herpes simplek virus 1	HSV-1
Human herpesvirus 2	Herpes simplex virus 2	HSV-2
Human herpesvirus 3	Varicella zoster virus	VZV
<i>Betaherpesvirinae</i>		
Human herpesvirus 5	Cytomegalovirus	HCMV
Human herpesvirus 6		HHV-6
<i>Gammaherpesvirinae</i>		
Human herpesvirus 4	Epstein-Barr virus	EBV
Human herpesvirus 7		HHV-7
Human herpesvirus 8	Kaposi's sarcoma herpesvirus	HHV-8

#### 1. *Herpes simpleks tipe 1 (HSV-1)*

Infeksi primer HSV-1 memiliki manifestasi klinis oral yang ditandai dengan ketidaknyamanan mulut secara menyeluruh dan gingivostomatitis luas dengan masa resolusi dalam 10 hari (Gambar 10.4). Gejala tersebut relatif ringan dan sering keliru didiagnosis tumbuh gigi pada anak. Namun, diperkirakan bahwa perubahan klinis berat pada sekitar 10% kasus bermanifestasi sebagai krusta darah pada bibir, pembengkakan gingiva, ulkus oral multipel, limfadenopati dan demam. Diagnosis didasarkan pada presentasi klinis gingivitis herpes primer. Namun, diagnosis infeksi HSV-1 paling mudah dibuat dengan isolasi virus. Sejumlah besar virus terdapat tidak hanya pada mukosa yang mengalami ulserasi tetapi juga di dalam saliva.



**Gambar 10.4** Gingivostomatitis herpetik primer HSV-1 bermanifestasi lesi vesiko-ulseratif mukosa labial (panah) dan eritema bermakna pada gingiva maksilaris.

Prinsip penatalaksanaan bersifat suportif beserta penentuan kebutuhan terapi antiviral. *Drug of choice* adalah asiklovir, dipertimbangkan dalam suspensi, karena bentuk tabletnya sulit ditelan dalam kondisi ulkus oral tersebar luas. Asiklovir (200 mg) harus diberikan 5 kali sehari selama 5 hari. Anak-anak di bawah umur 2 tahun harus menerima setengah dosis, sementara itu anak lebih dari 2 tahun harus menerima dosis dewasa. Pasca resolusi, HSV-1 berifat laten pada jaringan tubuh sehingga dapat aktif kembali (rekuren).

Komplikasi memicu 40% individu positif HSV-1 menderita episode berulang infeksi sekunder. Reaktivasi HSV-1 laten terkait gangguan *immunosurveillance* lokal atau perubahan pada mediator inflamasi lokal. Dalam patogenesis, reaktivasi HSV-1 bermigrasi dari ganglion trigeminal ke jaringan perifer bibir atau wajah, namun dewasa ini menjadi semakin jelas bahwa HSV juga berada di saraf lokal dan jaringan lainnya. Reaktivasi HSV-1 menghasilkan herpes labialis di mana lebih umum dikenal sebagai *cold sores* atau *fever blister* (Gambar 10.5). Gejala prodromal herpes labialis secara khas diawali kesemutan atau sensasi terbakar terlokalisasi di bibir pada

perbatasan vermillion. Pada 25% episode tidak memiliki gejala prodromal dan lesi berawal sebagai vesikel yang pecah dalam 48 jam meninggalkan erosi tertutup krusta yang sembuh 7–10 hari. Manifestasi klinis sangat khas sehingga dapat langsung didiagnosis secara klinis. Apabila diperlukan, adanya HSV dapat dikonfirmasi dari isolasi virus dalam kultur jaringan atau penggunaan imunofluoresensi apusan lesi. Faktor predisposisi timbulnya herpes labialis pada individu berisiko diantaranya sinar matahari, trauma, stres, demam, menstruasi dan immunosupresi. Aplikasi tabir surya pada bibir efektif dalam mengurangi frekuensi rekurensi terinduksi sinar matahari. Aplikasi asiklovir topikal atau penciclovir dapat mengurangi durasi penyakit. Pada kondisi kekambuhan berat atau sering, digunakan profilaksis asiklovir sistemik (200 mg dua atau tiga kali sehari).



**Gambar 10.5** Herpes labialis rekuren (*cold sores*) karena reaktivasi HSV-1.

Ulkus intra-oral berulang merupakan bentuk reaktivasi HSV-1 predominant muncul pada mukosa palatum durum dengan didahului sensasi kesemutan prodromal (Gambar 10.6). Karakteristik HSV-1 yang asimtomatik secara periodik terdapat pada saliva sekitar 70% populasi setiap bulannya merupakan risiko penyebaran virus pada komunitas. Reaktivasi HSV-1 juga terlibat sebagai faktor etiologi penyakit periodontal dan eritema multiforme.



**Gambar 10.6** Kluster ulkus terlokalisir pada palatum akibat reaktivasi HSV-1.

## **2. Herpes simpleks tipe 2 (HSV-2)**

Lokasi predomanan HSV-2 hanya ditemukan pada wilayah genital, namun pada kondisi jarang, HSV-2 dapat menyebabkan lesi oral identik secara klinis dengan infeksi HSV-1 sekunder. Fenomena tersebut muncul sebagai akibat transmisi virus melalui kontak langsung aktivitas seksual orogenital. Prinsip diagnosis dan tata laksana penyakit ini sesuai dengan gambaran infeksi HSV-1. Dewasa ini, HSV-2 dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker serviks, namun hubungan serupa belum terbukti terhadap kanker mulut.

## **3. Varicella zoster virus (VZV)**

*Varicella zoster virus* (VZV) sebagai anggota ketiga dari kelompok virus herpes, menyebar melalui infeksi droplet dan infeksi primer terjadi paling sering pada masa kanak-kanak di mana menyebabkan varisela (cacar air). Ruam kulit cacar air muncul 2-3 minggu setelah infeksi dan kadang-kadang dapat disertai kemunculan vesikel di daerah palatum dan faring, kemudian cepat pecah sehingga menghasilkan ulkus kecil (2-4 mm). Diagnosis ditetapkan berdasarkan riwayat dan penampilan khas dari lesi kulit. Kultur virus sulit dilakukan sehingga apabila diagnosis mikrobiologi diperlukan dapat menggunakan mikroskop elektron, imunofluoresensi, atau serologi. Penanganan bersifat suportif meskipun asiklovir dalam

dosis tinggi, valasiklovir atau famsiklovir dapat digunakan pada pasien *immunocompromised*.

Reaktivasi VZV laten dalam ganglia neuron sensoris menghasilkan manifestasi klinis herpes zoster (*shingles*). Herpes zoster ditandai dengan onset nyeri hebat pada area unilateral yang disertai oleh perkembangan lesi vesikulobullosa dalam beberapa hari. Neuron trigeminal dipengaruhi sekitar 15% kasus herpes zoster dan keterlibatan virus terbatas hanya pada satu divisi saraf. Meskipun dapat didiagnosis hanya berdasarkan presentasi klinis, konfirmasi herpes zoster dapat dilakukan dengan isolasi VZV pada kultur sel atau imunofluoresensi pada *smear*. Pemberian antivirus sebaiknya dalam 48 jam pertama gejala, di mana direkomendasikan famsiklovir 250 mg setiap 8 jam (atau 750 mg sekali sehari) untuk 10 hari, atau valasiklovir 1 gram setiap 8 jam selama 10 hari. Terapi antiviral harus diberikan setidaknya 10 hari untuk mengurangi kecenderungan timbulnya neuralgia post-herpetik.

#### **4. Virus Epstein-Barr (Epstein-Barr Virus [EBV])**

*Epstein-Barr Virus* (EBV) dikenal sebagai *human herpesvirus 4* (HHV-4) memiliki virion DNA genom linear untai ganda dikelilingi kapsid protein. EBV telah dikaitkan dengan sejumlah infeksi yang memengaruhi orofasial, termasuk mononukleosis infeksi, limfoma Burkitt's, *oral hairy leukoplakia*, karsinoma nasofaring dan penyakit limfoproliferatif pasca-transplantasi. Virus EBV umum pada populasi dengan sekitar 70% orang dewasa menjadi *carrier* pada usia 30 tahun dengan karakteristik secara berkala terdapat pada saliva namun tanpa menimbulkan gejala.

##### **a. Mononukleosis infeksi**

Mononukleosis infeksi (*glandular fever*) merupakan sindrom dengan karakteristik penyakit infeksi akut disertai limfosit besar atipikal pada darah perifer. Onset gejala nyeri tenggorokan dan limfadenopati submandibular disertai perdarahan berupa *petechie* di palatum mole dan palatum durum. Pseudomembran putih dapat berkembang pada tonsil. Diagnosis didukung temuan limfositosis dan sel mononuklear atipikal (sel Downey) dalam *blood film* atau mendeteksi antibodi heterofil ('Uji monospot'), antibodi spesifik EBV menggunakan metode imunofluoresensi, atau EBV DNA oleh PCR.

Kondisi ini adalah penyakit infeksi akut yang menyebar paling sering saat berciuman.

**b. *Oral Hairy Leukoplakia***

Secara karakteristik, *oral hairy leukoplakia* merupakan lesi putih bergelombang pada batas lateral lidah, selain dapat muncul pada dorsum lidah dan mukosa bukal. *Oral hairy leukoplakia* pertama kali ditemukan pada rongga mulut laki-laki gay dengan AIDS di California, dan kemudian diakui sebagai manifestasi oral spesifik infeksi HIV atau kondisi immunosupresi. EBV telah ditemukan pada jaringan lesi namun peran atau keterkaitan EBV pada *oral hairy leukoplakia* belum diketahui. Terdapat bukti resolusi klinis sementara dapat terjadi pasca pemberian asiklovir dosis tinggi. Pada kultur *oral hairy leukoplakia* sering ditemukan spesies kandida (cenderung sebagai infeksi sekunder oportunistik).

**c. *Limfoma Burkitt's dan karsinoma nasofaring***

EBV dianggap sebagai virus onkogenik terkait limfoma Burkitt's, tumor agresif rahang, dan karsinoma nasofaring terutama di China dan Asia Tenggara.

**5. *Human cytomegalovirus (HCMV)***

Infeksi HCMV jarang terjadi terkait dengan adanya gejala oral menyerupai tampilan klinis pada mononukleosis infeksi. Virus ini dapat dideteksi oleh imunofluoresensi langsung. HCMV adalah patogen potensial pada janin yang sedang berkembang dan individu dengan immunodefisiensi. Gansiklovir dan foscarnet adalah dua agen antivirus yang digunakan dalam manajemen infeksi HCMV berat.

**6. *Human herpes virus 6 (HHV-6)***

Human herpes virus 6 ditemukan dalam bentuk laten pada jaringan limfoid tetapi juga asimtomatik dalam keberadaannya pada saliva sebagian besar orang dewasa. Virus ini terlibat dalam gejala menyerupai mononukleosis infeksi dan ruam kulit (roseola infantum). Selain itu, diperkirakan bahwa HHV 6 adalah penyebab papula eritematosa di palatum mole dan uvula (*Nagayama's spot*) pada anak-anak.

### **7. *Human herpes virus 7 (HHV-7)***

Human herpes virus 7 telah ditemukan dalam saliva tetapi perannya dalam penyakit manusia tidak diketahui hingga dewasa ini.

### **8. *Human herpes virus 8 (HHV-8)***

Sarkoma Kaposi adalah proliferasi sel-sel endotel yang memproduksi sebuah massa, terutama dalam hubungannya dengan infeksi HIV, tetapi terkadang juga pada pasien dengan kondisi immunosupresi lainnya. Human herpes virus 8 dinilai merupakan agen etiologi sarkoma Kaposi, di sisi lain HHV-8 juga dikaitkan dengan sarkoidosis. Lesi kecil dapat dieksisi, diterapi dengan radioterapi dosis rendah atau dengan suntikan kemoterapi (vinblastin); Lesi lebih besar dapat memerlukan kemoterapi sistemik.

### ***Virus Coxsackie***

Virus coxsackie adalah enterovirus yang memengaruhi usus dan diberi nama sesuai desa di New York di mana virus ini pertama kali terdeteksi. Beberapa subspecies dari tipe A dan tipe B telah ditemukan dan beberapa dapat menyebabkan infeksi orofasial. Virus-virus ini sangat menular dan tersebar luas di masyarakat karena ditularkan melalui rute faecal-oral atau oleh sekresi nasal/faring.

