

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Prevalensi karies gigi di Indonesia adalah usia 3 tahun (60%), usia 4 tahun (85%) dan usia 5 tahun (86,4%). Penyakit karies gigi dan penyakit periodontal merupakan permasalahan gigi dan mulut pada anak-anak. Penyakit periodontal terutama gingivitis merupakan penyakit terbanyak ke-2 di Indonesia dengan prevalensi mencapai 96,58%. Menurut Mathewson dan Primosch dalam Riyanti¹ menyebutkan bahwa prevalensi gingivitis meningkat dengan pertambahan usia yaitu 8% (anak usia 4-6 tahun), 28% (usia 6-15 tahun), 50% (usia 6-12 tahun), dan 75% (usia 5-14 tahun).¹

Berdasarkan dari hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menyatakan bahwa proporsi terbesar masalah gigi di Indonesia adalah gigi rusak/berlubang/sakit adalah sebesar 45,3% serta masalah kesehatan gigi pada gingiva (periodontal) sebesar 10,4%.² Proporsi masalah kesehatan gigi dan mulut untuk anak berusia diatas 3 tahun khususnya di daerah Bandung menunjukkan kasus gigi rusak/berlubang/sakit adalah sebesar 21,25% serta masalah kesehatan gigi pada gusi (periodontal) sebesar 20,38 %. Prevalensi karies pada anak usia 3-4 tahun sebesar 81,1%, usia 5-9 tahun sebesar 92,6%, dan usia 10-14 tahun sebesar 73,4%.³

Menurut *World Health Organization* menyatakan di seluruh dunia, 60-90% anak-anak sekolah memiliki gigi berlubang, sedangkan menurut data dari PDGI (Persatuan Dokter Gigi Indonesia) menyebutkan bahwa sedikitnya 89% penderita

karies adalah anak-anak.^{4,5} Berdasarkan *The Global Burden of Disease Study 2016* mengungkapkan masalah kesehatan gigi dan mulut khususnya karies gigi merupakan penyakit yang dialami hampir dari setengah populasi penduduk dunia adalah sebesar 3,58 milyar jiwa. Penyakit pada gingiva (periodontal) menjadi urutan ke-11 penyakit yang paling banyak terjadi di dunia.²

Berdasarkan data epidemiologi bahwa penyebab karies dan periodontal disebabkan oleh bakteri. Penyebab karies gigi dan penyakit periodontal disebabkan oleh akumulasi bakteri dalam jumlah yang besar yang terdapat sebagai biofilm oral. Biofilm adalah struktur kompleks yang terdiri dari kumpulan sel mikroorganisme khususnya bakteri yang melekat di suatu permukaan dan diselimuti oleh matriks polimer ekstraseluler yang dikeluarkan oleh bakteri.^{6,7}

Pembentukan biofilm diawali dengan terbentuknya pelikel pada permukaan email gigi. Pelikel merupakan lapisan molekul glikoprotein saliva, bebas bakteri yang terbentuk beberapa detik setelah gigi bersih berkontak dengan saliva.⁸ Pembentukan biofilm dapat dihambat dengan mengurangi perlekatan, proliferasi dan agregasi bakteri, dapat dengan cara mekanis, kimiawi, dan atau kombinasi keduanya.⁹

Penghambatan biofilm dengan menggunakan cara kimiawi dapat dijadikan tindakan tambahan yang diperlukan untuk mengontrol biofilm. Penumpukan biofilm terus menerus pada daerah atas margin gingiva, interproksimal, pit, dan *fissure* menyebabkan karies, sedangkan pada daerah bawah margin gingiva menyebabkan penyakit periodontal.⁹

Streptococcus sanguinis adalah bakteri pertama yang berkoloni pada permukaan gigi.⁸ *S. sanguinis* termasuk kelompok mitis dari *Streptococci*. Mikroorganisme ini

memiliki satu glukosiltransferase yang disebut GtfSs.¹⁰ Enzim GtfSs dikode oleh gen *glycosyltransferase p* (Gtfp). GtfSs terutama menghasilkan α -1,6 glukukan yang larut dalam air. Gen *gtfp* mengkodekan glukosiltransferase yang bertanggungjawab untuk menghasilkan glukukan. Glukukan yang diproduksi oleh *S. sanguinis* meningkatkan jumlah biofilm yang terbentuk jika tidak kultur bersama dengan bakteri lain.¹⁰

