

PERAN AGEN REMINERALISASI PADA LESI KARIES DINI

Yani Corvianindya Rahayu

Department of Oral Biology Faculty of Dentistry University of Jember

ABSTRACT

Remineralization is a natural repair process for caries lesions. It is now well-accepted that the primary modes of action of fluoride are enhancement of remineralization, inhibition of demineralization, and inhibition of plaque bacteria, with remineralization being the most important. This study is aimed to understanding the role of remineralization methods to alter mineral balance on management of non-invasive dental caries. Calcium and phosphate delivery can be enhanced to improve remineralization, especially in persons with reduced salivary function. There is a great need for improved and novel remineralization methods to alter the caries balance for the better, especially in individuals with a high cariogenic bacterial challenge. There was also influence of fluoride and carbonate on the remineralization process. Dentinal tubules were occluded by apatite crystallites is a feature also shared by transparent dentin beneath caries lesions and age-induced transparent dentin. It is based on unstabilized amorphous calcium phosphate (ACP), where a calcium salt and a phosphate salt are delivered intra-orally or delivered in a product with a low water activity. As the salts mix with saliva, they dissolve, releasing calcium and phosphate ions. The mixing of calcium ions with phosphate ions to produce an ion activity product for amorphous calcium phosphate that exceeds its solubility product results in the immediate precipitation of ACP or, in the presence of fluoride ions, amorphous calcium fluoride phosphate (ACFP). In the intra-oral environment, these phases (ACP and ACFP) are potentially very unstable and may rapidly transform into a more thermodynamically stable, crystalline phase (e.g., hydroxyapatite and fluorhydroxyapatite). However, before phase transformation, calcium and phosphate ions should be transiently bioavailable to promote enamel subsurface lesion remineralization.

Keywords : remineralization, mechanism of action, caries lesions

Korespondensi (Correspondence) : ryanicorvianindya@yahoo.com

Karies gigi merupakan suatu penyakit yang kompleks, karena multifaktor, infeksius dan bersifat kronis, yang diawali dengan adanya asam yang akan menghancurkan mineral-mineral gigi. Keparahan karies juga dipengaruhi oleh interaksi beberapa faktor, diantaranya tingkat pengetahuan, pola diet, pengobatan atau konsumsi obat-obatan, perawatan gigi, genetik, morfologi gigi, oral hygiene, fluoridasi dan pencegahan terhadap karies.¹

Lesi karies akan terjadi bila ada ketidakseimbangan antara faktor protektif dan faktor patologik, yang akan menimbulkan gangguan pada proses demineralisasi-remineralisasi. Pembentukan biofilm plak menjadi pemicu proliferasi bakteri kariogenik dengan memproduksi asam hasil fermentasi karbohidrat. Keadaan ini menyebabkan turunnya pH saliva, sehingga akan merusak struktur mineral gigi. pH yang rendah meningkatkan populasi flora patogen. Lesi awal tampak sebagai hasil dari hilangnya kalsium, fosfat, dan karbonat, membentuk lesi demineralisasi di subsurface yang sering disebut sebagai "white spots", terutama di daerah akumulasi plak. Tahap awal dari lesi dini dapat dicegah dengan menurunkan faktor patologik seperti plak biofilm, dan meningkatkan faktor protektif.^{2,3}

Perkembangan ilmu kedokteran gigi telah banyak membahas tentang manajemen lesi karies non kavitas atau non invasif melalui remineralisasi sebagai usaha untuk mencegah progresivitas karies dan meningkatkan estetika, fungsi dan kekuatan gigi. Remineralisasi didefinisikan sebagai

proses terdepositnya kembali ion-ion kalsium dan fosfat dari lingkungan ke dalam kristal enamel yang mengalami demineralisasi. Sistem remineralisasi berbasis kalsium-fosfat telah berkembang pesat dalam aplikasi klinik. Sistem ini meliputi crystalline dan amorphous calcium phosphate. Tehnologi dalam sistem ini telah banyak dikembangkan dalam penggunaan secara klinis, yaitu remineralizing system utilizing casein phosphopeptides untuk menstabilkan dan membawa ion-ion kalsium, fosfat dan fluoride. Penatalaksanaan dengan tehnik ini potensial dan efektif pada lesi karies dini karena meningkatkan remineralisasi dan mencegah demineralisasi enamel.^{4,5,6}

Telaah pustaka ini merupakan overview tentang peran remineralisasi pada jaringan gigi melalui variasi bahan-bahan yang digunakan dalam metode terbaru dan implikasi klinisnya.