#### **1. *Penyakit tangan, kaki dan mulut (Hand, foot and mouth disease [HFMD])***

Penyakit tangan, kaki dan mulut biasanya disebabkan oleh virus Coxsackie subspecies A16, tetapi dapat juga karena infeksi dengan tipe A4, A5, A9 dan A10. Sebagaimana namanya, distribusi lesi melibatkan erupsi makula dan vesicular pada tangan, kaki dan mukosa faring, palatum mole, sulkus buccal atau lidah. Lesi kulit pada HFMD bersifat sementara (transien), bertahan hanya 1–3 hari, dan cenderung tidak menyebabkan gejala yang signifikan. Diagnosis HFMD dibuat atas dasar manifestasi klinis yang khas. Kultur virus untuk infeksi virus coxsackie tidak tersedia secara luas sehingga apabila membutuhkan diagnosis konfirmasi dilakukan berdasarkan temuan peningkatan level antibody konvalesen. Penanganan antimikroba jarang dibutuhkan.

## **2. Herpangina**

Herpangina disebabkan oleh infeksi oleh Coxsackie virus subspecies A2, A4, A5, A6 atau A8. Keadaan ini terjadi terutama pada anak-anak, timbul sebagai akibat onset demam yang tiba-tiba dan sakit tenggorokan diikuti perkembangan lesi papulo-vesikular pada mukosa mulut dan mukosa faring. Tingkat keparahan gejalanya bervariasi, tetapi biasanya resolusi klinis terjadi dalam 7-10 hari, bahkan tanpa perawatan. Diagnosis herpangina biasanya ditegakkan atas dasar gambaran klinis patognomis. Kultur virus untuk infeksi coxsackie tidak tersedia secara luas sehingga apabila diperlukan diagnosis didasarkan pada temuan suatu peningkatan tingkat antibodi konvalesen. Pengobatan terdiri atas tirah baring dan penggunaan obat kumur antiseptik seperti klorheksidin glukonat 0,2% dua atau tiga kali sehari. Pasien harus diberikan pemahaman untuk mempertahankan asupan cairan yang cukup.

## ***Human papilloma virus (HPV)***

*Human papilloma virus* terdiri atas sekelompok virus kecil bersifat epiteliotropik icosahedral tanpa kapsul dengan DNA melingkar untai ganda. HPV terdapat di daerah ano-genital, mukosa laringotracheobronkial, mukosa mulut dan kulit. Beberapa *strain* HPV berada dalam kondisi jinak, sementara sebagian lain berperan dalam etiologi kanker di berbagai lokasi tubuh.

### **1. *Veruka vulgaris***

HPV tipe 2 dan 4 sering dijumpai pada penebalan mukosa dengan karakteristik massa kecil, kasar (verukosa), dan keras menghasilkan gambaran berupa kutil atau veruka (*warts*) (Gambar 10.7). Perkembangan lesi orofasial dapat dikaitkan dengan transmisi dari kutil pada tangan, atau lesi mulut dapat timbul dari kontak orogenital, di mana jenis HPV 6, 11 dan 16 lebih umum. Mukosa labial dan lingual adalah lokasi paling umum terjadi veruka oral yang muncul sebagai pertumbuhan kecil terlokalisasi. Manifestasi klinis bersifat karakteristik tetapi dengan tindakan ekstraksi veruka, temuan histopatologi dapat mengkonfirmasi diagnosis. Secara histologis, struktur lesi mirip dengan papilloma tetapi terdapat sel-sel bening besar (*koliocytes*) pada lapisan sel. Immunostaining dapat digunakan untuk mendeteksi adanya

virus papiloma. Eksisi secara umum efektif sebagai tata laksana kuratif dan rekurensi jarang terjadi kecuali pada individu *immunocompromised*.



**Gambar 10.7** Lesi mukosa lokal yang disebabkan oleh infeksi HPV.

Dalam beberapa tahun terakhir, terdapat peningkatan kecenderungan dalam peran potensial HPV 16 pada etiologi karsinoma orofaring sebagai implikasi dari oral seks. Bukti lebih lanjut tentang keterlibatan HPV 16 dalam situasi ini mendukung strategi vaksinasi dalam melawan HPV. Asosiasi HPV pada kanker serviks telah mewajibkan vaksinasi semua wanita terhadap HPV 16 pada usia 12 tahun.

## **2. Hiperplasia epitelial fokal (*Heck's disease*)**

*Heck's disease* adalah kondisi jinak di mana etiologi infeksi disebabkan oleh virus *human papilloma virus* (HPV tipe 13 dan 32). Lesi muncul dalam kondisi diskrit atau bergerombol, papula merah muda dengan puncak halus (*smooth-topped pink papules*) paling sering terjadi pada mukosa bukal, mukosa labial, lidah dan gingiva. Diagnosis dibuat melalui studi ultrastruktural yang menunjukkan 50 nm partikel virus dari HPV dalam bahan biopsi.

## ***Paramyxovirus***

Paramyxoviruses adalah virus RNA yang terbungkus dan terdiri atas empat kelompok: virus parainfluenza, virus *mumps*, virus campak dan *respiratory syncytical virus*.

### **1. Penyakit gondok (*mumps*)**

Gondok (endemik parotitis) menyebabkan pembengkakan yang menyakitkan pada kelenjar saliva mayor. Diagnosis secara umum dapat dibuat atas dasar gejala klinis di mana parotitis dapat dibedakan dari sialadenitis suppuratif oleh tidak adanya *discharge* purulen dari orifisium duktus salivatorius. Apabila terdapat keraguan maka investigasi serologis untuk menunjukkan adanya antibodi IgM spesifik dapat digunakan. Selain itu, sampel saliva yang dikumpulkan melalui kanulasi saluran parotid dapat diperiksa dengan mikroskop elektron atau kultur jaringan untuk menunjukkan keberadaan virus. Perawatan bersifat suportif di mana terapi antibiotik tidak diperlukan.

### **2. Campak (*measles*)**

Campak merupakan penyakit umum masa kanak-kanak di mana menyebar melalui infeksi droplet dan memiliki karakteristik sangat menular. Manifestasi kasus pada derajat ringan memiliki karakteristik ruam kulit dan demam yang dapat disertai dengan makula diskrit kecil bersifat sementara pada mukosa bukal (*Koplik's spot*). Vaksin MMR (*mumps, measles and rubella*) memberikan imunitas namun di area yang tidak tersedia vaksin, campak masih menjadi penyakit serius karena berpotensi mengancam nyawa akibat manifestasi bronkopneumonia atau ensefalomyelitis.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Arduino PG, Porter SR. 2008. Herpes simplex virus type 1 infection: overview on relevant clinicopathological features. *J Oral Pathol Med*; 37:107-121.
- Balasubramaniam R, Kuperstein AS, Stoopler ET. 2014. Update on oral herpes virus infections. *Dental Clinics*; 58(2):265-80.
- Campsi G, Panzarella V, Giuliana M, Lajolo C, et al. 2007. Human papilloma

- virus: its identity and controversial role in oral oncogenesis, premalignant lesion and malignant lesions. *Int J Oncol*; 30:813-823.
- Cappuyns I, Gugerli P, Mombelli A. 2005. Viruses in periodontal disease – a review. *Oral Dis*; 11:219-229.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2013. *Guideline for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*. Diakses melalui: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adult_oi.pdf). Diakses pada tanggal 15 Agustus 2018.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2012. Notes from the field: severe hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6—Alabama, Connecticut, California, and Nevada, November 2011–February 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 61:213–4.
- Cernik C, Gallina K, Brodell RT. 2008. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Archives of internal medicine*; 168(11):1137-44.
- Fujimoto T, Iizuka S, Enomoto M, Abe K, Yamashita K, Hanaoka N, et al. 2012. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Japan, 2011. *Emerg Infect Dis*; 18:337–9.
- Lewis MAO. 2004. Herpes simplex virus: an occupational hazard in dentistry. *Int Den J*; 54:103-111.
- Maeda E, Akahane M, Kiryu S, Kato N, Yoshikawa T, Hayashi N, Aoki S, Minami M, Uozaki H, Fukayama M, Ohtomo K. 2009. Spectrum of Epstein-Barr virus-related diseases: a pictorial review. *Japanese journal of radiology*; 27(1):4-19.
- Mannarini L, Kratochvil V, Calabrese L, Silva LG, Morbini P, Betka J, Benazzo M. 2009. Human Papilloma Virus (HPV) in head and neck region: review of literature. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*; 29(3):119.
- Marsh PD, Martin MV, Lewis MA, and Williams D. 2009. *Oral Microbiology E-Book*. 5<sup>th</sup> ed. UK: Churchill Livingstone Inc, Elsevier health sciences.
- Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. 2008. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurologic clinics*; 26(3):675-97.

- Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH. 2011. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clinical microbiology reviews*; 24(1):193-209.
- Prabhu SR, Wilson DF. 2013. Human papillomavirus and oral disease—emerging evidence: a review. *Australian dental journal*; 58(1):2-10.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control*; 35(Suppl2):S65–164.
- Slots J. 2009. Oral viral infections of adults. *Periodontology 2000*; 49(1):60-86.
- Soderberg-Naucler C. 2008. HCMV microinfections in inflammatory diseases and cancer. *J Clin Virol*; 41: 218–223.
- Stoopler ET, Balasubramaniam R. 2013. Topical and systemic therapies for oral and perioral herpes simplex virus infections. *California Dental Association Journal*; 41(4):259.

# BAB XI

## IMPLIKASI ORAL DARI INFEKSI PADA PENDERITA GANGGUAN IMUNITAS

Pasien immunokompromise secara medis adalah orang yang berdasarkan kondisi medis mereka, atau perawatannya, rentan terhadap infeksi dan komplikasi serius lainnya. Kondisi yang menyebabkan pasien mengalami gangguan medis dapat berupa bawaan atau didapat. Kompromi medis dapat disebabkan oleh berbagai faktor, beberapa di antaranya diilustrasikan pada Tabel 11.1. Istilah 'immunocompromised' mengacu khusus pada perubahan sistem kekebalan bawaan atau didapat, yang dapat membuat seseorang rentan terhadap infeksi. Jumlah individu yang immunocompromised meningkat pesat yang sebagian besar karena pandemi AIDS namun akibat dari terapi intervensi. Contoh yang baik dari yang terakhir adalah penekanan yang disengaja terhadap sistem kekebalan tubuh dengan obat-obatan untuk mencegah penolakan selama dan setelah transplantasi organ. Mikroflora oral pada pasien immunocompromised diubah baik oleh kolonisasi dengan mikroorganisme eksogen yang biasanya tidak ditemukan di mulut atau oleh terjadinya infeksi oportunistik. Dahulu diyakini bahwa setiap orang immunocompromised harus diberikan antibiotik profilaksis untuk mencegah infeksi setelah operasi. Namun hal ini tidak diperlukan kecuali pada tingkat gangguan pertahanan kekebalan yang terbukti membuat pasien rentan terhadap infeksi. Sejauh mana pasien immunocompromised rentan terhadap infeksi dapat diukur dengan berbagai tes darah untuk menilai fungsi sistem kekebalan mereka seperti tes sederhana pada jumlah dan proporsi sel-sel imun (didominasi oleh sel-sel leukosit), fungsi, atau tingkat

ketidaknormalan dari sel-sel tersebut. Hanya di mana terdapat terbukti hilangnya kekebalan protektif fungsional maka dibutuhkan pemberian agen antimikroba profilaktik sebelum operasi.

Status gigi dan jaringan lunak mulut sering merupakan cerminan dari kesehatan sistemik. Dengan demikian, infeksi orofasial oportunistik mungkin merupakan gambaran awal penyakit sistemik. Dalam bab ini, jenis infeksi orofasial yang sering terlihat pada pasien yang imunocompromised sebagai akibat adanya penyakit yang mendasarinya atau sebagai akibatnya perawatan akan dijabarkan lebih lanjut.

