

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.

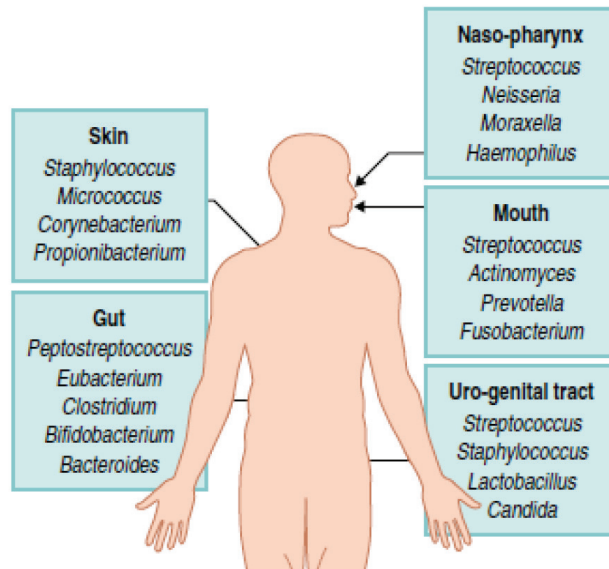
Mikroflora pada Tubuh Manusia

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.

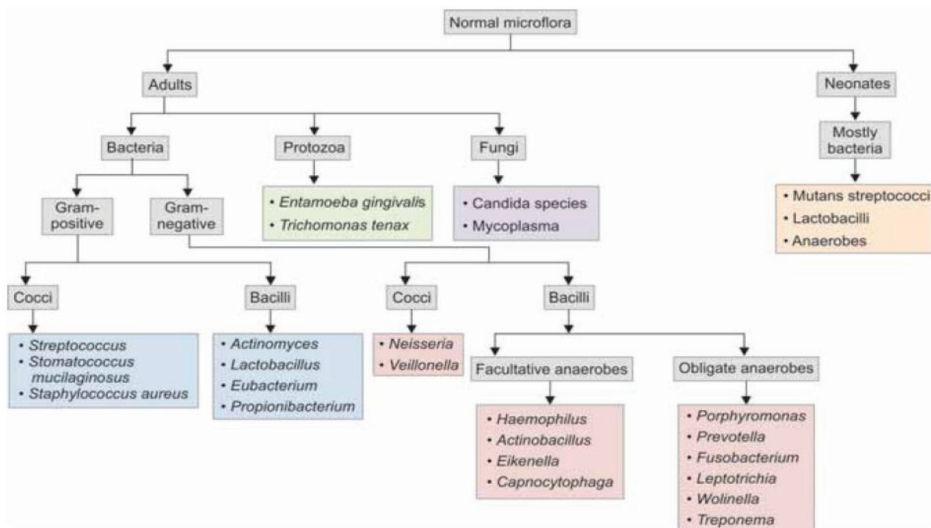
Kolonisasi mikroba pada semua sisi permukaan tubuh (eksternal dan internal) sudah berlangsung segera setelah lahir. Permukaan tersebut terpapar berbagai mikroorganisme yang berasal dari lingkungan dan orang lain. Setiap permukaan karena sifat fisik dan biologisnya hanya mampu memediasi kolonisasi sebagian 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 $214,7 \pm 12,9$ cm², 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

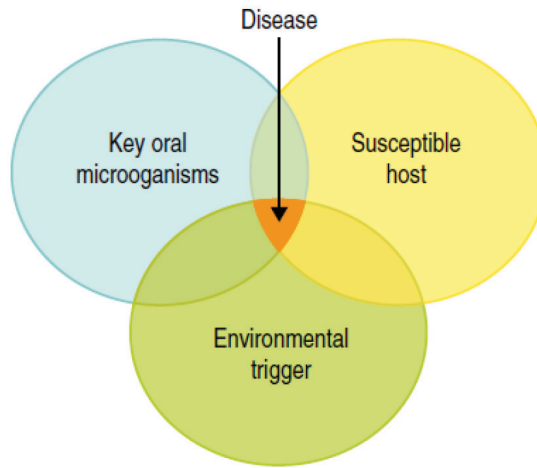
Penyakit rongga mulut menjadi polemik kesehatan bagi penyedia layanan kesehatan di negara maju karena morbiditas prevalensinya yang tinggi pada populasi umum serta besarnya beban biaya kesehatan yang terkait perawatannya, meskipun jarang mengancam jiwa. Beban ekonomi tersebut

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 imunosupresi. 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

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-oesophagal*

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, Manusenis G. 2010. Textbook of diagnostic microbiology. 4th 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*. 5th 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.