Mekanisme Remineralisasi Alami

Proses remineralisasi dapat terjadi jika pH di netralkan dan terdapat ion Ca^{2+} dan PO_4^{3-} dalam jumlah yang cukup. Pelarutan apatit dapat menjadi netral dengan buffering, dengan kata lain Ca^{2+} dan PO_4^{3-} pada saliva dapat mencegah proses pelarutan tersebut. Ini dapat membangun kembali bagian-bagian kristal apatit yang larut. Selama erupsi gigi terdapat proses mineralisasi berlanjut yang disebabkan adanya ion kalsium dan fosfat dalam saliva. Pada mulanya apatit enamel terdiri atas ion karbonat dan magnesium namun mereka sangat mudah larut bahkan pada keadaan

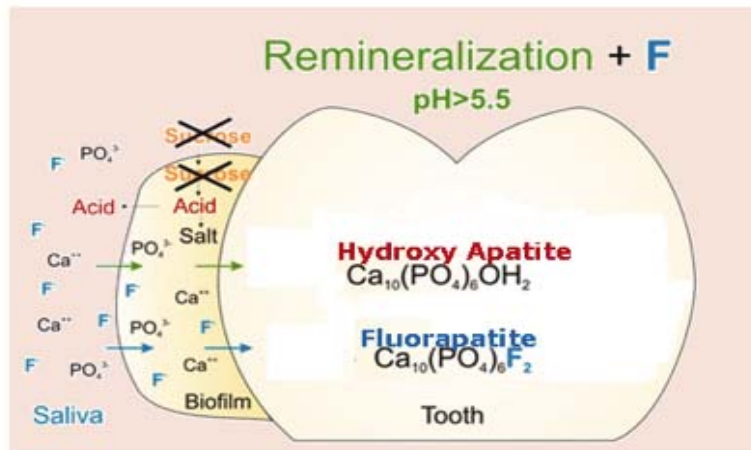
asam yang lemah. Sehingga terjadi pergantian, yakni hidrosil dan floride menggantikan karbonat dan magnesium yang telah larut, menjadikan email lebih matang dengan resistensi terhadap asam yang lebih besar. Tingkat kematangan atau resistensi asam dapat ditingkatkan dengan kehadiran flouride. Pada saat pH menurun, ion asam bereaksi dengan fosfat pada saliva dan plak (atau kalkulus), sampai pH kritis disosiasi HA tercapai pada 5,5. Penurunan pH lebih anjurt menghasilkan interaksi progresif antara ion asam dengan fosfat pada HA menghasilkan kelarutan permukaan kristal parsial atau penuh. Flouride yang tersimpan dilepaskan pada proses ini dan bereaksi dengan Ca^{2+} dan HPO_4^{2-} membentuk FA (Flouro Apatit). Jika pH turun sampai dibawah 4,5 yang merupakan pH kritis untuk kelarutan FA, maka FA akan larut. Jika ion asam dinetralkan dan Ca^{2+} dan HPO_4^{2-} dapat ditahan, maka remineralisasi dapat terjadi. ⁷

Konsep "Caries Balance"

Adanya hubungan sebab akibat terjadinya karies sering diidentifikasi sebagai faktor risiko karies. Beberapa faktor yang dianggap sebagai faktor risiko adalah pengalaman karies, penggunaan fluor, oral hygiene, jumlah bakteri, saliva dan pola makan. Insiden karies dapat dikurangi dengan melakukan penyingkiran plak secara mekanis dari permukaan gigi, namun banyak pasien tidak melakukannya secara efektif. Peningkatan oral hygiene dapat dilakukan dengan menggunakan alat pembersih interdental yang dikombinasi dengan pemeriksaan gigi secara teratur.