**Tabel 11.1** Beberapa kondisi medis dan penyakit oral yang berhubungan dengan kondisi tersebut

Kondisi Medis	Contoh Penyakit	Infeksi orofasial yang berhubungan
Gangguan endokrin	Diabetes Mellitus	Infeksi fungal
Gangguan respirasi	Asma	Infeksi fungal
Gangguan neurologis	Epilepsi	Hiperplasia gingival atau penyakit periodontal
Neoplasma	Karsinoma oral	Karies dan mukositis setelah radioterapi
Infeksi kronis	Tuberkulosis	Tuberkulosis oral
Gangguan Imunitas	HIV/AIDS	Infeksi viral dan fungal oral
Defisiensi besi	Anemia	Cheilitis angularis dan infeksi fungal

### Osteoradionecrosis

Kanker di daerah mulut biasanya diobati dengan operasi, radioterapi, kemoterapi atau kombinasi dari ketiganya. Radioterapi menghancurkan sel kanker yang membelah dengan cepat namun juga berefek pada penghancuran tulang di sekitarnya. Tulang sangat rentan terhadap radiasi sekunder karena menyerap banyak energy dan dipengaruhi dalam tiga cara: penurunan jumlah sel (hiposelularitas) dan penurunan pembuluh darah (hipovaskularitas) yang menyebabkan kekurangan oksigen dalam jaringan (hipoksia). Ketika

tulang sembuh setelah iradiasi, maka jaringan fibrosa dibentuk dan bukan jaringan tulang seperti semula terutama di mandibula. Efek dari terapi radiasi tidak sementara dan hipovaskularitas meningkat seiring dengan waktu. Operasi sederhana pada jaringan yang telah diradiasi, seperti pencabutan gigi, dapat menyebabkan kematian tulang di sekitarnya secara spontan (nekrosis). Kematian tulang setelah iradiasi dapat bersifat progresif dan disebut osteoradionekrosis serta telah dikaitkan dengan ulserasi oral yang disebabkan oleh gigi palsu yang tidak pas, scaling gigi, fraktur tulang wajah dan terapi saluran akar gigi. Di masa lalu, terapi radiasi tidak begitu terfokus (kolimasi) pada jaringan ganas dan struktur normal sekitarnya juga sering terkena. Dalam kondisi ini, kejadian osteoradionekrosis pada tulang oral bervariasi dari 17-37%. Dengan kolimasi yang hati-hati yang melindungi jaringan di sekitarnya serta dengan penggunaan dosis radiasi berulang yang kecil namun efektif (fraksinasi), kejadian osteoradionekrosis telah berkurang menjadi 2-5%.

Osteoradionekrosis kemungkinan timbul karena kombinasi radiasi, trauma dan infeksi. Namun, penelitian hewan yang luas mendukung pandangan bahwa mikroorganisme adalah kontaminan dan menyebabkan infeksi sekunder dari nekrosis yang sudah ada sebelumnya. Sebagian besar mikroorganisme yang ditemukan pada kasus ini adalah bersifat anaerobik, termasuk *Porphyromonas spp.* dan *Prevotella spp.* Osteoradionekrosis adalah kondisi yang sulit untuk diobati meskipun dapat ditangani dengan pemberian agen antibakteri, seperti metronidazole atau klindamisin, yang dikombinasikan dengan operasi.

### **Mukositis Pasca-radiasi**

Konsekuensi lain dari iradiasi daerah mulut adalah peradangan non-spesifik pada mukosa mulut yang sering disebut mukositis (Gambar 11.1). Kondisi ini bisa bersifat ekstensif dan menyebabkan rasa sakit yang cukup kuat yang disertai dengan kesulitan makan. Gejala dapat cukup berat sehingga pasien membatalkan terapi radiasi. Awalnya diduga bahwa mukositis radiasi disebabkan oleh infeksi oleh *Candida spp.* dan ragi lainnya. Namun, pemberian

terapi antijamur tidak menunjukkan pengaruh yang bermakna yang mengindikasikan bahwa ragi tidak menjadi penyebab dari kondisi tersebut. Sampel mukosa yang lebih luas telah menunjukkan bahwa mikroflora yang terkait dengan mukositis terutama terdiri dari bakteri aerobik Gram negatif dan anaerob fakultatif seperti *Escherichia coli*, *pseudomonads*, *Klebsiella spp*, dan *Acinetobacter spp*. Mukositis radiasi sebagian besar dapat dikurangi dengan dekontaminasi selektif rongga mulut sebelum dan selama terapi iradiasi dengan menggunakan kombinasi antimikroba topikal yang tidak dapat diserap ke jaringan yang akan dilindungi. Kombinasi antimikroba yang biasa digunakan adalah polymixin dan tobramycin sementara antijamur ditambahkan untuk mencegah pertumbuhan berlebih dari ragi. Kombinasi dua antimikroba digunakan untuk mencegah terjadinya resistensi selektif pada bakteri Gram negatif.



**Gambar 11.1** Mukositis Pasca-radiasi

### **Osteonekrosis Terkait Biphosphonate**

Bifosfonat adalah obat yang digunakan dalam pengobatan osteoporosis, suatu kondisi di mana kalsium secara bertahap hilang dari tulang. Osteoporosis adalah kondisi serius yang dapat menyebabkan kompresi tulang belakang, patah tulang panjang dan nyeri tulang. Bifosfonat adalah analog pirofosfat yang dapat mencegah osteoporosis dengan menghambat aktivitas osteoklas.

Sayangnya beberapa pasien yang mengonsumsi bifosfonat dapat menderita kegagalan penyembuhan tulang terutama setelah pencabutan gigi. Tulang di sekitar soket mati dan mungkin tetap terpapar ke rongga mulut dan mengalami infeksi sekunder terutama oleh anaerob. Penyebab pasti dari kondisi ini tidak diketahui dengan pasti tetapi kemungkinan penyebab yang melandasi mirip dengan hipovaskularitas yang terlihat pada osteoradionekrosis. Salah satu pathogenesis potensial lain dari osteonekrosis terkait bifosfonat adalah karena infeksi anaerobik tulang namun ini tidak mungkin menjadi penyebab utama karena kondisi ini tidak dapat disembuhkan dengan pemberian agen antimikroba atau pembedahan. Risiko perkembangan kondisi ini sangat kecil dan diperkirakan sekitar 1: 100.000 pada pemakai bifosfonat. Namun, risiko terhadap kondisi ini meningkat seiring dengan bertambahnya waktu penggunaan bifosfonat. Kondisi ini dapat menjadi masalah serius di masa depan karena penggunaan bifosfonat menjadi semakin umum di masa depan.

### **Mukositis Stafilokokal**

Survei data terbaru dari sampel oral yang diproses di laboratorium mikrobiologi menunjukkan bahwa *Staphylococcus spp.* sering terisolasi. Spesies dominan yang diisolasi adalah *Staphylococcus aureus* dengan sebagian kecil populasi bersifat resisten terhadap methicillin (MRSA). Banyak dari isolasi ini telah diperoleh dari pasien yang secara fisik lemah atau sakit parah. Selain itu, *staphylococci* telah diisolasi dari granulomatosis orofasial khususnya dalam celah bibir yang bengkak. Gejala klinis granulomatosis orofasial identik dengan penyakit Crohn, yang merupakan kondisi peradangan usus yang kronis. Saat ini frekuensi infeksi dan kolonisasi oral oleh *staphylococci* masih menjadi perdebatan namun telah terdapat beberapa bukti yang menunjukkan bahwa kondisi yang berbeda yang disebut mukositis staphylococcal terjadi pada individu yang secara fisik lemah.

### **Pyostomatitis Vegetans**

Kondisi ini dikaitkan dengan adanya penyakit radang usus aktif, khususnya

kolitis ulseratif atau penyakit Crohn. Mukosa oral mengalami inflamasi difus, dengan fissure ulkus yang memisahkan proyeksi papiler (Gambar 11.2). Pemeriksaan histologi mengungkapkan adanya pemisahan epitelium suprabasal dengan pembentukan abses eosinofilik. Tingkat keparahan pyostomatitis vegetans sering mencerminkan aktivitas dari penyakit usus. Administrasi metronidazole diketahui dapat meredakan gejala oral dan kesembuhan terjadi ketika gangguan radang usus yang mendasari penyakit ini dikendalikan.



**Gambar 11.2** Pyostomatitis vegetans

### **Cancrum oris (noma, stomatitis gangren)**

Kondisi ini adalah bentuk parah penyakit periodontal nekrosis dan kadang-kadang ditemukan di negara-negara berkembang, khususnya sub-Sahara. Penderita secara karakteristik berumur kurang dari 10 tahun, mengalami kurang gizi dan memiliki riwayat infeksi virus dalam waktu dekat, seperti campak. Lesi awal menyebar ke pipi, wajah dan leher yang menyebabkan hilangnya jaringan yang luas. Pengobatan pada kondisi ini adalah dengan kombinasi antibiotik seperti benzylpenicillin dengan metronidazole, namun setiap kombinasi harus mencakup agen yang aktif melawan mikroorganisme Gram negatif dan Gram positif.

### **Necrotizing Fasciitis**

Necrotizing fasciitis adalah infeksi progresif serius yang dapat berkembang dengan cepat dan dapat menyebabkan kematian, terutama pada individu yang mengalami gangguan sistem imun. Mayoritas kasus necrotizing fasciitis yang terjadi pada area servikal leher gigi adalah berasal dari gigi itu sendiri, khususnya setelah adanya abses dentoalveolar akut. Evaluasi mikrobiologi dari kondisi langka ini menunjukkan keterlibatan kelompok anginosus streptokokus sebagai patogen yang paling sering ditemui dan seringkali dalam kombinasi dengan anaerob obligat seperti *Prevotella* spp. Penanganan penyakit ini melibatkan penyediaan terapi antibiotik intravena dan debridemen bedah; Oksigen hiperbarik juga dapat digunakan.

### **Penyakit Stroke dan Parkinson**

Hilangnya kontrol otot-otot mulut dapat terjadi setelah kecelakaan cerebrovascular (stroke) dan dalam kondisi seperti penyakit Parkinson. Hilangnya koordinasi otot-otot mulut dapat menyebabkan perubahan mikroflora mulut namun dengan mekanisme yang belum jelas. Mikroflora menjadi didominasi Gram negatif dengan *Enterobacter* spp. dan *Acinetobacter* spp. merupakan spesies yang dominan. Perubahan mikroflora oral ini memiliki pengaruh klinis yang signifikan karena seringkali pasien tidak dapat menelan dengan benar; mikroorganisme oral juga dapat teraspirasi ke paru-paru dan menyebabkan pneumonia.

### **Xerostomia**

Xerostomia secara harfiah berarti mulut kering dan dapat disebabkan oleh berbagai kondisi atau perawatan (Tabel 11.2). Salah satu konsekuensi dari xerostomia adalah pertumbuhan berlebih dari plak gigi dengan streptokokus oral acidogenic dan lactobacilli mendominasi biofilm plak. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan dramatis dari karies gigi dan meningkatkan predisposisi perkembangan mucositis serta infeksi *Candida* oportunistik dari mukosa mulut.

**Tabel 11.2** Beberapa kondisi penyebab xerostomia

<b>Penyebab Xerostomia</b>
Obat-obatan terutama antidepresan
Sjogren Syndrome
Kerusakan kelenjar saliva setelah radioterapi
Diabetes melitus yang tidak terkontrol
Dehidrasi
Gangguan kongenital dari kelenjar saliva

### **Hiperplasia Gingiva dan Agen Imunosupresif**

Administrasi agen imunosupresif diperlukan setelah transplantasi organ untuk mencegah penolakan oleh sistem imunitas. Salah satu konsekuensi aneh dari administrasi agen imunosupresif adalah bahwa gingiva membesar karena pertumbuhan berlebih dari jaringan ikat (Gambar 11.3). Pertumbuhan berlebih gingiva dapat memburuk pada kondisi kebersihan mulut yang buruk. Tidak ada bakteri plak yang berhubungan dengan kondisi ini, yang seringkali dianggap efek langsung dari administrasi agen imunosupresif sistemik. Jika pasien diobati dengan dosis rendah makrolida (misalnya azitromisin), pertumbuhan berlebih dapat dicegah atau dikurangi. Bukti ini mendukung anggapan bahwa hiperplasia gingiva adalah proses inflamasi infektif tetapi bakteri yang menginfeksi masih harus diidentifikasi.