S. sanguinis adalah bakteri gram positif. Dinding sel bakteri Gram positif tersusun oleh makromolekul yang kompleks. Makromolekul dari dinding sel bakteri terdiri atas peptidoglikan (PG) menyerupai kantung yang mengelilingi membran sitoplasma dan terkandung glikopolimer lainnya seperti asam teikoik (TA) atau polisakarida (PSs) dan protein.¹¹

Peptidoglikan merupakan komponen utama dari dinding sel bakteri Gram positif.¹¹ Peptidoglikan terdiri dari rantai glikan yang terbentuk dari *n-acetylglucosamine* (GlcNac) dan *N-acetylmuramic acid* (MurNac) dengan berbagai macam asam amino yang melekat.^{11,12} Tahap awal di dalam sitoplasma yaitu pembentukan *N-acetylglucosamine-N-acetylmuramyl pentapeptide* yang dikatalisis oleh beberapa enzim *Mur* (*MurA* – *MurF*). Enzim *Muramidase A* mentransfer *enolpyruvate* dari *phosphoenolpyruvate* (PEP) ke 3-OH dari UDP-*N-acetylglucosamine* (UDP-GlcNac) untuk membentuk UDP-Glc-Nac-EP.¹²

Salah satu cara adalah dengan menghambat biosintesis peptidoglikan. Banyak enzim yang berkontribusi pada biosintesis peptidoglikan termasuk enzim *MurA*.^{13,14} Enzim *MurA* berperan penting dalam biosintesis peptidoglikan dari dinding sel bakteri sehingga dapat menjadi target yang menarik untuk pengembangan obat antibakteri.¹⁵

Salah satu cara yang lain dalam mengurangi pembentukan biofilm adalah dengan mengurangi transkripsi Gtfp yang berperan penting dalam menghasilkan glukon yang diproduksi oleh *S. sanguinis* dalam meningkatkan jumlah biofilm sehingga Gtfp dapat menjadi target yang menarik untuk pengembangan obat antibakteri.^{10,16}

Klorheksidin merupakan salah satu obat kumur yang dianggap sebagai *gold standard* dalam perawatan penyakit periodontal.¹⁷ Klorheksidin diketahui memiliki sifat bakteristatik dengan konsentrasi rendah yaitu 0,02-0,06% dan memiliki sifat bakterisid dengan konsentrasi tinggi ($\geq 0,12\%$).¹⁸ Marsh dan Martin¹⁹ menyatakan bahwa klorheksidin efektif terhadap biofilm *S. sanguinis* pada 10-50x kadar hambat minimal (KHM).¹⁹ Klorheksidin lebih efektif dalam membunuh (bakterisid) bakteri Gram positif dan lemah terhadap bakteri Gram negatif. Klorheksidin memberikan beberapa keuntungan tetapi penggunaan klorhesidin glukonat secara terus menerus dalam jangka panjang dinilai memiliki efek samping dan tingkat keamanan yang kurang, karena dapat menyebabkan pewarnaan gigi, pewarnaan lidah, pewarnaan restorasi berbahan komposit dan *glass ionomer*, sensasi terbakar, iritasi mukosa, dan gangguan perasa.¹⁸⁻²¹

Pemerintah Republik Indonesia dalam hal ini Departemen Kesehatan Republik Indonesia yaitu Undang-Undang no.381 tahun 2007 tentang Kebijakan Obat Tradisional. Undang-undang tersebut dibuat berdasarkan fakta bahwa obat dan biaya untuk memulihkan dan mempertahankan kesehatan masih relatif mahal. Saat ini mulai dikembangkan obat kumur dengan bahan dasar tanaman obat dengan tujuan mencari bahan alternatif efektif dalam mengendalikan bakteri penyebab biofilm yang tidak memiliki efek samping khususnya untuk anak-anak.²² Beberapa penelitian²³ mengatakan bahwa penggunaan sumber botanikal dapat digunakan

sebagai alternatif antimikroba yang dapat membantu menurunkan efek samping serta kombinasi penggunaan sumber botanikal digunakan sebagai terapi sinergi atau terapi untuk membantu dalam menunda perkembangan resistensi bakteri.²³