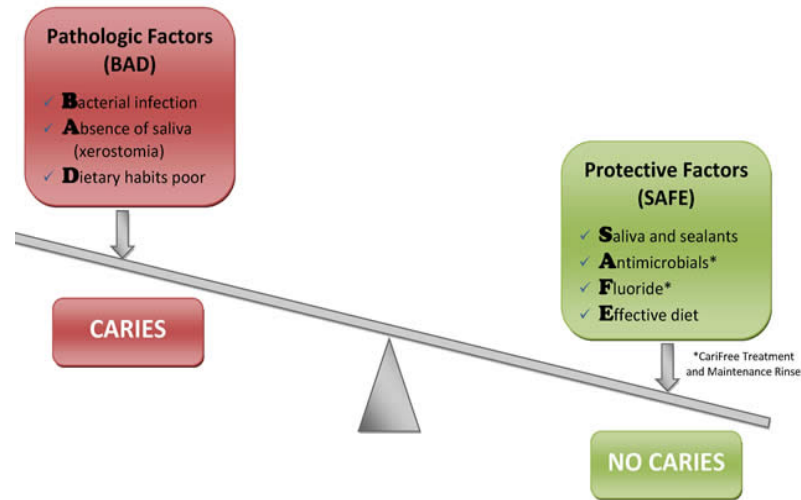
Berbagai macam konsep tentang mekanisme kerja fluor yang berkaitan dengan pengaruhnya pada gigi sebelum dan sesudah gigi erupsi. Pemberian fluor yang teratur baik secara sistemik maupun lokal merupakan hal yang penting diperhatikan dalam mengurangi terjadinya karies oleh karena dapat meningkatkan remineralisasi. Namun demikian, jumlah kandungan fluor dalam air minum dan makanan harus diperhitungkan pada waktu memperkirakan kebutuhan tambahan fluor, karena pemasukan fluor yang berlebihan dapat menyebabkan fluorosis.

Selain mempunyai efek bufer, saliva juga berguna untuk membersihkan sisa-sisa makanan di dalam mulut. Aliran saliva pada anak-anak meningkat sampai anak tersebut berusia 10 tahun, namun setelah dewasa hanya terjadi peningkatan sedikit. Pada individu yang berkurang fungsi salivanya, maka aktivitas karies akan meningkat secara signifikan. Pengaruh pola makan dalam proses karies biasanya lebih bersifat lokal daripada sistemik, terutama dalam hal frekuensi mengonsumsi makanan. Setiap kali seseorang mengonsumsi makanan dan minuman yang mengandung karbohidrat, maka beberapa bakteri penyebab karies di rongga mulut akan mulai memproduksi asam sehingga terjadi demineralisasi yang berlangsung selama 20-30 menit setelah makan. Di antara periode makan, saliva akan bekerja menetralsir asam dan membantu proses remineralisasi. Namun, apabila makanan dan minuman berkarbonat terlalu sering dikonsumsi, maka enamel gigi tidak akan mempunyai kesempatan untuk melakukan remineralisasi dengan sempurna sehingga terjadi karies. ^{8,9}



Gambar 1. Remineralisasi terjadi tanpa adanya sukrosa, akan memperbaiki struktur enamel dengan hydroxy apatite and fluorapatite ⁷

The Caries Balance



Gambar 2. Berdasarkan teori caries balance theory, karies tidak terjadi karena faktor tunggal, namun akibat interaksi kompleks antara faktor patologi dan faktor protektif. ¹⁰

Agen-agen Remineralisasi Fluoride

Mekanisme kerja fluoride pada remineralisasi efektif setelah gigi erupsi. Hal ini dibuktikan bahwa konsentrasi F dalam plak dan saliva secara simultan menghambat demineralisasi dan mempercepat remineralisasi, dengan meningkatkan pembentukan fluoroapatite, yang lebih resisten terhadap asam dibanding hidroksiapatit. Selain itu meningkatkan remineralisasi melalui ikatan ionik selama pembentukan pelikel plak, menghambat pertumbuhan mikroorganisme dan metabolismenya. Fluoride dapat bersifat bakteristatik maupun bakterisida, tergantung pada konsentrasinya.¹¹