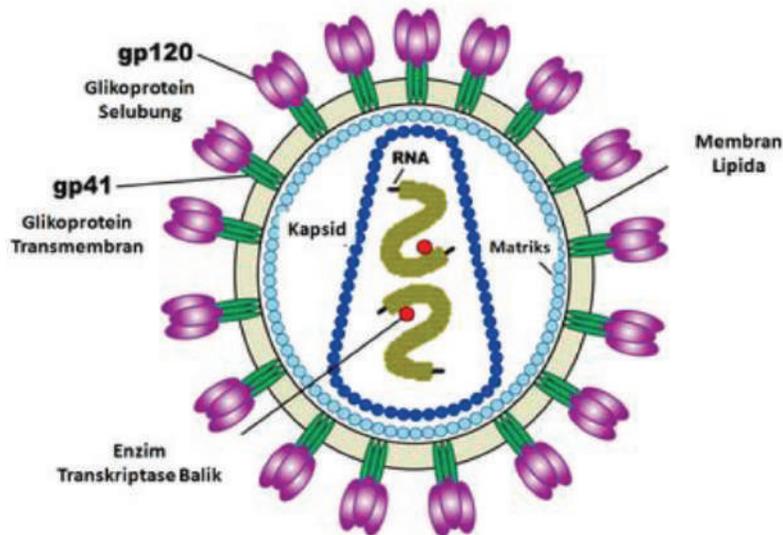


**Gambar 11.3** Hiperplasia gingiva akibat penggunaan agen immunosupresif. Dalam kasus ini agen yang digunakan adalah cyclosporin

### **Human Immunodeficiency Virus (HIV) dan AIDS**

Human immunodeficiency virus (HIV) pertama kali dijelaskan pada awal 1980-an dan diklasifikasikan sebagai bagian dari *Lentoviridae* (subfamili *Retroviridae*). Virus ini memiliki inti kompleks RNA untai ganda dan enzim reverse transcriptase (Gambar 11.4). Protein matriks dan lapisan glikoprotein kompleks menyelimuti inti dari virus yang mengandung protein reseptor gp120, yang diduga terlibat dalam perlekatan virus ke CD4 + limfosit. Virus ini berukuran sekitar 100–120 nm dan berbentuk simetri delta-icosohedral.

Virus HIV memiliki siklus hidup yang tidak umum dan menarget limfosit CD4 +, tetapi juga dapat menginfeksi makrofag, melalui interaksi gp120 dengan co-reseptor pada sel host. Setelah masuk ke dalam sel, genom RNA virus diubah menjadi DNA untai ganda komplementer menggunakan enzim reverse transcriptase. DNA HIV diintegrasikan ke dalam inti sel inang dan ditranskripsikan menggunakan enzim sel inang yang mengawali pembentukan komponen yang diperlukan untuk membentuk virion. HIV baru berkumpul di membran sel host rumah pada lokasi khusus yang



**Gambar 11.4** Struktur virus HIV

memungkinkan berkembangnya virus baru dan pelepasan virion ke dalam aliran darah yang disertai oleh kematian sel host.

Konversi RNA menjadi DNA oleh enzim reverse transcriptase merupakan proses yang sangat tidak efisien dan seringkali tidak berhasil diselesaikan sehingga mengakibatkan pembentukan HIV yang tidak tuntas. Bagian ini mungkin disebabkan oleh mutasi yang terjadi yang tidak memungkinkan virus bereproduksi. Hal ini sebagian bertanggung jawab atas tingkat penularan virus yang rendah, yaitu sekitar 4% jika darah yang terinfeksi ditularkan ke orang yang tidak terinfeksi. Tingginya tingkat mutasi juga memungkinkan HIV untuk merespons dan mengembangkan resistensi terhadap terapi yang digunakan. Salah satu upaya paling awal pada terapi pencegahan adalah dengan menggunakan azothymidine (AZT) yang merupakan analog DNA. Dalam, mutan HIV yang resisten terhadap AZT dilaporkan telah muncul bahkan sejak satu bulan pertama sejak penggunaan pertama AZT.

AIDS merupakan kondisi dari deplesi CD4 + limfosit (sel T-helper) sehingga menurunkan kekebalan fungsional secara tajam terutama

terhadap penyakit infeksi. Sel T-helper memediasi kekebalan humoral dan seluler serta mampu mengarahkan respon host ke agen infeksi yang berbeda untuk memberikan kekebalan baik yang diperantarai humoral atau seluler. Hilangnya limfosit CD4 + menghasilkan respons inang yang tidak memadai terhadap berbagai patogen atau infeksi oportunistik.

Berbagai macam infeksi, lesi, tanda dan gejala terkait dengan infeksi HIV dan beberapa manifestasi oral tercantum pada Tabel 11.3. Penting untuk menyadari bahwa AIDS adalah sindrom yang berarti kondisi ini merupakan kumpulan tanda dan gejala potensial yang mungkin terjadi. Sebaliknya, penyakit adalah kumpulan tanda dan gejala yang selalu berjalan bersama. HIV dapat dengan mudah menembus penghalang darah-otak dan salah satu tanda awal AIDS mungkin merupakan kemerosotan mental pasien karena terjadinya infeksi otak. Kerusakan neurologis seperti itu dapat disalah artikan sebagai gejala awal demensia oleh klinisi. HIV dapat ditemukan dalam berbagai cairan tubuh termasuk darah, air liur, dahak, air mani, sekresi vagina, sekresi peri-anal dan ASI. Tes utama yang digunakan untuk mendeteksi HIV menggunakan antibodi yang diproduksi sebagai respons terhadap infeksi oleh virus. Tes antibodi HIV relatif sederhana yakni dengan menggunakan enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Deteksi virus ini bergantung pada HIV yang menghasilkan respons antibodi yang dapat memakan waktu antara 22 hari hingga 11 bulan. Terdapat suatu periode lantensi dimana virus telah menginfeksi limfosit dan makrofag namun tidak dilepaskan ke dalam aliran darah dan Pada periode ini orang yang terinfeksi akan memberikan tes antibodi negatif tetapi dapat menularkan HIV. Pada tahap awal infeksi, HIV melepaskan protein inti yang disebut p24. Protein ini terkadang dapat dideteksi dalam satu minggu setelah infeksi, tetapi akan selalu terdeteksi setelah satu bulan. Tes ini bersifat langsung dan dapat menegaskan ada tidaknya virus tetapi lebih kompleks dan mahal daripada deteksi antibodi.

Salah satu kemajuan paling signifikan dalam pengobatan HIV adalah penggunaan terapi antiretroviral yang sangat aktif (sering diberikan akronim ART). Penggunaan kombinasi analog DNA dan dua protease inhibitor telah disusun guna menghentikan replikasi HIV. Obat menembus sel yang

terinfeksi HIV dan analog DNA terintegrasi ke dalam rantai DNA yang memanjang sehingga menghentikan replikasi lebih lanjut. Beberapa protein yang diperlukan untuk perakitan virion HIV baru disusun dalam rantai dan perlu dipisahkan menjadi unit fungsional oleh protease yang dihasilkan oleh HIV. Protease inhibitor menghentikan proses pemecahan protein HIV yang baru disintesis menjadi unit fungsional dengan menghambat protease HIV. Kombinasi analog DNA dan dua protease diperlukan untuk menghambat replikasi HIV namun penting untuk ditekankan bahwa agen-agen ini bukan obat untuk infeksi HIV karena penderita tetap memiliki virus yang tidak dapat bereplikasi sehingga mencegah perkembangan AIDS.

**Tabel 11.3** Lesi oral yang berasosiasi dengan infeksi HIV

Lesi yang sangat berhubungan dengan HIV	Lesi yang kadang-kadang berhubungan dengan HIV	Lesi yang jarang berhubungan dengan HIV
Candidosis - Eritematososa - Pseudomembran	Infeksi bakteri: - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> - <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	Infeksi bakteri: - <i>Actinomyces israelii</i> - <i>Escherichia coli</i> - <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Hairy Leukoplakia Penyakit Periodontal Eritema ginggival linear Penyakit periodontal nekrosis Sarkoma Kaposi	Hiperpigmentasi melanotik Stomatitis nekrosis  Ulserasi non-spesifik	Penyakit cakaran kucing ( <i>cat scratch disease</i> )
Non-Hodgkin Limfoma	Penyakit kelenjar saliva Thrombocytopenic purpura	Infeksi fungal: - <i>Cryptococcus</i> - <i>Geotrichium</i> - <i>Mucor</i> - <i>Aspergillus</i>
	Inveksi virus: - Herpes simplex tipe 1 - Human papilloma virus - Varicella zoster virus	

Penggunaan terapi ART berasosiasi dengan beberapa permasalahan medis. Terapi anti-HIV memiliki efek samping yang signifikan dan pengobatan harus dilanjutkan sepanjang hidup orang yang terinfeksi. Rejimen pengobatan semacam itu menimbulkan masalah ekonomi kesehatan yang sangat besar yang dapat menjadi penghalang yang tak dapat diatasi di negara-negara miskin di dunia.

Terapi anti-HIV juga dapat digunakan untuk mencegah penularan HIV. Jika tenaga kesehatan menderita cedera yang signifikan dan terpapar darah yang terinfeksi HIV, maka penggunaan terapi anti-HIV secara cepat dapat mencegah infeksi. Terapi harus diadministrasikan sesegera mungkin dan selalu dalam waktu 4 jam dan perlu dilanjutkan selama 4-6 minggu. Penggunaan terapi anti-HIV ini sering digambarkan sebagai profilaksis pasca pajanan (PEP) dan sangat efektif untuk mencegah penularan virus.

Manajemen gigi individu yang terinfeksi HIV tidak berbeda dengan orang yang tidak terinfeksi. Tujuannya adalah untuk menyingkirkan sepsis insipien dan untuk memastikan kesehatan periodontal yang baik. Pasien yang menggunakan ART dapat dirawat di praktik dokter gigi umum, meskipun pasien HIV mungkin menggunakan sejumlah besar agen antimikroba. Kehati-hatian dan higienitas alat-alat kesehatan perlu mendapat perhatian khusus dalam kasus ini guna mencegah penularan HIV pada pasien lain yang berobat ke klinik gigi yang sama.

### **Encephalopathies Spongiform Menular**

Prion merupakan agen infeksius non-organisme (berupa protein) yang dianggap bertanggung jawab terhadap ensefalopati spongiform menular (TSE). Prion dianggap bertanggung jawab untuk berbagai kondisi neurologis yang tidak biasa dan mematikan, yang tercantum dalam Tabel 11.4. Semua TSE menghasilkan kisaran perubahan patologis yang sama yang meliputi hilangnya fungsi luhur dan otonom yang progresif dan seringkali cepat, yang mengakibatkan hilangnya proses vital (misalnya pernapasan) dan akhirnya kematian. Tanda-tanda dan gejala dapat bervariasi seperti halnya kecepatan degenerasi yang terjadi namun selalu diakhiri dengan kematian. Bentuk TSE yang paling umum adalah yang disebut Creutzfeldt-Jakob disease (CJD).

**Tabel 11.4** Beberapa penyakit yang diketahui diakibatkan oleh prion

<b>Penyakit Akibat Infeksi Prion</b>
<b>Kuru</b>
<b>Creutzfeldt–Jakob disease (CJD)</b>
<b>Variant Creutzfeldt–Jakob disease (vCJD)</b>
<b>Fatal familial insomnia</b>
<b>Dehidrasi</b>
<b>Sindrom Gertmann–Straussler–Scheinker</b>

Prion dapat masuk ke tubuh melalui peralatan bedah yang terkontaminasi, cangkok bedah, hormon, darah atau melalui rantai makanan. Mekanisme dan lokasi pasti masuknya prion melalui rantai makanan tidak diketahui secara pasti, tetapi diperkirakan berada di bagian pertama dari usus kecil. Sekali di dalam tubuh, para prion bermigrasi ke otak baik melalui sistem limfoid atau bermigrasi di sepanjang axon saraf. Setelah mencapai otak, kemampuan menyebabkan penyakit dari agen ini bergantung pada apakah terdapat protein lain yang memiliki akronim PRP<sup>sc</sup>. Interaksi protein prion (PRP) dan PRP<sup>sc</sup> memicu perubahan patologis yang masih belum sepenuhnya dipahami dan menyebabkan kerusakan besar jaringan otak serta menyebabkan vakuolisasi ('lubang' di otak, sehingga terjadi neuropati spongiform). Perubahan lain yang mungkin adalah penggantian jaringan otak dengan amiloid (bahan mirip-globulin). Kerentanan terhadap penyakit prion dianggap bersifat bawaan atau diperoleh, tetapi membutuhkan kehadiran protein PRP<sup>sc</sup> di host. Kehancuran otak tampaknya bukan merupakan proses imunologi sehingga tidak dapat dikembangkan vaksin yang melawan penyakit prion.