Salah satu tanaman obat yaitu tanaman kemangi (*Ocimum americanum*) berasal dari keluarga *Lamiaceae* (*Labiatae*). Keluarga *Lamiaceae* terdiri dari 236 marga dengan sebanyak 6.900–7.200 spesies. Genus *Ocimum* tersebar di berbagai benua Asia, Afrika Tengah, Afrika Selatan, serta Amerika. Genus *Ocimum* terdiri dari lebih dari 30 spesies yang tersebar di daerah tropis dan subtropis. Masyarakat Indonesia menggunakan tanaman kemangi ini untuk mengatasi kejang bayi, meningkatkan nafsu makan, obat sariawan, demam, dan mual.²⁴

Secara tradisional, rebusan dari tanaman kemangi digunakan untuk mengobati sakit perut, sakit gigi, batuk dan pencuci luka. Sari herbal kemangi selama ini banyak digunakan sebagai antioksidan, antibakteri atau antiseptik.²⁵ Menurut penelitian etbotani di wilayah tengah Burkina Faso menunjukkan bahwa tanaman ini sering digunakan untuk mengobati berbagai macam penyakit seperti malaria, demam, nyeri, stomatitis, asma, bronchitis, hidung tersumbat.²⁶

Minyak esensial *O. americanum* memiliki efek antibakteri terhadap *P. gingivalis* dan *P. intermedia* dengan konsentrasi hambat minimum 0.35 mg/ml sedangkan terhadap *F. nucleatum* 0.70 mg/ml. Konsentrasi bunuh minimum terhadap *P. gingivalis* dan *P. intermedia* adalah 0.70 mg/ml sedangkan terhadap *F. nucleatum* adalah 1.4 mg/ml.¹ Penelitian lain yang dilakukan terhadap *Streptococcus mutans* menunjukkan zona hambat sebesar 28 mm dengan konsentrasi hambat minimum 0,04 %v/v. Zona hambat terhadap Hal ini

menunjukkan bahwa *O. americanum* menunjukkan efek yang baik terhadap mikroorganisme di dalam rongga mulut. Hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa *O. americanum* memiliki efek antibakteri terhadap bakteri anaerob gram positif dan negatif di dalam rongga mulut.²⁷

Kandungan zat aktif yang terdapat dalam kemangi antara lain terpenoid (39%), fenol (15%), flavonoid (22%), *miscellaneous* (7,3%), *fatty acid* (4,9%), *lignans* dan *neolignans* (3,4%).²⁸ Didalam senyawa terpenoid *Ocimum americanum* terdapat kandungan antara lain geraniol (37,70%), neral (27,09%), dan limonene (10,6%).²⁹ Geraniol merupakan alcohol monoterpen asiklik dan telah disetujui oleh Administrasi Makanan dan Obat Amerika Serikat sebagai penyedap makanan dan sediannya hadir dalam bentuk murni sebagai cairan berminyak tidak berwarna.³⁰

Bhattamisra, dkk.³⁰ menyatakan bahwa geraniol menunjukkan aktivitas antimikroba yang baik dan efektif melawan bakteri *Pseudomonas*, *Staphylococcus* dan *Escherichia*.³⁰ Bordi dkk.³¹ menyatakan bahwa penggunaan minyak esensial *citronella* (*Cymbopogon nardus*) dapat digunakan untuk menghambat biofilm dan makanan.³¹ Henrique, dkk.³² menyatakan bahwa geraniol merupakan komponen utama dari minyak esensial *citronella* (*Cymbopogon nardus*) dan memiliki aktivitas antibakteri terhadap strain *S. aureus* ATCC 6538.³² Taweechaisupapong³³ menyatakan bahwa geraniol dapat menghambat pertumbuhan *Candida albicans* dan memiliki aktivitas antibiofilm.³³

O. americanum sebagai antibakteri dalam sediaan obat kumur sampai saat ini masih belum ada sehingga diharapkan *O. americanum* tersebut mampu membunuh ataupun menghambat pertumbuhan bakteri *S. sanguinis* penyebab biofilm gigi.

Penggunaan tanaman kemangi sebagai sediaan obat kumur merupakan salah satu usaha dalam mengeksplorasi manfaat kemangi.