Remineralisasi yang alami terjadi dengan adanya re-uptake ion kalsium dan fosfat of calcium and phosphate ions from saliva didukung dengan adanya fluoride. Bentuk yang paling banyak digunakan adalah stannous fluoride, sodium fluoride, and sodium monofluorophosphate. Pemakaian dalam bentuk pasta gigi, gel, foam (<5,000 ppm), obat kumur (233 ppm - 920 ppm), dan varnish (22,600 ppm). Aplikasi fluoride dapat digunakan dalam bentuk kombinasi dengan sodium, tin, titanium. Titanium fluoride (TiF) sebagai bahan kombinasi terbaru menunjukkan peningkatan uptake kalsium yang hilang selama demineralisasi.¹²

Casein Phosphopeptides (CPP)

Casein phosphopeptides adalah agen remineralisasi yang terbaru digunakan dalam preventive dentistry. Agen ini dapat digunakan sebagai CPP-ACP (casein phosphopeptides with amorphous calcium

phosphate) atau CPP-ACFP (casein phosphopeptides with amorphous calcium fluoride phosphate). CPP-ACP menunjukkan penurunan demineralisasi dan peningkatan remineralisasi pada permukaan lesi karies dini. Peran utama dari casein phosphopeptides adalah memodulasi bioavailability level calcium phosphate dengan memelihara supersaturasi ion P dan Ca untuk meningkatkan remineralisasi. ACP juga mengontrol presipitasi CPP dengan ion Ca dan P. Keuntungan CPP-ACFP adalah available terhadap ion Ca, P dan F pada proses remineralisasi karies enamel.¹³

CPP juga terdeteksi memiliki efek antibakterial dan sebagai buffer terhadap plak dan menghambat pertumbuhan serta perlekatan Streptococcus mutans dan Streptococcus sorbinus. Bila dikombinasikan dengan fluoride, CPP-ACP mempunyai efek lebih terhadap aktivitas karies. Penggunaan CPP-ACP bersamaan dengan fluoride pada pasta gigi terbuksi dapat mengurangi demineralisasi disekitar orthodontic brackets dan remineralisasi white spots.¹⁴

Sugar Substitutes

Xylitol merupakan gula pengganti yang banyak ditambahkan dalam permen karet. Sebuah gula alkohol yang nonfermentable beraksi sebagai carrier atau reservoir untuk calcium phosphates. Penambahan fluoride bersama xylitol disebutkan mempunyai efek yang menguntungkan, dengan asumsi kadar F > 0.8 ppm. Xylitol restrains remineralisasi bila konsentrasi fluoride rendah. Sorbitol merupakan gula pengganti yang lain yang juga digunakan sebagai pemanis buatan.

Kemampuan xylitol dan sorbitol dalam remineralisasi karies ini dikatakan hampir sebanding.¹⁵

Ozone

Ozone merupakan senyawa kimia yang terdiri dari 3 atom oksigen (O₃, triatomic oxygen). Ozone therapy terbukti efektif pada aplikasi dental, termasuk pada prosthodontics, endodontics, periodontics, surgical procedures, dan preventive dentistry. Banyak digunakan pada sterilisasi kavitas, root canals, periodontal pockets, and herpetic lesions. Ozone therapy juga menstimulasi remineralisasi karies ini dengan periode perawatan 6 sampai 8 minggu.¹⁶

Hydroxyapatite

Carbonate hydroxyapatite nanocrystals, memiliki ukuran, morfologi, komposisi kimia dan crystallinity yang sebanding dengan dentin, sehingga disebutkan dapat remineralisasi enamel. Konsentrasi 10% nanohydroxyapatite optimal untuk remineralisasi karies enamel ini. Hydroxyapatite digunakan dalam pastagigi dan pit-and-fissure sealants. Hydroxyapatite crystals secara efektif berpenetrasi ke dalam tubulus dentin dan mengobturasi, sehingga dapat menutup tubulus yang terbuka.¹⁷

Glass Ionomers

Glass ionomer melepaskan fluor dari bahan restorasi disekitar 1 mm daerah margin. Glass ionomer juga berinteraksi dengan bakteri untuk kemudian menghambat pembentukan asam. Resin-modified glass ionomers dilaporkan lebih resisten terhadap degradasi permukaan dibandingkan conventional glass ionomer.¹⁸