Ada empat bentuk dari CJD yakni sporadis, varian, genetik dan iatrogenik. Bentuk CJD yang paling umum adalah bentuk sporadis namun jarang terjadi. CJD sporadis telah ditemukan di setiap negara di dunia dan bertanggung jawab terhadap sekitar enam puluh kematian setiap tahun

di Inggris dan angka mortalitas yang serupa juga didapatkan di Amerika Serikat, Australia dan Kanada. Bentuk CJD ini terjadi pada vegan dan orang-orang yang belum terpapar daging. Diperkirakan penyakit ini berkembang karena perubahan spontan pada protein di otak yang memulai onset CJD namun hal ini masih bersifat hipotesis dan belum terbukti secara ilmiah.

Selama epidemi penyakit 'sapi gila' pada 1990-an di Inggris, varian baru CJD diidentifikasi. CJD sporadis cenderung berdampak pada orang-orang yang berumur 60-70 tahun dan memakan waktu beberapa bulan sebelum berakibat fatal. Pada pertengahan 1995, varian baru CJD yang memengaruhi orang-orang berusia 20-an ditemukan di Inggris. Kondisi ini awalnya disebut varian baru CJD, tetapi ini kemudian disingkat menjadi varian CJD dengan akronim vCJD. Tidak hanya presentasi klinis, vCJD mempengaruhi individu yang lebih muda daripada bentuk-bentuk CJD lainnya dan memiliki perjalanan klinis yang lebih panjang, dengan orang-orang yang terkena dampak membutuhkan waktu sekitar satu tahun sebelum meninggal. Setelah penelitian yang luas, disimpulkan bahwa vCJD muncul sebagai akibat dari konsumsi produk daging sapi yang sebelumnya terinfeksi.

Bentuk genetik CJD sangat langka dan disebabkan karena abnormalitas genetik yang cenderung mempengaruhi keluarga. Bentuk CJD ini dapat ditemukan dalam keluarga yang belum terpengaruh sebelumnya. Transmisi iatrogenik, yang disebabkan oleh pengobatan penyakit prion, pertama kali dilaporkan setelah pasien mengikuti bedah saraf untuk mengangkat tumor otak pusat. Ahli bedah saraf berhasil mengangkat tumor, tetapi pasien kemudian ditemukan juga menderita CJD. Instrumen yang digunakan dalam operasi dikirim ke pusat layanan steril di rumah sakit di mana alat-alat tersebut didekontaminasi menggunakan proses yang biasa dan digunakan kembali. Empat pasien yang dioperasi menggunakan instrument-instrumen itu juga menderita CJD.

Prion bersifat resisten terhadap desinfektan yang kuat, panas, autoklaf dan aktivitas enzim. Ini berarti bahwa penekanan dalam pengendalian infeksi prion harus pada pembersihan efektif instrumen sebelum sterilisasi. Proses pembersihan dan sterilisasi yang normal telah gagal menghilangkan prion dari instrumen yang digunakan dalam operasi pertama sehingga

menyebabkan penularan penyakit. Hal ini terjadi karena para prion bersifat persisten pada instrumen baja tahan karat dan tidak sepenuhnya dihilangkan dengan metode pembersihan normal. Sifat prion ini memiliki implikasi praktis untuk pembersihan, sterilisasi, dan penggunaan kembali instrumen gigi.

Tidak ada tes sederhana untuk identifikasi prion di lokasi tubuh tertentu. Prion terdeteksi dengan mengambil sampel dari individu terpajan dan melihat apakah efek patologis berkembang pada hewan percobaan dan proses ini dapat memakan waktu hingga enam bulan. Penyakit prion juga dapat dideteksi post mortem yang ditandai oleh efek patologis yang ada pada jaringan neurologis. Kehadiran prion juga dapat dideteksi dalam jaringan oleh noda histologis tertentu yang berasal dari prion hewan. Semua metode ini merupakan metode tidak langsung dan memerlukan jaringan untuk mendeteksi keberadaan prion. Hal ini membuat deteksi akurat prion di lokasi tertentu pada orang yang hidup sulit dilakukan tanpa biopsi.

Kehadiran atau jumlah prion di mulut masih menjadi perdebatan. Percobaan pada hewan telah berhasil menularkan CJD menggunakan gusi dan pulpa gigi dari hamster yang terinfeksi domba atau prion scrapie. Percobaan ini menggunakan prion yang diturunkan dari domba yang tidak sepenuhnya meniru prion manusia tetapi masih meningkatkan kemungkinan transmisi CJD oleh jaringan oral. Disarankan bahwa instrumen yang digunakan pada pasien harus sekali pakai, diinsinerasi, atau ditanam dalam-dalam. Rekomendasi ini sekarang telah dicabut karena telah ditemukan bahwa sejumlah besar prion mungkin diperlukan untuk menimbulkan infeksi. Selain itu, pemeriksaan post mortem jaringan gingiva dan pulpa gigi dari orang yang telah meninggal karena CJD telah gagal mendeteksi prion pada beberapa sampel yang diperiksa. Oleh karena itu, mungkin prion tidak masuk ke mulut atau jaringan mulut dalam jumlah besar. Namun, tidak ada keraguan bahwa penyakit terkait prion telah mengubah praktek klinis untuk selamanya terutama dalam kaitannya dengan dekontaminasi. Perhatian khusus diberikan pada masalah dekontaminasi instrumen endodontik dan pita matriks yang sering berkontak langsung dengan jaringan syaraf dari pulpa gigi dan gingiva. Telah diusulkan bahwa instrumen gigi tersebut

dianggap sebagai barang sekali pakai dan dibuang setelah digunakan.

## **Hepatitis B**

Virus ini dapat ditemukan di dalam darah pasien yang terinfeksi yang memiliki struktur berupa mantel berlapis ganda yang mengandung glikoprotein penting yang disebut antigen permukaan hepatitis B (HBsAg) yang sering digunakan untuk mendeteksi apakah pasien telah terpapar virus. Di dalam mantel terdapat glikoprotein lain yang disebut antigen inti hepatitis (HBcAg) dan terdapat antigen lain dari virus yang disebut hepatitis B e antigen (HBeAg) yang digunakan untuk menilai apakah seorang pasien memiliki penyakit aktif. Periode yang diperlukan dari inokulasi virus hingga kemunculan gejala cukup panjang dan dapat mencapai 8 minggu. Mayoritas pasien (lebih dari 60%) yang mengidap hepatitis bersifat subklinis dan akhirnya sembuh. Meskipun asimtomatik, HBsAg dan HBeAg dapat dideteksi dalam darah individu-individu ini. Pasien yang bergejala dapat berkembang menjadi karier kronis, sirosis atau berkembang menjadi hepatitis akut yang dapat berakibat fatal. Tidak ada angka pasti tentang berapa banyak orang yang pembawa hepatitis B di seluruh dunia tetapi di beberapa negara sebanyak 5% populasi diketahui telah terinfeksi. Pasien yang memiliki hepatitis akan melepaskan hepatitis B utuh ke dalam ludah yang berpotensi menjadi sumber infeksi silang. Diperkirakan bahwa 0,0001 ml darah dapat menularkan penyakit. Namun, rute utama penularan hepatitis B adalah hubungan seksual tetapi penularan dari darah ke darah pada orang yang tidak divaksinasi memiliki tingkat transmisi sebesar 40%. Vaksin yang efektif terhadap penyakit ini telah tersedia.

## **Hepatitis C**

Hepatitis C adalah virus lain yang ditularkan terutama melalui kontak seksual. Terdapat beberapa kontroversi mengenai apakah virus ini dapat ditularkan melalui prosedur odontik dan meskipun sebanyak 0,1 hingga 5% dari populasi dapat berstatus pembawa, tidak ada transmisi dari mulut yang pernah diidentifikasi secara definitif. Virus dideteksi melalui

prosedur serologi dengan mendeteksi antibodi terhadap virus (antibodi HCV) dan dikonfirmasi dengan deteksi langsung virus menggunakan PCR. Tidak ada vaksin yang sepenuhnya efektif melawan penyakit ini yang telah dikembangkan. Penelitian terbaru pada sejumlah besar personel gigi yang mungkin telah terpapar dengan virus hepatitis C dari cedera inokulasi telah menunjukkan bahwa risiko penularan berada pada rentangan 3%.

## **Tuberkulosis**

Tuberkulosis (TB) adalah salah satu penyakit infeksi paling umum di dunia. Ada hampir dua juta kematian dan delapan juta kasus TB baru setiap tahun dan diperkirakan bahwa sepertiga penduduk dunia terinfeksi TB secara laten sehingga dapat diaktifkan kembali di tahun-tahun mendatang atau pada kondisi immunosupresi. Meskipun pada prinsipnya disebabkan oleh basil tahan asam, *Mycobacterium tuberculosis*, spesies lain seperti *M. bovis*, *M. africanum* dan *M. kansasii* juga dapat menyebabkan penyakit ini. Infeksi menyebar dalam droplet dahak dari pasien dengan tuberkulosis paru aktif. Pada beberapa pasien infeksi juga menghasilkan lesi di dalam rongga mulut. Presentasi intra-oral klasik adalah ulkus di permukaan dorsal lidah namun lesi dapat berkembang di lokasi manapun. Ulkus memiliki ciri tidak teratur dengan batas yang naik dan mungkin menyerupai infeksi jamur invasif atau karsinoma sel skuamosa.

Biopsi mukosa harus dilakukan untuk menunjukkan peradangan granulomatosa yang khas dengan granuloma yang terbentuk dengan baik, adanya sel raksasa Langerhans dan nekrosis. Pewarnaan Ziehl-Neelsen dapat digunakan untuk mendeteksi bacillus dan kultur mikrobiologi dari bahan klinis yang dicurigai dapat berguna untuk menegakkan diagnosis tuberkulosis. Penting untuk menginformasikan kepada ahli mikrobiologi tentang status terduga TB karena media khusus (Löwenstein-Jensen's) dan inkubasi memerlukan waktu yang panjang (2-3 minggu) untuk mendeteksi organisme. Tes kulit Mantoux (tuberkulin) akan positif sebagai akibat dari infeksi sebelumnya pada pasien yang belum menerima imunisasi BCG sebelumnya. Infeksi sebelumnya kadang-kadang dapat dilihat dalam bentuk

lesi radio-opaq pada radiografi karena kalsifikasi pada kelenjar getah bening.

Lesi oral akan hilang ketika kemoterapi sistemik yang terdiri dari rifampisin, isoniazid, pirazinamid dan etambutol diberikan. Biasanya, kombinasi obat ini diberikan selama 2 bulan awal dan dilanjutkan dengan isoniazid dan rifampisin selama 4 bulan berikutnya. Rejimen yang lebih lama dan berbeda diperlukan untuk manajemen pasien yang ditemukan memiliki strain *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten. Strain *M. tuberculosis* yang resisten terhadap sebagian besar obat yang digunakan untuk mengobati infeksi ini disebut sebagai multi-drug (MDR) atau strain XDR yang ekstensif (atau ekstrim). Di masa depan, mungkin akan terdapat kesulitan dalam mengobati kondisi ini. Vaksinasi dengan BCG hanya efektif untuk mencegah sebagian kasus TB.