Belum terdapat penelitian yang menggambarkan dan menganalisa komposisi antibakteri yang terkandung didalam *O. americanum* secara lebih mendalam melalui penelitian *molecular docking* dalam mengeksplorasi manfaat kemangi. Studi *in silico* merupakan pendekatan pada suatu kondisi atau keadaan nyata ke dalam simulasi komputer dengan menggunakan program tertentu dalam mendesain obat. Studi *docking* merupakan pembelajaran komputasi pada ligan atau obat yang akan berikatan dengan protein target.³⁴

Molecular docking membantu dalam memahami struktur biologi molekuler dan senyawa aktif bio-mekanisme serta berkontribusi terhadap penelitian obat yang berkelanjutan berdasarkan strukturnya. Metode komputasi (*in silico*) melalui *molecular docking* untuk memprediksi serta mempelajari mengenai interaksi antara obat dan reseptor. Orientasi pengikatan antara kandidat ligan dan target protein dapat ditentukan untuk mengidentifikasi kinerja dan afinitas ligan.²⁴ Langkah ini akan melengkapi *in vitro* dan *in vivo*, sehingga mempercepat proses penemuan obat.³⁴

Pada penelitian ini hasil diamati dari *binding affinity* dan panjang ikatan asam amino. Hasil yang didapat semakin negatif besar nilai yang didapat semakin besar kekuatan ikatan yang terbentuk antara senyawa dengan protein target dan semakin kecil jarak panjang ikatan asam amino semakin kuat ikatan tersebut. Keelektronegatifan tersebut dipengaruhi dari ikatan hidrogen yang terbentuk dimana ikatan hidrogen merupakan ikatan yang paling kuat dibanding ikatan yang lain.³⁵

Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian menggunakan *molecular docking* untuk mengetahui interaksi senyawa aktif geraniol daun kemangi (*O. americanum*) terhadap enzim *muramidase A* dan enzim *glycosyltransferase P S. sanguinis* melalui perangkat lunak dari komputer (*in silico*).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah yang dikemukakan, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat interaksi yang terbentuk antara senyawa geraniol *Ocimum americanum* terhadap enzim *muramidase A* pada *Streptococcus sanguinis* dengan metode *in silico*?
2. Apakah terdapat interaksi yang terbentuk antara senyawa geraniol *Ocimum americanum* terhadap *glycosyltransferase P Streptococcus sanguis* dengan metode *in silico* ?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian adalah:

1. Menganalisis interaksi antara senyawa geraniol *Ocimum americanum* terhadap enzim *muramidase A* pada *Streptococcus sanguinis* dengan metode *in silico*.
2. Menganalisis interaksi antara senyawa geraniol *Ocimum americanum* terhadap *glycosyltransferase P* pada *Streptococcus sanguinis* dengan metode *in silico*.

1.4 Kegunaan Penelitian

Penelitian diharapkan berguna dari aspek teoritis maupun praktis.

1.4.1 Aspek Teoritis

Aspek teoritis dari penelitian adalah :

1. Menambah ilmu pengetahuan dan memberikan data ilmiah bahwa dengan metode *in silico* dapat mengetahui interaksi senyawa geraniol yang terkandung dalam tanaman *Ocimum americanum* dengan target protein enzim *muramidase A* dan *glycosyltransferase P* yang bertujuan untuk menemukan senyawa aktif yang diharapkan dapat berperan dalam eksplorasi obat.
2. Penulisan penelitian ini diharapkan menjadi dasar ilmiah mengenai penggunaan metode *in silico* dalam menilai interaksi senyawa geraniol yang terkandung dalam kemangi dengan target enzim *muramidase A* dan *glycosyltransferase P* pada *Streptococcus Sanguinis*.

1.4.2 Aspek Praktis

Aspek praktis penelitian ini adalah hasil penelitian diharapkan dapat mengembangkan ilmu pengetahuan dan membantu praktisi dalam menemukan bahan alternatif yaitu *Ocimum americanum* sebagai bahan obat kumur rongga mulut dengan pertimbangan efek samping yang lebih rendah dan menunda perkembangan resistensi bakteri penyebab karies dan penyakit periodontal, serta menjadi acuan untuk penelitian lanjut dalam bidang kedokteran gigi.