Pit-and-Fissure Sealants

Pit-and-fissure sealants merupakan material yang sering digunakan dalam preventive dentistry, karena mempunyai mechanical barrier melawan bakteri yang berkembang di daerah pits dan fissures. Bahan sealants bisa berbahan dasar resin maupun glass ionomer. Namun bahan resin tidak melepas fluoride, sehingga bahan GI lebih efektif terhadap pencegahan karies. Penambahan agen remineralisasi seperti fluorides dan CCP-ACP dapat meningkatkan remineralisasi. Fluoride yang lepas melalui hydrolysis difusi external and internal. ACP-yang terkandung dalam sealant mempunyai kapasitas remineralisasi yang lebih besar dalam remineralisasi permukaan lesi karies.¹⁹

DISKUSI

Berdasarkan teori "caries balance", karies tidak dihasilkan oleh faktor tunggal,

namun merupakan interaksi faktor patologi-faktor protektif. Karies dapat terjadi karena ketidakseimbangan salah satu faktor. Sebagai contoh individu yang sehat dapat mengidap xerostomia karena mengkonsumsi obat-obatan tertentu. Selain itu peran genetik juga penting dalam ketahanan tubuh seseorang atau susceptibility terhadap dental caries.²⁰ Karies gigi dapat menimbulkan masalah kesehatan yang lebih serius pada anak-anak maupun dewasa. Fluoride sangat diperlukan untuk seseorang yang mempunyai tingkat keparahan karies tinggi, tentunya dengan dosis yang tepat dan efektif penggunaannya. Kalsium dan fosfat dapat meningkatkan remineralisasi khususnya bagi individu dengan penurunan fungsi saliva maupun individu dengan tingkat karies tinggi (high cariogenic bacterial challenge). Penggunaan permen karet dapat merangsang sekresi saliva yang rendah dan potensial sebagai agen anti karies. Penambahan bahan remineralisasi dapat dilakukan pada permen karet misalnya fluoride dan CPP-ACP, yang dapat dimodifikasi dengan penambahan xylitol atau sorbitol. CPP-ACP efektif diaplikasikan pada lingkungan rongga mulut yang asam.²¹

Mekanisme kerja CPP-ACP berada didalam enamel subsurface lesion. CPP-ACP and CPP-ACFP mempunyai radius hidrodinamik 1.53 ± 0.04 nm and 2.12 ± 0.26 nm. Melalui ukuran dan electroneutrality nanocomplexes, bahan tersebut dapat menembus porositas enamel dan berdifusi ke dalam lesi subsurface. Hal ini dapat dideteksi dengan confocal laser microscopy and fluorescently labeled anti-CPP antibodies. Sekali masuk dalam lesi, CPP-ACP akan melepas ikatan ion kalsium-fosfat, yang kemudian akan didepositkan kedalam crystal voids. Pelepasan ion Ca-P secara termodinamik. CPP berikatan dengan kristal apatite dalam enamel subsurface lesion, sehingga berperan penting dalam regulasi pertumbuhan kristal anisotropic dan juga menghambat demineralisasi kristal apatite.²² Dewasa ini nanotechniques, nanoscopic tools, dan x-ray scanning tomography (XTM) telah digunakan untuk membuat profil 3-dimensi struktur dentin normal maupun karies ($1 \mu\text{m} \times 1 \mu\text{m} \times 1 \mu\text{m}$ cube). Demikian juga, synthetic carbonate-hydroxyapatite biomimetic (CHA) nanocrystals mulai banyak diteliti dalam proses in vitro untuk mendeteksi perubahan pada permukaan enamel. Penatalaksanaan demineralisasi enamel dengan CHA nanocrystals selama 10 menit menunjukkan adanya remineralisasi enamel yang konsisten, yaitu dengan terbentuknya carbonate-hydroxyapatite coating. Lapisan ini terjadi karena ikatan kimia dari synthetic CHA nanocrystals pada permukaan prisma hidroksiapatit enamel.²³



Gambar 3. Macam-macam agen remineralisasi

KESIMPULAN

Remineralisasi yang alami terjadi dengan adanya re-uptake ion kalsium dan fosfat of calcium and phosphate ions from saliva didukung dengan adanya fluoride. Casein phosphopeptides adalah agen remineralisasi yang terbaru digunakan dalam preventive dentistry. Agen ini dapat digunakan sebagai CPP-ACP (casein phosphopeptides with amorphous calcium phosphate) atau CPP-ACFP (casein phosphopeptides with amorphous calcium fluoride phosphate). CPP-ACP menunjukkan penurunan demineralisasi dan peningkatan remineralisasi pada permukaan lesi karies dini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Featherstone JD. Remineralization, the natural caries repair process—the need for new approaches. *Adv Dent Res* 2010;21:1-2.
2. Athena S. Papas, Mabi L. Singh. Remineralization Strategies : Dental caries' slow progression offers dental professionals an opportunity for early intervention. *Inside Dentistry*, Feb 2010 ; 6 (2).
3. Winn DM, Brunelle JA, Selwitz RH, et al. Coronal and root caries in the dentition of adults in the United States, 1988-1991. *J Dent Res* 1996; 75: 642-51.
4. Tung MS, Eichmiller FC. Amorphous calcium phosphates for tooth mineralization. *Compend Contin Educ Dent* 2004; 25(9 Suppl 1):S9-S13.
5. Reynolds EC, Cai F, Cochrane NJ, Shen P, Walker G, Morgan MV. Fluoride and casein phosphopeptide - amorphous calcium phosphate. *J Dent Res* 2004; 87:344-48.
6. Hara AT, Karlinsky RL, Zero DT. Dentine remineralisation by simulated saliva formulations with different Ca and P in contents. *Caries Res* 2008; 42: 51-6.
7. Cury JA, Tenuta LMA. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions?. *Braz. oral res.* June 2009; 23 (1).
8. Zero DT, Fontana M, Martínez-Mier EA, et al. The biology, prevention, diagnosis and treatment of dental caries. *J Am Dent Assoc* 2010. 140 (Suppl 1): 25S-34S.
9. Ten Cate JM, Featherstone JD. Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991; 2 (3): 283-96
10. Featherstone JD. Caries prevention and reversal based on the caries

- balance. *Pediatr Dent* 2006; 28 (2):128-32; discussion 192-198.
11. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Professionally applied topical fluoride: evidence-based clinical recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006; 137 (8): 1151-59.
 12. Exterkate RA, ten Cate JM. Effects of a new titanium fluoride derivative on enamel de- and remineralization. *Eur J Oral Sci* 2007; 115 (2): 143-47.
 13. Cross KJ, Laila Huq N, Palamara JE, et al. Physicochemical characterization of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplexes. *J Biol Chem* 2005; 280 (15): 15362-69.
 14. Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. *J Dent Res* 1997. 76 (9): 1587-95.
 15. Toshinari M. Remineralization promoting effect of chewing gum containing fluoride and xylitol. *Japanese J Pediatric Dent* 2005; 43 (1): 1-11.
 16. Huth KC, Paschos E, Brand K, Hickel R.. Effect of ozone on non-cavitated fissure carious lesions in permanent molars. A controlled prospective clinical study. *Am J Dent* 2005; 18 (4): 223-28.
 17. Huang SB, Gao SS, Yu HY. Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *Biomed Mater* 2009; 4 (3): 34104.
 18. Benelli EM, Serra MC, Rodrigues AL Jr, Cury JA. In situ anticariogenic potential of glass ionomer cement. *Caries Res* 1993. 27 (4): 280-84.
 19. Silva KG, Pedrini D, Delbem AC, et al. In situ evaluation of the remineralizing capacity of pit and fissure sealants containing amorphous calcium phosphate and/or fluoride. *Acta Odontol Scand* 2010. 68 (1): 11-18.
 20. Featherstone JD. The science and practice of caries prevention. *J Am Dent Assoc* 2000. 131 (7): 887-99.
 21. Featherstone JDB. Remineralization, the Natural Caries Repair Process: The Need for New Approaches. *Dental Res -ADR* 2009; 21 (1): 4-7
 22. Cochrane NJ, Cai F, Huq NL, Burrow MF, Reynolds EC. New Approaches to Enhanced Remineralization of Tooth Enamel. *J Dent Res* 2010. 89 (11): 1187-97
 23. Nakashima M, Reddi AH. The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering. *Nat Biotechnol* 2003; 21(9): 1025-32.