### **Gonorrhoea**

Gonore disebabkan oleh *Neisseria gonorrhoeae* dan merupakan penyakit menular seksual yang pada dasarnya mempengaruhi mukosa genital meskipun dapat juga menghasilkan berbagai perubahan oral yang tidak spesifik termasuk eritema, vesikula dan perkembangan pseudomembran sebagai akibat dari kontak orogenital. Gejala-gejala ini biasanya didahului oleh rasa terbakar pada mulut atau gatal-gatal dan limfadenopati submandibular sehingga menyebabkan kesulitan berbicara dan menelan. Mengingat gejala yang samar, diagnosis hanya dapat dilakukan dengan pemeriksaan apusan lesi, yang akan menunjukkan pasangan Gram negatif dari cocci (diplococci) di dalam neutrofil. Kultur swab pada agar coklat atau agar-agar Thayer-Martin akan menghasilkan koloni-koloni oksidase positif translusen yang khas. Identifikasi *N. gonorrhoeae* dapat dikonfirmasi dengan penggunaan karbohidrat atau tes antibodi neon. Pengobatan dapat dilakukan dengan injeksi penisilin intramuscular single-dose atau amoksisilin oral dosis tinggi. 3 gram sachet amoxicillin pada awalnya dikembangkan untuk pengobatan gonore. Namun, munculnya resistensi terhadap amoksisilin telah mengubah lini pertama terapi menjadi ceftriaxone atau ciprofloxacin serta dosis tunggal 1 g atau 2 g azitromisin.

## Sifilis

Sifilis disebabkan oleh spirochaeta *Treponema pallidum*, memiliki empat tahap penyakit yang berbeda. Tiga tahap pertama (primer, sekunder dan tersier) dapat mempengaruhi jaringan orofasial. Selain itu, karena *T. pallidum* adalah salah satu dari beberapa mikroorganisme yang dapat melintasi plasenta, kondisi ini dapat bermanifestasi sebagai penyakit bawaan pada masa kanak-kanak. Sifilis primer secara khas berkembang pada genitalia tetapi juga dapat muncul sebagai ulkus merah yang sangat menular pada bibir atau mukosa mulut. Sifilis sekunder muncul sekitar enam minggu setelah infeksi primer dan dapat bermanifestasi sebagai lesi oral yang digambarkan sebagai ulkus snail-track. Akhirnya, jika tidak berhasil diobati, sifilis dapat menjadi laten dan menghasilkan lesi tersier bertahun-tahun setelah infeksi awal yang bermanifestasi sebagai daerah ulserasi (gumma) di langit-langit atau leukoplakia yang mempengaruhi permukaan dorsal lidah.

Diagnosis sementara sifilis dapat dilakukan dengan menggunakan mikroskopi lapangan gelap (dark-field) untuk menunjukkan adanya *T. pallidum* dalam apusan yang diambil dari lesi primer atau sekunder. Spirochaeta penyebab tidak dapat dibiakkan secara rutin secara in vitro dan oleh karena itu pemeriksaan serologi digunakan untuk mendiagnosis sifilis dari tahap akhir infeksi primer dan seterusnya. Tes *T. pallidum* haemagglutination (TPHA) dan fluorescent treponema antibody absorbed (FTAabs) wajib dilakukan untuk menegakkan diagnosis. Pengobatan sifilis yang paling efektif adalah prokain penisilin intramuskular. Namun, pasien harus di follow up setidaknya selama 2 tahun dengan pengulangan pemeriksaan serologis selama periode ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Cho I, and Blaser MJ. 2012. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat. Rev. Genet.* 13(4): 260–270. doi:10.1038/nrg3182.
- Hitch G, Pratten J, Taylor PW 2004 Isolation of bacteriophages from the oral cavity. *Lett Appl Microbiol* 39:215-219.

- Holt SC, Ebersole JL 2005 *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the 'red complex', a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol* 2000 38:72-122.
- Human Microbiome Project Consortium. 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*; 486: 207-214. doi:10.1038/nature11234.
- Kim JJ, Kim CJ, and Camargo PM. 2013. Salivary biomarkers in the diagnosis of periodontal diseases. *J. Calif. Dent. Assoc.*41(2): 119–124.
- Li L, Redding S, Dongari-Bagtzoglou A 2007 *Candida glabrata*: an emerging oral opportunistic pathogen. *J Dent Res* 86:204-215.
- Macuch PJ, Tanner AC 2000 *Campylobacter* species in health, gingivitis and periodontitis. *J Dent Res* 79:785-792.
- Marsh, P. and Martin, M. (2010). *Oral microbiology*. Edinburgh: Elsevier.
- Patil S, Rao RS, Amrutha N, Sanketh DS. 2013. Oral Microbial Flora in Human Health. *World J Dent*; 4(4): 262-266
- Periodontology* 2000 42:114-157.
- Ruby J, Goldner M. 2007. Nature of symbiosis in oral disease. *J Dent Res*; 86:8-11
- Sakamoto M, Umeda M, Benno Y 2005 Molecular analysis of human oral microbiota. *J Periodont Res* 40:277-285.
- Scannapieco FA. 2005. Systemic effects of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*; 49:533-550.
- Tanner ACR, Izard J 2006 *Tannerella forsythia*, a periodontal pathogen entering the genomic era. *Periodontology* 2000 42:88-113.
- Wade W 2004 Non-culturable bacteria in complex commensal populations. *Adv Appl Microbiol* 54:93-106.
- Williams DW, Lewis MA 2000 Isolation and identification of *Candida* from the oral cavity. *Oral Dis* 6:3-11.

# BAB XII

## PENGENDALIAN INFEKSI

Pengendalian infeksi dalam kedokteran gigi merupakan kebutuhan dasar dalam praktik kedokteran dan standar tindakan pencegahan harus diterapkan untuk semua pasien. Penanganan wajib dilakukan dengan alat perlindungan diri (APD), desinfeksi, dekontaminasi dan pembuangan limbah. Personil kesehatan wajib dinyatakan berhasil dalam vaksinasi terhadap penyakit infeksi dan menghindari cedera tajam. Kacamata pelindung, masker dan pakaian operasi yang mampu dicuci di atas suhu 60 °C wajib dikenakan. Instrumen perlu pembersihan lengkap melalui pencuci desinfektor tervalidasi kemudian disterilkan sesuai ketentuan. Desinfeksi baik digunakan untuk permukaan, saluran air, peralatan dan unit persediaan air peralatan gigi. Limbah, terutama dari klinik, harus dipisahkan dari bahan lain dan dibuang sesuai regulasi setempat.

### **Gambaran Umum Pengendalian Infeksi**

Pengendalian infeksi bermakna sebagai semua proses dan tindakan pencegahan yang dapat diambil untuk mengendalikan penyebaran infeksi. Jenis proses dan tindakan pencegahan yang digunakan dalam pengendalian infeksi digambarkan sebagai klasifikasi tingkat tinggi, sedang, atau rendah. Klasifikasi prosedur pengendalian infeksi didasarkan pada risiko penularan penyakit yang sedang didapati dan prosedur yang dilakukan. Pengendalian infeksi tingkat tinggi adalah tempat seorang pasien diisolasi dari semua kontak dari personil kesehatan atau anggota keluarga dan setiap prosedur dilakukan dengan pelindung yang sesuai. Desinfeksi tingkat tinggi

digunakan ketika pasien mengidap penyakit yang sangat menular di mana jika ditularkan akan menjadi fatal. Kontrol infeksi tingkat menengah adalah kondisi digunakannya alat pelindung, di mana risiko tertular penyakit tidak tergolong tinggi tetapi masih memungkinkan. Langkah-langkah pengendalian infeksi tingkat rendah digunakan di mana risiko penularan rendah dan hanya dibutuhkan pembersihan sewajarnya.

Meskipun demikian, diperlukan perhatian khusus pada kondisi asimtomatik di mana pasien tidak mengetahui kondisi sakit yang sebelumnya telah diderita. Hal ini juga terutama pada cedera yang melibatkan kontak darah terhadap darah seperti pada cedera tajam inokulasi. Oleh sebab itu, kategori pengendalian infeksi pada pasien gigi berada pada level medium dengan memandang prinsip perlakuan yang sama pada semua pasien atau yang dikenal dengan istilah *universal precautions*.

### **Penyakit Infeksi pada Kedokteran Gigi**

Jumlah kasus penyakit infeksi yang telah terbukti ditularkan pada tenaga kesehatan gigi, proses penanganan, atau pasien sangat terbatas (Tabel 12.1). Patogen termasuk *Mycobacterium tuberculosis* (organisme penyebab dari mayoritas kasus tuberkulosis pada manusia), *methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas spp.*, dan virus tangan, kaki dan mulut (penyakit *hand, foot, and mouth disease*). Transmisi agen infeksius tersebut telah menghasilkan infeksi serius, tetapi tidak mengancam jiwa. Kematian juga ditemukan pada tenaga kesehatan diakibatkan infeksi oleh *Legionella spp.* dan virus hepatitis B. Agen paling infeksius yang secara konstan terdapat pada rongga mulut dari sekitar 30% populasi adalah herpes simpleks tipe 1. Virus tersebut tidak menyebabkan kematian, tetapi bertanggung jawab terhadap kasus kebutaan, umumnya pada personil gigi yang tidak memakai kaca mata pelindung. Meskipun dapat dilakukan justifikasi risiko, namun tetap diperlukan perlindungan standar (*universal precautions*) yang wajib digunakan untuk mencegah timbulnya transmisi penyakit baik pada pasien dan tenaga kesehatan. Dalam pelaksanaannya, diperlukan otoritas regulasi yang mampu menjamin dilakukannya prosedur

dasar kesehatan tersebut dalam setiap proses medis kedokteran gigi sehingga tidak muncul tuntutan hukum.

**Tabel 12.1** Daftar kasus yang telah terbukti ditularkan dalam kedokteran gigi

<b>Agen infeksius</b>	<b>Rute infeksi</b>
<b>HIV</b>	Penggunaan instrumen terinfeksi atau injeksi langsung darah
<b>Virus hepatitis B</b>	Cedera tajam
<b>Virus herpes simpleks tipe 1</b>	Penggunaan instrumen terinfeksi terhadap kulit atau mata
<b>Visur Coxsakie</b>	Kontak terhadap kulit
<b><i>Legionella spp.</i></b>	Inhalasi persediaan air perawatan gigi yang terkontaminasi
<b><i>Pseudomonas</i> (misalnya <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)</b>	Kontak terhadap persediaan air perawatan gigi yang terkontaminasi
<b>MRSA (<i>Methicillin resistant Staphylococcus aureus</i>)</b>	Kontak terhadap kulit
<b><i>Mycobacterium tuberculosis</i></b>	Inhalasi droplet terinfeksi

### Perlindungan Pribadi

Perlindungan pribadi adalah bagian penting dari kontrol infeksi. Elemen-elemen penting dari perlindungan pribadi dalam kedokteran gigi adalah imunisasi, perlindungan tangan, mata dan wajah, pakaian pelindung serta manajemen dan menghindari cedera tajam inokulasi.

### Imunisasi

Perlindungan personil gigi dengan imunisasi sebelum terlibat dalam prosedur gigi penting dalam pengendalian infeksi. Dewasa ini, banyak pihak berwenang mewajibkan dokter gigi, perawat, petugas kebersihan dan terapis tidak sedang menderita penyakit apapun yang berpotensi menular

sebelum melakukan atau membantu prosedur gigi. Kebebasan dari penyakit menular dan catatan imunisasi yang tuntas harus menjadi prasyarat mutlak sebelum mempekerjakan personil gigi. Vaksinasi yang diperlukan tercantum dalam Tabel 12.2 dan banyak di antaranya dilakukan secara rutin pada masa remaja. Pengecualian untuk hal ini adalah vaksinasi hepatitis B di mana wajib selesai sebelum paparan prosedur pembedahan dilakukan.

**Tabel 12.2** Rekomendasi vaksinasi untuk seluruh tenaga kesehatan gigi

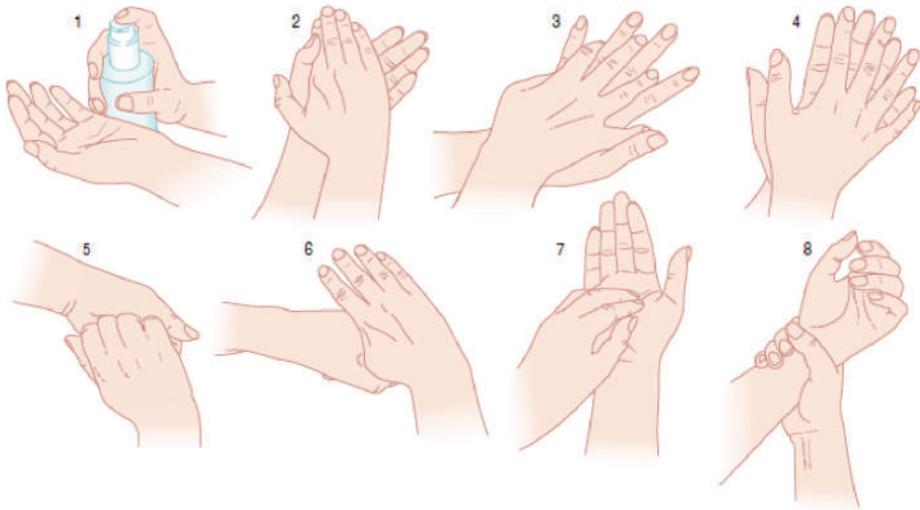
<b>Vaksin</b>	<b>Rute</b>	<b>Durasi proteksi</b>
<b>Difteri</b>	Intramuscular	Dapat sepanjang hidup
<b>Hepatitis B</b>	Intramuscular	Minimal 5 tahun namun dapat seumur hidup
<b>Pertusis (<i>whooping cough</i>)</b>	Intramuscular	Dapat sepanjang hidup
<b>Poliomyelitis</b>	Intramuscular	Dapat sepanjang hidup
<b>Rubella (Campak)</b>	Intramuscular	Dapat sepanjang hidup
<b>Tetanus</b>	Intramuscular	Minimal 5 tahun namun dapat seumur hidup
<b>Tuberkulosis (BCG)</b>	Intramuscular	Tidak sepanjang hidup pada sebagian besar resipien

### ***Pelindung Tangan***

Tangan personil gigi berpotensi sebagai salah satu daerah yang paling rentan pada tubuh terhadap penyakit menular dan juga dapat menjadi vektor potensial untuk infeksi. Pemeliharaan integritas lapisan epitel yang utuh merupakan bagian krusial dari konsep proteksi. Permasalahan yang muncul adalah prosedur mencuci tangan dengan sabun dan air serta menutup tangan dengan sarung tangan (*handshoen*) dapat memiliki efek serius dan merusak integritas juga kelenturan kulit. Memakai sarung tangan dan mencuci tangan dapat memberi efek hiperosmotik pada tangan dan menyebabkan kulit retak dan kehilangan kelenturannya, sehingga rentan terhadap masuknya mikroba. Krim tangan digunakan setiap sesi dapat mengembalikan minyak

esensial kulit dan membantu mempertahankan kelenturan.

Cuci tangan harus dilakukan secara sistematis untuk memastikan bahwa semua permukaan dicuci dan dibilas sehingga memastikan bahwa semua permukaan dicuci dan dibilas (Gambar 12.1). Apabila tangan tidak terlihat terkontaminasi setelah perawatan pasien maka penggunaan gabungan desinfektan alkohol dan *handrubs* direkomendasikan. *Handrubs* diterapkan menggunakan teknik sistematis dan memiliki efektivitas sama seperti mencuci tangan dengan sabun dan air. Keuntungan dari *handrubs* adalah agen yang minimal mencederai integritas kulit tangan dan banyak mengandung emolien yang membantu melindungi kulit dari kekeringan.



**Gambar 12.1** Teknik mencuci tangan sistematis

### ***Sarung Tangan (Handshoen)***

Sarung tangan berfungsi sebagai penghalang fisik sekali pakai yang melindungi tangan dari masuknya mikroorganisme di mana harus dipakai untuk semua prosedur gigi. Sebagian besar sarung tangan terbuat dari karet alam lateks dan mengandung protein dengan berat molekul rendah yang potensial aktif secara imunologis. Protein berat molekul rendah ini dapat

menembus kulit dan menginduksi inflamasi yang bermanifestasi sebagai dermatitis kontak iritan. Semua cincin dan jam tangan harus dilepas sebelum mencuci tangan atau mengenakan sarung tangan jika tidak ingin terjadi dermatitis kontak iritan. Teknik mencuci tangan yang buruk dengan sabun dan air juga dapat menyebabkan dermatitis kontak iritan dan kondisi ini dapat disembuhkan dengan mengubah bahan sarung tangan dan perhatian yang hati-hati dalam mencuci tangan. Steroid topikal dapat membantu meringankan kondisi dalam kasus dermatitis kontak iritan yang lebih berat. Dalam satu survei besar masalah tangan pada tenaga kesehatan gigi, sekitar 20% terbukti menderita dermatitis kontak iritan secara intermiten.

Reaksi imunologi terhadap protein lateks lebih serius dan dapat mengancam nyawa apabila berkembang ke anafilaksis. Dermatitis kontak imunologis terjadi langsung dan peradangan menyebar jauh di luar area terpapar sarung tangan. Hal ini tidak dapat dikontrol dengan mencuci tangan dan selalu membutuhkan steroid atau terapi sistemik lainnya.

Banyak sarung tangan mengandung agen yang membantu aplikasinya pada tangan yang kering. Satu agen yang telah banyak digunakan adalah kanji (*starch*), namun zat ini seharusnya tidak digunakan karena menyebabkan alergen lateks akan tersebar di atmosfer saat sarung tangan sudah terpasang. Apabila terjadi kontaminasi luka, kanji (*starch*) dapat menyebabkan terbentuknya granuloma (timbunan berlebihan jaringan fibrosa) dan dapat mencegah *veneer* melekat dengan baik ke gigi.

### ***Pelindung Mata dan Wajah***

Perlindungan mata wajib bagi semua operator gigi. Mata dapat terkontaminasi oleh pasien yang batuk saat terjadi pengumpulan air liur dan darah dari dasar mulut ke hadapan operator (percikan). Mata juga dapat terkontaminasi dari aerosol yang dihasilkan dari mulut ketika instrumen kecepatan tinggi digunakan dengan pembersih mulut. Karena sekitar 30% pasien memiliki jumlah virus herpes simplex type 1 yang signifikan pada mulut, risiko infeksi via droplet tergolong tinggi. Infeksi herpes pada mata memiliki peluang signifikan menyebabkan kebutaan dan hal ini terjadi pada

sejumlah personil gigi di Inggris. Kacamata pelindung harus selalu dikenakan di mana pelindung ini perlu dicuci dan dikeringkan setelah digunakan.

Jenis pelindung wajah (masker) yang dipakai dalam kedokteran gigi tidak memberi perlindungan mikrobiologi. Bakteri motil dapat menembus masker ketika masker basah. Pelindung ini adalah barang sekali pakai dan harus dibuang setelah penggunaan. Masker adalah perlindungan terhadap percikan, tetapi hanya awalnya saja bersifat melindungi terhadap aerosol. Perlindungan terbaik terhadap aerosol adalah penyedotan vakum (*high-vacuum suction*) yang harus dinyalakan sebelum pembersih mulut digunakan. Peran aerosol dalam transmisi infeksi dalam kedokteran gigi masih belum terbukti, namun telah ditemukan berbagai jenis penyakit seperti tuberkulosis, penyakit Legionnaire dan mononukleosis menular melalui rute ini.

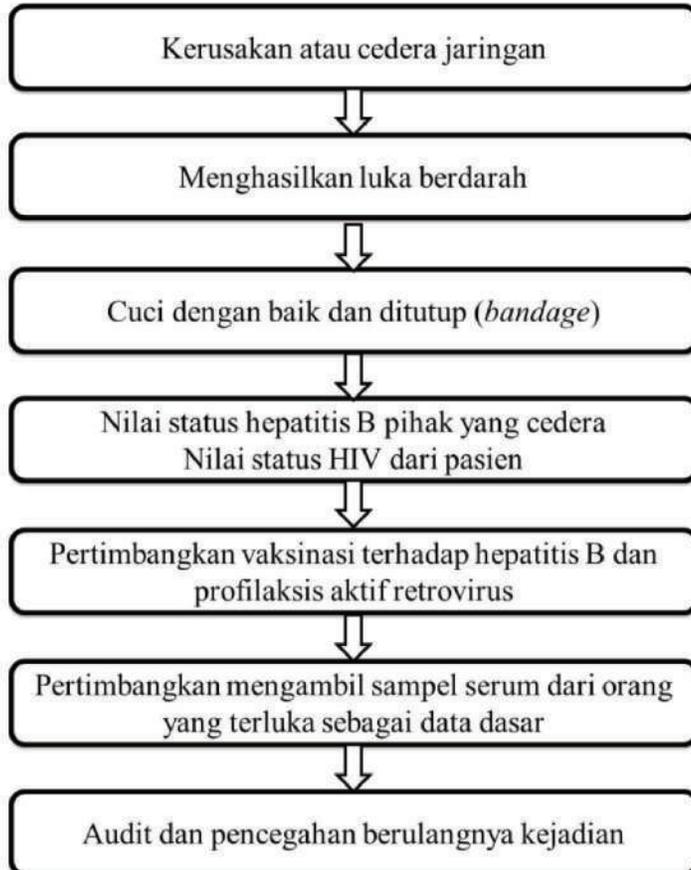
### ***Pakaian Bedah***

Terdapat berbagai macam pakaian bedah yang tersedia. Tidak diragukan lagi bahwa pakaian menjadi terkontaminasi selama prosedur operasi atau tindakan. Pakaian bedah wajib dicuci pada suhu lebih dari 60 ° C karena pada suhu ini membunuh banyak mikroorganisme yang berpotensi patogen. Pilihan pakaian lengan panjang atau pendek masih menjadi perdebatan dan menunggu kebijakan mengingat dewasa ini masih terkait preferensi pribadi.

### ***Cedera Inokulasi Tajam***

Cedera inokulasi (sering disebut cedera benda tajam atau *needlestick injury*) memiliki potensi tinggi transmisi infeksi serius karena dapat melibatkan kontak darah terhadap darah (*blood to blood*). Kondisi ini harus dihindari dengan teknik penanganan jarum secara hati-hati dalam penutupan kembali jarum dan pembuangan benda tajam secara aman. Dua kondisi cedera yang kemungkinan besar terjadi yaitu selama penutupan kembali (*resheathing*) peralatan anestesi lokal dan pelepasan serta dekontaminasi instrumen gigi yang digunakan. Skema untuk menangani luka tajam ditunjukkan pada

Gambar 12.2. Segera setelah pertolongan pertama, orang yang terluka harus dinilai dan dipertimbangkan profilaksis hepatitis B dan/atau HIV. Audit atas mekanisme terjadinya cedera benda tajam harus selalu dilakukan dan dilakukan modifikasi protokol bedah untuk mencegahnya terulang kembali.



**Gambar 12.2** Penatalaksanaan cedera tajam

### Desain Bedah

Untuk mengurangi risiko infeksi silang, sebagian besar operasi menerapkan tiga wilayah atau zona yang berbeda: zona operator, zona asisten, dan zona dekontaminasi. Dua zona pertama wajib memiliki baskom cuci tangan dalam

zona tersebut yang seharusnya tidak digunakan untuk dekontaminasi. Semua peralatan wajib mampu dilakukan desinfeksi sederhana dan mudah dijaga kebersihannya. Pembedahan dilakukan dengan prinsip terstruktur dan rapi.

### ***Desinfeksi Bedah***

Desinfeksi adalah proses penghilangan atau pembunuhan beberapa mikroorganisme di mana ditujukan untuk empat tempat berbeda, yaitu: (a) permukaan, (b) saluran air dan penampungan, (c) persediaan air peralatan gigi, dan (d) dan peralatan terapan.

#### **1. *Desinfeksi permukaan***

Elemen yang paling penting dari desinfeksi permukaan adalah pembersihan. Permukaan harus dibersihkan secara menyeluruh idealnya dengan kombinasi detergen dan desinfektan. Tujuan desinfeksi permukaan adalah untuk menghapus jumlah mikroorganisme maksimum melalui pengenceran dan pembersihan di mana saat selesai maka desinfektan akan membunuh sisanya. Desinfektan harus diterapkan ke permukaan, dihapus dengan cukup bertenaga dan prosesnya diulang. Metode ini merupakan teknik pengenceran progresif di mana setiap aplikasi desinfektan semakin mengurangi jumlah dari mikroorganisme.

#### **2. *Saluran air dan penampungan***

Daerah ini adalah area yang sangat terkontaminasi saat alat mengumpulkan air liur, darah dan bahan lainnya. Daerah ini rentan terhadap pembentukan biofilm pada permukaan tabung alat. Biofilm terbentuk pada permukaan bagian dalam dari tabung dan disatukan oleh bahan seperti lendir ekstraseluler yang disekresikan oleh konstituen mikroorganism. Mikroorganisme dalam biofilm sangat toleran terhadap desinfektan dan sangat sulit untuk dibersihkan. Kombinasi dari bakterisida desinfektan dan detergen harus digunakan pada saluran air dan penampungan di mana hal ini harus dilakukan setelah satu sesi tindakan untuk mencegah akumulasi biofilm.

#### **3. *Sistem air unit perawatan gigi***

Air dikirim dari sistem air unit perawatan gigi (*dental unit water systems*

[DUWS) tidak steril dan dapat berisi jumlah bakteri yang tinggi (kadang-kadang melebihi satu juta *colonyforming units/ml*), termasuk patogen oportunistik seperti *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Candida spp.*. Sumber air sering berupa air keran atau deionisasi yang wajib memiliki jumlah mikroba yang rendah. Jumlah mikroba yang tinggi dalam air yang keluar disebabkan cepatnya perkembangan biofilm pada permukaan bagian dalam sistem tabung pada sistem air unit gigi, dari kondisi sejumlah besar mikroorganisme dicurahkan ke dalam air. Air pada DUWS bersifat statis untuk jangka waktu yang lama, dan terus-menerus dipanaskan hingga suhu antara 22 °C (suhu ruangan) dan 37 °C (suhu tubuh) di mana juga memediasi pertumbuhan mikroba. DUWS juga dapat terkontaminasi dengan mikroorganisme yang berasal dari mulut dengan proses sifonasi balik. Mekanisme ini terjadi karena ketika bor turbin dinonaktifkan, untuk mencegah percikkan pada pasien, sebagian air terkontaminasi dengan air liur yang dihisap kembali ke dalam pipa turbin sehingga menginokulasi unit air dengan mikroba oral, yang dapat diteruskan ke pasien berikutnya.

Pedoman mulai diterapkan untuk menetapkan standar beban mikroba maksimum yang dikirim oleh air dari unit gigi. Di Amerika Serikat digunakan standar 200 CFU/ml, di mana negara-negara lain menetapkan standar yang setara. Untuk mencapai level ini, DUWS perlu dibersihkan dengan desinfektan yang efektif tidak hanya melawan mikroorganisme dalam fase cair, tetapi yang juga aktif melawan biofilm yang sudah ada karena secara inheren lebih toleran terhadap agen antimikroba. Produk yang mengandung hidrogen peroksida dan ion perak berfungsi secara efektif. Perawatan harus diambil untuk memastikan desinfektan digunakan sesuai dengan instruksi pabrikan (terutama dalam frekuensi aplikasi dan konsentrasi), serta kompatibel dengan material yang digunakan dalam konstruksi peralatan gigi tertentu.

#### **4. Desinfeksi peralatan**

Sebelum meninggalkan pembedahan, peralatan dan pakaian harus dicuci untuk menghilangkan debris sehingga kemudian dilakukan desinfeksi dengan pencelupan (*immersion*). Penyemprotan desinfektan ke permukaan

tidak efektif. Sejumlah desinfektan celup tersedia yang menghasilkan sedikit perubahan pada material.

### ***Dekontaminasi Instrumen***

Dekontaminasi didefinisikan sebagai penanganan instrumen sehingga secara optimal dapat digunakan kembali. Oleh karena itu dekontaminasi melibatkan pembersihan dan sterilisasi instrumen serta penyimpanan yang aman.

#### ***1. Instrumen penting dan tidak krusial***

Hanya instrumen yang digunakan di area bedah dan membutuhkan sterilisasi pasca terkontaminasi di mana disebut sebagai instrumen krusial. Produsen wajib menyertakan pernyataan bagaimana instrumen dibersihkan dan disterilkan. Seringkali instrumen krusial sulit sulit disterilisasi sehingga membuang merupakan pilihan terbaik, contohnya ejektor saliva. Peralatan seperti kacamata pasien dan *bib chain* tidak terlalu terkontaminasi sehingga bukan merupakan instrumen penting di mana paling baik didesinfeksi dengan pencucian.

Tidak ada metode yang digunakan dalam kedokteran gigi menjamin dalam menghilangkan kontaminasi prion, metode ini hanya dapat mengurangnya. Semua metode yang digunakan untuk membersihkan harus divalidasi supaya mampu bekerja, dan diperiksa teratur. Ada tiga metode yang saat ini digunakan untuk pembersihan instrumen dalam kedokteran gigi, yaitu mencuci manual, ultrasonik dan alat pencuci/desinfektor.

#### ***2. Pembersihan Manual***

Metode ini merupakan metode pembersihan instrumen paling umum, tetapi tidak dianjurkan. Secara umum berbahaya karena selalu ada bahaya cedera tajam sehingga metode ini tidak dapat diandalkan. Penelitian telah ditunjukkan bahwa pembersihan manual tidak efisien dengan kecenderungan tinggi tersisanya material residu.

### **3. *Pembersihan ultrasonik***

Metode pembersihan ini melibatkan penempatan instrumen ke dalam bak mandi yang mengandung detergen dan menggunakan generator ultrasonik untuk membersihkan instrumen. Generator ultrasonik menciptakan vakum dalam cairan yang terbentur pada permukaan instrumen sehingga melepaskan energi. Energi kemudian melepaskan material yang melekat pada instrumen. Pembersihan ultrasonik wajib digunakan dengan benar dan divalidasi secara berkala agar efektif. Detergen yang benar harus digunakan dalam bak mandi dan instrumen harus dipisahkan agar cairan bisa mengalir. Bak mandi juga harus digunakan dalam jangka waktu yang disarankan pabrik guna meminimalisir gangguan. Pembersihan ultrasonik membutuhkan pengujian berkala dan tes yang paling mudah digunakan adalah *foil ablation test* di mana potongan *foil* ditempatkan di bak mandi kemudian dihancurkan oleh ultrasonik. Tes lain yang dianjurkan untuk metode ultrasonik adalah uji protein residual di mana menempatkannya uji pada instrumen yang kemudian mengecek pembersihan dari protein.

### **4. *Pencuci/desinfektan***

Mesin-mesin ini dirancang untuk membersihkan dan mendesinfeksi instrumen dengan standar yang tinggi dan dapat diproses ulang. Alat membilas instrumen dalam air dingin yang menghilangkan sebagian besar debris, kemudian mencuci instrumen dalam air panas dan detergen, lalu membilas dan kemudian memanaskan instrumen padasuhu antara 80–90 °C selama 1–3 menit. Instrumen-instrumen tersebut kemudian dikeringkan. Panjang dari siklus mesin ini adalah antara 20-60 menit. Metode ini juga membutuhkan standar air yang baik di mana dapat diproduksi dengan membersihkan pasokan utama dengan resin penukar ion atau dengan *reverse osmosis*. Mesin cuci desinfektor perlu pemantauan setiap hari untuk memeriksa parameter pabrikan sesuai untuk mesin tersebut. Alat ini membutuhkan tes protein residual secara berkala seperti mesin ultrasonik.

### ***Sterilisasi Instrumen***

Instrumen harus bersih sebelum sterilisasi agar material residu yang dapat melindungi mikroorganisme dalam biofilm sisa pada permukaan sehingga bakteri tetap viabel. Sterilisasi didefinisikan sebagai pemusnahan total semua bentuk kehidupan termasuk prion. Dalam praktik, sterilitas kemungkinan tidak pernah dicapai sebab proses yang digunakan tidak membunuh atau menonaktifkan prion.

Dalam kedokteran gigi, proses yang paling umum digunakan untuk sterilisasi adalah autoklaf yang menggunakan panas laten uap untuk mencapai pemusnahan mikroorganisme. Air dipanaskan di bawah tekanan di luar titik didihnya dan beredar di sekitar instrumen dalam ruang tahan tekanan (*pressure-resistant chamber*). Uap terkumpul pada instrumen kemudian ruang dipanaskan hingga mencapai suhu dari uap. Suhu ini kemudian ditetapkan hingga instrumen steril. Efisiensi pembersihan dalam autoklaf sebagian tergantung pada jumlah udara yang keluar dari *chamber*. Lebih banyak udara yang keluar dari ruang autoklaf, semakin efisien penetrasi uap. Penetrasi uap penting ketika instrumen dengan diameter tabung kecil berada di dalam alat untuk disterilisasi. Bentuk autoklaf yang paling umum disebut tipe N di mana udara didorong keluar ruangan oleh uap sehingga jenis autoklaf ini hanya cocok untuk instrumen yang kuat atau keras. Autoklaf tipe S memompa udara keluar dan sejumlah besar udara sisa dimusnahkan sehingga autoklaf ini cocok untuk beberapa instrumen dengan tabung seperti yang ditentukan oleh pabrikan. Autoklaf tipe B berulang kali memompa keluar udara dari *chamber* dan jumlah residu udara sisa sedikit sehingga autoklaf ini direkomendasikan untuk instrumen apapun. Autoklaf direkomendasikan untuk instrumen gigi adalah tipe B atau S.

Autoklaf membutuhkan pengujian berkala dan cara terbaik dilakukan melalui *thermocouple*. Di beberapa negara pengujian wajib autoklaf dilakukan dengan menilai pemusnahan bakteri tahan panas, *Geobacillus stearothermophilus*.

### ***Penyimpanan Instrumen***

Setelah disterilisasi, instrumen paling baik disimpan dalam kain kering, tas atau kantong. Alat tetap steril apabila disimpan kedap udara dan kering untuk jangka waktu yang cukup lama.

### ***Pembuangan limbah***

Sampah medis adalah bahan yang telah terpapar oleh darah, air liur, jaringan atau cairan tubuh lainnya. Sampah medis dibuang secara terpisah dari sampah non-medis lainnya dengan insinerasi (pengolahan termal) atau dengan lokasi penguburan di tanah yang mendalam. Benda tajam harus disimpan pada kontainer keras hingga pembuangan.

### **DAFTAR PUSTAKA**

- Australian Dental Association. 2015. *Guidelines for Infection Control*. Third Edition. Australia: Australian Dental Association.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2003. *Guidelines for Infection Control in Dental Health-Care Settings – 2003*; 52 (RR17): 1-61. Diakses melalui: [www.cdc.gov/OralHealth/infectioncontrol/guidelines/](http://www.cdc.gov/OralHealth/infectioncontrol/guidelines/) Diakses pada 15 Agustus 2018.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2016. *Summary of Infection Prevention Practices in Dental Settings: Basic Expectations for Safe Care*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Dept of Health and Human Services.
- Marsh PD, Martin MV, Lewis MA, and Williams D. 2009. *Oral Microbiology E-Book*. 5<sup>th</sup> ed. UK: Churchill Livingstone Inc, Elsevier health sciences.
- Martin MV, Fulford MR, Preston AJ. 2008. *Infection control for the dental team*. Quintessence Publications.
- National Health and Medical Research Council (NHMRC). 2010. *Australian guidelines for the prevention and control of infection in healthcare*. National Health and Medical Research Council (NHMRC).

- Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario), Provincial Infectious Diseases Advisory Committee. 2015. Infection Prevention and Control for Clinical Office Practice. 1st Revision. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario.
- Sydnor ER, Perl TM. 2011. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clinical microbiology reviews*; 24(1):141-73.
- Walker JT, Dickinson J, Sutton JM, Raven ND, Marsh PD. 2007. Cleanability of dental instruments- implications of residual protein and risks of Crutzfeldt-Jakob disease. *Br Dent J*; 203:395-401.
- Walker JT, Marsh PD. 2007. Microbial biofilm formation in DUWS and their control using disinfectants. *J Dent*; 35:721-730.
- Weinstein RA, Milstone AM, Passaretti CL, Perl TM. 2008. Chlorhexidine: expanding the armamentarium for infection control and prevention. *Clinical Infectious Diseases*; 46(2):274-81.
- World Health Organization. 2004. Practical Guidelines for Infection Control in Health Care Facilities. South-East Asian Regional Organisation Regional Publication No. 41. Diakses melalui: [www.searo.who.int/LinkFiles/Publications\\_PracticalguidelinSEAROpub-41.pdf](http://www.searo.who.int/LinkFiles/Publications_PracticalguidelinSEAROpub-41.pdf). Diakses pada 15 Agustus 2018.
- World Health Organization. 2006. Infection control standard precautions in health care. Health-care facility recommendations for standard precautions.[Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization.