

**PERANAN ENZIM MATRIX METALLOPROTEINASE (MMP)
TERHADAP PERKEMBANGAN KEJADIAN KARIES**

LITERATURE REVIEW

*Diajukan kepada Universitas Hasanuddin untuk melengkapi salah satu syarat
untuk mencapai gelar sarjana kedokteran gigi*



DISUSUN OLEH:

ELISYAH SYAMSIR

J011191029

DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN GIGI ANAK

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER GIGI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

**PERANAN ENZIM MATRIX METALLOPROTEINASE (MMP)
TERHADAP PERKEMBANGAN KEJADIAN KARIES**

LITERATURE REVIEW

SKRIPSI

*Diajukan kepada Universitas Hasanuddin untuk melengkapi salah satu syarat
untuk mencapai gelar sarjana kedokteran gigi*

DISUSUN OLEH:

ELISYAH SYAMSIR

J011191029

DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN GIGI ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

LEMBAR PENGESAHAN

**Judul : Peranan Enzim Matrix Metalloproteinase (MMP) terhadap
Perkembangan Kejadian Karies**

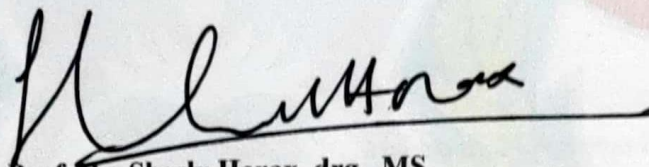
Oleh : Elisyah Syamsir / J011191029

Telah diperiksa dan Disahkan

Pada Tanggal 24 Agustus 2022

Oleh :

Pembimbing



Prof. Dr. Sherly Horax, drg., MS
NIP. 19580403 198603 2 002

Mengetahui,

† Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp.Pros(K)
NIP. 19631104 199401 1 001

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa yang tercantum dibawah ini:

Nama : Elisyah Syamsir

NIM : J011191029

Judul : Peranan Enzim Matrix Metalloproteinase (MMP) terhadap
Perkembangan Kejadian Karies

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul baru yang tidak
terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 24 Agustus 2022

Koordinator Perpustakaan FKG UNHAS



Amiruddin, S.Sos
NIP. 19661121 199201 1 003

PERNYATAAN

Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama : Elisyah Syamsir

NIM : J011191029

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul "Peranan Enzim Matrix Metalloproteinase (MMP) terhadap Perkembangan Kejadian Karies" adalah benar merupakan karya sendiri dan tidak melakukan tindakan plagiat dalam penyusunannya. Adapun kutipan yang ada dalam penyusunan karya ini telah saya cantumkan sumber kutipannya dalam skripsi. Saya bersedia melakukan proses yang semestinya sesuai dengan peraturan perundangan yang berlaku jika ternyata skripsi ini sebagian atau keseluruhannya merupakan plagiat dari karya orang lain. Demikian pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan seperlunya.

Makassar, 24 Agustus 2022



Elisyah Syamsir
Elisyah Syamsir

NIM J011191029

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur kehadirat Allah SWT, atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi berupa *literature review* yang berjudul “**Peranan Enzim Matrix Metalloproteinase (MMP) terhadap Perkembangan Kejadian Karies**” dapat penulis selesaikan. Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW, yang menjadi suri tauladan bagi kita sepanjang zaman.

Dalam penyelesaian penulisan skripsi ini, penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada dosen pembimbing penulis yaitu **Prof. Dr. Sherly Horax, drg., MS.** yang telah dengan segenap hati membimbing dan mendampingi penulis dalam melakukan penyusunan skripsi ini. Pada penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan pelajaran, bantuan, bimbingan, serta motivasi dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Dalam kesempatan ini, dengan segala kerendahan hati, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Kedua orang tua tercinta, yaitu Ayahanda **Samsir** dan Ibunda **Syariani** serta keluarga besar penulis yang senantiasa memberikan doa dan semangat, serta memberikan dukungan moril maupun materil selama penyusunan skripsi ini.
2. **Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp.Pros(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin dan Penasehat Akademik atas bantuan dan bimbingannya selama penulis mengikuti pendidikan di jenjang S1 atau pre-klinik
3. **Prof. Dr. Sherly Horax, drg., MS.** selaku dosen pembimbing skripsi yang telah meluangkan waktu untuk memberikan arahan, bimbingan, dan nasihat kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
4. **drg. Adam Malik Hamudeng, M.Med.Ed** selaku dosen penguji skripsi yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kritik dan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini.

5. **Seluruh Dosen, Staf Akademik, Staf Perpustakaan FKG Unhas, dan Staf Bagian Ilmu Kedokteran Gigi Anak** yang telah banyak membantu penulis
6. Kepada adik saya **Herul** yang selalu menghibur dan menyemangati penulis dalam proses penulisan skripsi ini
7. Teman seperjuangan saya yang menjadi tempat berkeluh kesah serta senantiasa menemani dan membantu penulis sejak memasuki dunia perkuliahan.
8. Kepada teman seperjuangan skripsi, **Rani Amalia Putri** yang senantiasa membantu dan memberi dorongan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Pihak-pihak lain yang membantu secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebutkan satu per satu

Akhir kata penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan skripsi ini, walaupun pada penyusunan skripsi berupa *literature review* ini masih terdapat banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna karena keterbatasan ilmu yang penulis miliki. Penulis juga mengharapkan agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis maupun para pembaca..

Wassalamualaikum warrahmatullahi wabarakaatuh.

Makassar, 24 Agustus 2022

Penulis

PERANAN ENZIM MATRIX METALLOPROTEINASE (MMP) TERHADAP PERKEMBANGAN KEJADIAN KARIES

Elisyah Syamsir¹, Sherly Horax²

¹Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin,

²Dosen Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Anak Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin

ABSTRAK

Latar Belakang: Karies gigi adalah penyakit ireversibel pada jaringan gigi yang mengalami dekalsifikasi, ditandai dengan demineralisasi dan penghancuran substansi organik gigi yang akhirnya menyebabkan kavitas. Pada karies gigi, degradasi matriks organik dentin diduga dilakukan oleh enzim bakteri proteolitik dan enzim turunan *host* seperti Matrix Metalloproteinase (MMP). MMP adalah sekelompok enzim yang bertanggung jawab atas pembelahan komponen yang membentuk matrix extracellular (ECM), yang dapat ditemukan pada dentin, jaringan pulpa dan odontoblas, dimana mereka memainkan peran penting dalam perkembangan gigi dan perkembangan karies. **Tujuan:** Penulisan kajian literatur ini bertujuan untuk mengetahui peranan enzim matrix metalloproteinase (MMP) terhadap perkembangan karies. **Metode:** Metode yang digunakan ialah metode dokumentasi dengan melakukan pencarian literatur berupa jurnal atau paper terkait dengan topik permasalahan dan dirumuskan dalam tabel sintesis. **Hasil:** Berdasarkan kajian literatur dan analisis jurnal yang telah dilakukan, enzim matrix metalloproteinase (MMP) berperan dalam perkembangan karies. Lingkungan asam yang dihasilkan oleh bakteri dapat mendukung aktivasi MMP. Sehingga memungkinkan MMP untuk membelah komponen matriks. **Kesimpulan:** MMP dapat berperan penting dalam proses perkembangan karies termasuk MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-13, dan MMP-20.

Kata Kunci: Matrix metalloproteinase, karies, matriks organik

THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES (MMP) ENZYMES IN CARIES PROGRESSION

Elisyah Syamsir¹, Sherly Horax²

¹Undergraduate Student of the Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

**²Lecture of the Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry,
Hasanuddin University**

ABSTRACT

Background: Dental caries is an irreversible disease of calcified tooth tissue, which is characterized by demineralization and destruction of the organic substance of the tooth which eventually causes cavities. In dental caries, degradation of the dentin organic matrix is thought to be carried out by bacterial proteolytic enzymes and host-derived enzymes such as Matrix Metalloproteinase (MMP). MMPs are a group of enzymes responsible for the cleavage of the components that make up the extracellular matrix (ECM), which can be found in dentin, pulp tissue and odontoblasts, where they play an important role in tooth development and caries development. **Objective:** The purpose of this literature review was to determine the role of matrix metalloproteinase (MMP) enzymes on caries development. **Method:** The method used is the documentation method by conducting a literature search in the form of journals or papers related to the topic of the problem and formulated in a synthesis table. **Results:** Based on literature review and journal analysis that has been carried out, matrix metalloproteinase (MMP) enzymes play a role in caries development. The acidic environment produced by bacteria can support MMP activation. This allows MMP to split matrix components. **Conclusion:** MMPs can play an important role in the caries development process including MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-13, and MMP-2.

Keywords: Matrix metalloproteinases, caries, organic matrix

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Studi Pustaka	3
1.4 Manfaat Studi Pustaka	3
1.4.1 Bagi Penulis	3
1.4.2 Bidang Ilmu Kedokteran Gigi	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	16
2.1 Karies.....	16
2.1.1 Pengertian Karies	16
2.1.2 Etiologi Karies.....	16
2.2 Matrix Metalloproteinase.....	17
2.2.1 Pengertian Matrix Metalloproteinase.....	17
2.2.2 Klasifikasi dan Fungsi Matrix Metalloproteinase	19
2.2.3 Ekspresi dari Matrix Metalloproteinase (MMP) pada Jaringan dan Sel....	22
2.2.4 Penghambat Aktivitas Matrix Metalloproteinase.....	23
2.2.5 Peran MMP dalam Perkembangan Gigi	24
2.2.6 Mekanisme Potensi Aktivasi MMP pada Proses Karies	26
BAB III METODE PENELITIAN	28
3.1 Jenis Penelitian	28
3.2 Sumber Data	28
3.3 Metode Pengumpulan Data.....	28

3.4	Prosedur Managemen Penulisan	29
BAB IV PEMBAHASAN.....		18
4.1	Analisis Sintesis Jurnal	32
4.2	Analisis Persamaan Jurnal	45
4.3	Analisis Perbedaan Jurnal	47
BAB III PENUTUP		44
5.1	Kesimpulan.....	44
5.2	Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA		49
LAMPIRAN		54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Struktur dasar matriks metalloproteinase.....	6
Gambar 2 Representatif fotomikrograf dari bagian molar manusia yang didemi- neralisasi diperoleh dengan zimografi in situ confocal.....	37

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Ekspresi dari matrix metalloproteinase (MMP) pada jaringan dan sel.....	10
Tabel 2 Sumber Database Jurnal.....	16
Tabel 3 Kriteria Pencarian.....	17

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan gigi dan mulut berperan dalam menentukan status kesehatan seseorang. Untuk menilai status kesehatan gigi dapat dilihat dari ada tidaknya penyakit gigi, termasuk karies. Karies merupakan masalah kesehatan masyarakat di dunia dan terus berdampak buruk terhadap kesehatan rongga mulut. Berdasarkan *The Global Burden of Disease Study 2016* masalah kesehatan gigi dan mulut terutama karies merupakan penyakit yang dialami hampir dari setengah populasi penduduk dunia (3,58 milyar jiwa). Menurut WHO 60-90% anak di seluruh dunia mengalami karies. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 melaporkan bahwa 10,4% anak di Indonesia yang berumur 1-4 tahun memiliki masalah kesehatan gigi dan mulut^{1,2}.

Karies gigi adalah penyakit ireversibel pada jaringan gigi yang mengalami dekalsifikasi, ditandai dengan demineralisasi dan penghancuran substansi organik gigi yang akhirnya menyebabkan kavitas. Selama fase demineralisasi, hidroksiapatit dilarutkan oleh asam dari produk akhir metabolisme karbohidrat makanan yang dihasilkan oleh bakteri rongga mulut. Asam organik bakteri dapat berdifusi ke dalam jaringan gigi yang terdekalifikasi ketika pH turun hingga di bawah 5,5, yang menyebabkan terjadi demineralisasi email, dentin atau sementum. Proses demineralisasi yang terjadi berkali-kali setiap hari biasanya diimbangi dengan potensi *buffer* saliva yang memungkinkan terjadinya remineralisasi. Namun, jika keseimbangan ini hilang, faktor patologis mendominasi, dan perkembangan karies terjadi^{3,4}.

Pada karies, degradasi matriks organik dentin diduga dilakukan oleh enzim bakteri proteolitik. Namun bakteri ini, ditemukan sangat sensitif terhadap pH karena tidak mampu menahan penurunan pH asam selama fase demineralisasi. Sehingga menunjukkan kontribusinya yang terbatas pada proses karies. Oleh

karena itu, peran enzim dari sel inang khususnya matrix metalloproteinase (MMP) dalam degradasi matriks dentin telah diperkenalkan^{3,5,6}.

MMP adalah sekelompok enzim yang bertanggung jawab atas pembelahan komponen yang membentuk matrix extracellular (ECM), yang terlibat dalam berbagai proses fisiologis dan patologis yang terjadi pada jaringan hidup.⁵ MMP dapat ditemukan pada dentin, jaringan pulpa dan odontoblas, dimana mereka memainkan peran penting dalam perkembangan gigi dan perkembangan karies^{6,8}. Peran yang mungkin dari MMP dalam perkembangan gigi adalah terlibat dalam interaksi epitel-mesenkim selama tahap awal odontogenesis dan kemungkinan besar memainkan peran dalam pergantian dan degradasi protein membran basal pada benih gigi embrionik selama morfogenesis dan sitodiferensiasi. Setelah matriks termineralisasi, MMP menjadi tertutup oleh kristal nano apatitik, membuatnya tidak bergerak dan tidak berfungsi di mana MMP dapat diaktifkan karena lingkungan asam yang diciptakan asam bakteri selama proses perkembangan karies. Aktivasi MMP diatur oleh *tissue inhibitors of metalloproteinase* (TIMP). Bila terjadi ketidakseimbangan antara aktivitas MMP dan TIMP, maka aktivitas MMP akan berperan penting dalam proses patofisiologi^{6,9}.

Berdasarkan penelusuran jurnal penelitian maupun publikasi, ditemukan beberapa analisis mengenai peran MMP dalam perkembangan karies yang diikuti demineralisasi asam oleh bakteri rongga mulut. Hal ini menarik perhatian penulis untuk mengetahui tentang “Peranan Enzim Matrix Metalloproteinase (MMP) terhadap Perkembangan Karies” melalui kajian literatur.

1.2 Rumusan Masalah

Dari uraian di atas, maka dapat dirumuskan masalah pada tulisan ini yaitu bagaimana peranan enzim matrix metalloproteinase (MMP) terhadap perkembangan karies.

1.3 Tujuan Studi Pustaka

Mengetahui peranan enzim matrix metalloproteinase (MMP) terhadap perkembangan karies.

1.4 Manfaat Studi Pustaka

1.4.1 Bagi Penulis

Penulisan ini diharapkan mampu memberikan informasi dan mengetahui peranan enzim matrix metalloproteinase (MMP) terhadap perkembangan karies

1.4.2 Bidang Ilmu Kedokteran Gigi

Diharapkan hasil penulisan ini dapat digunakan untuk pengembangan penelitian pada ilmu kedokteran gigi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Karies

2.1.1 Pengertian Karies

Karies gigi adalah penyakit ireversibel pada jaringan gigi yang mengalami dekalsifikasi, ditandai dengan demineralisasi dan penghancuran substansi organik gigi yang akhirnya menyebabkan kavitas. Selama fase demineralisasi, hidroksiapatit dilarutkan oleh asam dari produk akhir metabolisme karbohidrat makanan yang dihasilkan oleh bakteri rongga mulut. Asam organik bakteri dapat berdifusi ke dalam jaringan gigi yang terdekalsifikasi ketika pH turun hingga di bawah 5,5, yang menyebabkan terjadi demineralisasi email, dentin atau sementum. Proses dinamis demineralisasi yang terjadi berkali-kali setiap hari biasanya diimbangi dengan potensi buffer saliva yang memungkinkan terjadinya remineralisasi. Namun, jika keseimbangan ini hilang, faktor patologis mendominasi, dan perkembangan karies terjadi^{3,4}.

2.1.2 Etiologi Karies

Karies atau pembusukan gigi merupakan penyakit jaringan keras gigi dan memiliki etiologi yang multifaktorial. Ada empat faktor utama yang memegang peranan yaitu faktor *host* atau tuan rumah, agen atau mikroorganisme, substrat atau diet dan ditambah faktor waktu. Karies gigi terjadi apabila keempat faktor utama tersebut ada dan saling mendukung. Umumnya karies disebabkan oleh fermentasi karbohidrat sederhana seperti sukrosa oleh mikroorganisme rongga mulut terutama bakteri *streptococcus* dan *lactobacillus* yang kemudian berkembang menjadi kavitas diikuti oleh kerusakan pada jaringan pulpa serta penyebaran infeksi ke jaringan periapikal^{10,12}.

Pada dentin, demineralisasi diikuti dengan penghancuran matriks organik kolagen dentin, yang telah lama diduga disebabkan oleh bakteri proteolitik. Namun, bakteri ini tidak mendegradasi matriks dentin setelah terjadi demineralisasi karena tidak mampu mendegradasi kolagen dan bahkan kolagenase bakteri yang dimurnikan memiliki aktivitas yang rendah dalam lingkungan asam. Karena bukti bakteri untuk mendegradasi matriks organik dentin karies kurang, baru-baru ini perkembangan karies dentin dianggap dimediasi oleh MMP yang diturunkan oleh sel inang^{3,5,6}. Sehingga selama proses karies, pelarutan bagian mineral dentin menyebabkan ECM dipecah oleh enzim bakteri dan enzim turunan *host* seperti MMP yang ada di dalam dentin¹¹.

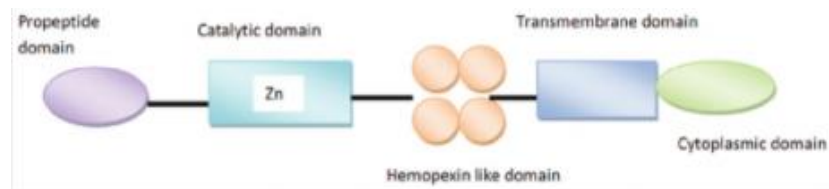
2.2 Matrix Metalloproteinase

2.2.1 Pengertian Matrix Metalloproteinase

MMP adalah sekelompok enzim yang bertanggung jawab atas komponen yang membentuk ECM, yang terlibat dalam berbagai proses fisiologis dan patologis yang terjadi pada jaringan hidup. Matrix metalloproteinase ini merupakan keluarga dari zinc-dependent endopeptidase dan aktivitasnya diatur oleh inhibitor spesifik yang dikenal sebagai *tissue inhibitors of metalloproteinase* (TIMP). Dua puluh lima anggota famili MMP telah dideskripsikan dan diklasifikasikan menjadi enam subfamili menurut fungsi dan strukturnya, yaitu kolagenase, gelatinase, stromelisin, Matrilisin, matrix metaloproteinase tipe membran (MT-MMP) dan MMP lainnya^{7,13,18}.

MMP memiliki 3 struktur domain umum, yaitu pro-peptida, domain katalitik, dan domain terminal mirip haemopexin. Semua MMP awalnya hadir dalam bentuk zimogen tidak aktif dengan domain pro-peptida. Domain pro-peptida ini mengandung 80-90 urutan asam amino yang mengandung residu sistein yang berinteraksi dengan seng dari domain katalitik melalui gugus tiol rantai sampingnya yang mencegah

pengikatan dan pembelahan substrat, sehingga menjaga domain propeptida dalam bentuk tidak aktif. Domain katalitik terdiri dari sekitar 170 urutan asam amino di dalamnya bersama dengan situs aktif yang diperlukan untuk aktivasi semua MMP. Struktur dasar domain katalitik mengandung dua ion seng, salah satunya hadir di situs aktif yang bertanggung jawab untuk aktivitas proteolitik MMP. Domain hemopexin melekat pada domain katalitik melalui jembatan yang disebut daerah engsel. Panjangnya berkisar dari 0 hingga 75 residu dan tidak memiliki struktur yang dapat ditentukan. Engsel terpanjang ditemukan di MMP 9. Domain hemopexin mengandung sekitar 210 asam amino dengan urutan yang sangat mirip dengan protein plasma, hemopexin. Domain ini membantu dalam mengikat substrat dan juga berinteraksi dengan inhibitor jaringan matriks metaloproteinase (TIMP's), inhibitor MMP . Domain hemopexin merupakan persyaratan mutlak untuk kolagenase untuk membelah kolagen interstisial heliks tiga, meskipun domain katalitik saja mempertahankan aktivitas proteolitik terhadap substrat lain^{8,24}.



Gambar 1 Struktur dasar matriks metalloproteinase

Sumber : Bali PK, Kalaivanan D, Divater V, Logarani. Matrix metalloproteinase : a double edge sword. Dent & Med Res. 2016 ; 4(1) : 4-6

2.2.2 Klasifikasi dan Fungsi Matrix Metalloproteinase

Saat ini telah diketahui 23 MMP manusia, penomorannya dimulai dari 1 dan diakhiri dengan 28 tetapi tidak termasuk angka 4, 5, 6, 18 dan 22 karena duplikasi nama MMP yang sama ditemukan oleh kelompok penelitian yang berbeda di waktu yang sama.^{15,19} Berdasarkan fungsi dan strukturnya, MMP dapat dibagi menjadi enam subkelompok, yaitu^{8,13,14}:

a. Kolagenase

Kerja spesifik kolagen adalah kemampuannya untuk membelah kolagen interstisial I, II, dan III pada tempat tertentu dan selain itu, ia juga memiliki kemampuan untuk mendegradasi ECM dan non-ECM lainnya. Contohnya termasuk MMP-1, MMP-8, dan MMP-13.

- 1) MMP-1 : mendegradasi kolagen I, II, III, VII, VIII, X dan gelatin, serta mengaktifkan pro-MMP-9
- 2) MMP-8 : mendegradasi kolagen (tipe I, II, dan III), aggregan dan mengaktifkan pro-MMP-9
- 3) MMP-13 : mengaktifkan pro-MMP-2 dan -9

b. Gelatinase

Gelatinase membantu mencerna kolagen dan gelatin yang terdenaturasi. Contohnya termasuk MMP-2 (gelatinase A) dan MMP 9 (gelatinase B)

- 1) MMP-2 : Kolagen (tipe I, II, III, IV, V, VII, X, dan XI), gelatin, elastin, fibronectin, vitronektin, laminin, entactin, tenascin, aggregan, versican, decorin, protein dasar mielin
- 2) MMP-9 : Mengaktifkan IL-8 dan menonaktifkan IL-1beta

c. Stromelisin

Selain mencerna ECM, stromelisin juga membantu mengaktifkan pro-MMP menjadi bentuk aktif.

- 1) MMP-3 : digunakan untuk remodeling jaringan dan mendegradasi kolagen tipe II, IV, IX, mendegradasi

proteoglikan, fibronectin, laminin, elastin, memecah MMP-1, 7, dan 9 serta mencegah dan menginduksi apoptosis.

- 2) MMP-10 : Mendegradasi fibronectin, laminin, kolagen IV, V, IX, X, elastin, mengaktifkan pro-MMP-9 dan pro-MMP-1
- 3) MMP-11 : Mendegradasi gelatin, fibronectin, kolagen tipe IV, dan laminin

d. Matrilisin

Matrilisin ditandai dengan tidak adanya domain hemopexin. Matrilysin 1 (MMP-7) dan matrilysin 2 (MMP-26) juga disebut endometase, memiliki kemampuan untuk mendegradasi fibronectin, fibrinogen, dan kolagen tipe IV.

- 1) MMP-7 : Pengembangan jaringan, penyembuhan, dan remodeling. Mendegradasi proteoglikan, fibronectin, elastin, kasein, gelatin tipe I, II, IV, dan V. Menginduksi atau mencegah apoptosis.
- 2) MMP-26 : Mendegradasi kolagen tipe IV, gelatin, fibronectin, vitronektin, dan mengaktifkan pro-MMP-9

e. Matrix Metalloproteinase Tipe Membran

Ada enam MMP tipe membran (MT-MMP): Empat adalah protein transmembran tipe I (MMP-14, MMP-15, MMP-16, dan MMP-24), dan dua adalah protein glycosylphosphatidylinositol (MMP-17 dan MMP-25). MMP tipe membran mampu mengaktifkan pro-MMP-2. Enzim ini juga dapat mencerna sejumlah molekul ECM, dan memiliki aktivitas kolagenolitik pada kolagen tipe I, II, dan III.

- 1) MMP-14 : Mendegradasi kolagen tipe I, II, III, gelatin, elastin, laminin, fibronectin, fibrin, dan mengaktifkan pro-MMP-2, dan -13

- 2) MMP-15 : Perkembangan telinga bagian dalam, serta mengaktifkan pro-MMP-2 dan -9
 - 3) MMP-16 : Mengaktifkan pro-MMP-14, mendegradasi gelatin, fibronectin, dan laminin
 - 4) MMP-17 : Mendegradasi kolagen tipe I, II, III, gelatin, elastin, laminin, fibronectin, fibrin, aktifkan proMMP-2 dan -13
 - 5) MMP-24 : Perkembangan dan Pertumbuhan saraf
 - 6) MMP-25 : sekresi IL-8, peradangan, dan apoptosis
- f. Matrix Metalloproteinase Lainnya

Banyak MMP yang tidak dapat diklasifikasikan dalam kelas yang berbeda dimasukkan ke dalam MMP lain.

- 1) MMP-12 : sangat penting untuk migrasi makrofag dan juga membantu mencerna protein selain elastin.
- 2) MMP-20 : untuk mineralisasi gigi, pencernaan amelogenin suatu protein email. Amelogenin imperfecta, kelainan genetik yang disebabkan oleh pembentukan email yang rusak, disebabkan oleh mutasi pada tempat pembelahan MMP-20.
- 3) MMP-19 : mengaktifkan pro-MMP-9, tapi tidak dapat mengaktifkan bentuk laten lainnya (MMP-1, -2, -3, -13 dan -14)
- 4) MMP-21 : berperan dalam perkembangan janin
- 5) MMP-23 : peran fisiologisnya tidak dipahami dengan baik
- 6) MMP-27 : berperan dalam siklus endometrium
- 7) MMP-28 : membantu dalam hemostasis jaringan dan perbaikan luka

2.2.3 Ekspresi dari Matrix Metalloproteinase (MMP) pada Jaringan dan Sel

Ekspresi beberapa anggota MMP terbatas pada jenis sel atau jaringan tertentu dalam kondisi fisiologis.²³

MMP	Jenis sel dan organ
MMP-1	Kulit, kondrosit, osteoblas, makrofag, hepatosit
MMP-2	Kulit, kondrosit, osteoblas, osteosit, monosit, makrofag alveolar, leukosit polimorfonuklear, kelenjar susu
MMP-3	Kulit, sel epitel, kelenjar susu
MMP-7	Sel-sel epitel kelenjar di kulit, parotis, hati, endometrium, kelenjar susu, prostat, pankreas, dan saluran udara di paru-paru
MMP-8	Terutama oleh neutrofil
MMP-9	Kulit, kondrosit, osteoblas, osteoklas, monosit, makrofag alveolar, leukosit
MMP-10	Kulit, sel epitel
MMP-11	Rahim, plasenta dan kelenjar susu
MMP-	Makrofag, plasenta
MMP-13	Kulit, osteoblas, osteosit
MMP-14	Kulit, osteoklas, osteoblas, tulang rawan artikular
MMP-15	Plasenta, otak, jantung
MMP-16	Paru-paru, ginjal, limpa, jantung, otot rangka, kondrosit, jaringan reproduksi (ovarium dan prostat), plasenta, usus
MMP-17	Otak, jaringan reproduksi (ovarium dan testis), usus besar, leukosit
MMP-19	Kulit, otot rangka, hati, paru-paru, ginjal, timus, limpa, otak, jantung, jaringan reproduksi (ovarium, testis, prostat), kelenjar susu, plasenta, usus besar, usus halus, pankreas, leukosit
MMP-20	Jaringan gigi
MMP-21	Janin: otak, ginjal, hati Dewasa: ovarium, ginjal, hati, paru-paru, plasenta, otak, leukosit darah tepi
MMP-23	Jaringan reproduksi (ovarium, testis, prostat)
MMP-24	Otak, ginjal, paru-paru, pankreas
MMP-25	Otot rangka, paru-paru, limpa, testis, ginjal
MMP-26	Ginjal, rahim, plasenta
MMP-27	Tulang, ginjal, jantung
MMP-28	otak, jantung paru-paru, ginjal, testis, plasenta, usus besar, usus, pankreas

Tabel 1 Ekspresi dari matrix metalloproteinase (MMP) pada jaringan dan sel

Sumber : Raivisto T, Heikkinen A, Kovanen L, Roukonen H, Kettunen K, Tervahartiala T, et al. Snp analysis of caries and initial caries in finnish adolescents. *Int J of Dent.* 2018 ; 8 (1) : 3

MMP-8, MMP-2, MMP-9, MMP-3, MMP-14 dan MMP-20 adalah MMP utama yang telah diidentifikasi ada pada pulpa, odontoblas dan di dentin, sepanjang persimpangan email-dentin, dan di pre-dentin. Peningkatan kehadiran MMP di sepanjang dentin-enamel junction dapat berkontribusi pada pelebaran karies di sepanjang persimpangan tersebut. MMP-13 juga telah ditemukan terdapat pada dentin radikular, yang diekspresikan secara berbeda seiring dengan perkembangan karies, tetapi tidak ditemukan pada dentin koronal.. Ada berbagai kemungkinan sumber MMP seperti MMP-8 dan MMP-9, pada lesi karies juga dilepaskan ke dalam saliva oleh kelenjar saliva, ke dalam cairan sulkus oleh sel-sel di celah gingiva dan ke dalam cairan dentin oleh sel odontoblas pulpa^{5,6}.

2.2.4 Penghambat Aktivitas Matrix Metalloproteinase

TIMP adalah inhibitor fisiologis endogen utama terhadap MMP. Terdapat empat TIMP yang dikenali (TIMP-1 hingga TIMP-4), dan semuanya adalah protein yang disekresikan yang membentuk kompleks dengan MMP, menghambat bentuk aktif semua MMP. TIMP-1, TIMP-2, dan TIMP-4 ditemukan pada permukaan sel dalam hubungan yang erat dengan protein yang terikat membran. Sebaliknya, TIMP-3 dilokalisasi ke matriks ekstraseluler (ECM) melalui interaksi dengan heparan sulfat dan proteoglikan sulfat lainnya.. Aktivitas keseluruhan MMP berkorelasi dengan keseimbangan antara tingkat enzim yang diaktifkan dan TIMP bebas. Mempertahankan keseimbangan ini sangat penting, dan setiap gangguan menghasilkan proteolisis. Oleh karena itu, TIMP melawan

MMP, menghambat aktivitas MMP dan dengan demikian membatasi remodeling dan kerusakan ECM^{11,16}.

Ekspresi MMP dan TIMP oleh odontoblas dan jaringan pulpa menunjukkan bahwa mereka berpartisipasi dalam matriks dentin sebelum mineralisasi. TIMP-1 dapat ditemukan dalam saliva pada kelenjar parotis dan submandibular serta cairan sulkus gingiva. Meskipun TIMP-1 hadir hanya pada tingkat rendah, namun memiliki efek pengaturan aktivitas MMP pada lesi karies, terutama karena TIMP-1 saliva telah terbukti mempertahankan stabilitas pada pH rendah¹¹.

Mekanisme lain yang mungkin dilakukan oleh inhibitor sintetik adalah melalui interaksi dengan fragmen propeptida dari MMP, dan beberapa inhibitor MMP dapat bertindak dengan melapisi substrat dan dengan demikian mencegah akses dan aktivitas MMP. TIMP terbagi menjadi^{8,16,17}:

- a. TIMP 1 : inhibitor kuat dari banyak MMP kecuali untuk beberapa jenis (MT)-MMP, termasuk MMP-14, -15, -16, -19, dan -24. Berasosiasi dengan pro-MMP-9 serta menghambat angiogenesis dan eritroid.
- b. TIMP 2 : Menghambat semua anggota keluarga MMP yang dikenal. Berhubungan dengan MT1-MMP dan MMP-2 di permukaan sel dan mengatur aktivasi MMP-2
- c. TIMP 3 : Penghambatan semua anggota keluarga MMP yang diketahui dan berasosiasi dengan pro-MMP-9
- d. TIMP 4 Penghambatan semua anggota keluarga MMP yang diketahui. Namun ekspresi TIMP ini masih terbatas

2.2.5 Peran MMP dalam Perkembangan Gigi

Beberapa peneliti menunjukkan bahwa MMP memiliki peran potensial dalam perkembangan normal dan remodeling jaringan mulut. Proses pembentukan gigi meliputi interaksi epitel-mesenkim, pembentukan ameloblas dan odontoblas yang diikuti dengan

pembentukan akar dimana MMP diperkirakan memainkan peran utama dalam penyelesaiannya yang terdapat pada kompartemen jaringan keras dan lunak *dentin-pulp complex*. MMP bertanggung jawab untuk interaksi epitel-mesenkim. Interaksi ini menentukan kejadian morfogenetik awal dalam perkembangan gigi serta proses selanjutnya yang menimbulkan diferensiasi odontoblas dan ameloblas. Peran yang mungkin dari MMP adalah terlibat dalam interaksi epitel-mesenkim selama tahap awal odontogenesis dan kemungkinan besar memainkan peran dalam pergantian dan degradasi protein membran basal pada benih gigi embrionik selama morfogenesis dan sitodiferensiasi. Selama perkembangan awal gigi, sel-sel mesenkim gigi diamati mengekspresikan setidaknya MMP-1, 2, 3, 9, 14, dan 20 serta TIMP-1, 2, dan 3. Peran lain yang mungkin dari MMP adalah membantu dalam permulaan mineralisasi pada benih gigi yang sedang berkembang. Tidak adanya aktivitas MMP mencegah degradasi proteoglikan di predentin dekat bagian depan mineralisasi yang merupakan langkah penting sebelum pengendapan mineral^{8,21}.

MMP-2 merupakan MMP yang dominan pada dentin yang sehat, terbukti meningkat secara bertahap dari permulaan dentinogenesis hingga mencapai ekspresi maksimal pada hari ke 6-7 pascakelahiran. MMP-2 dianggap memainkan peran kunci dalam degradasi membran basement yang memungkinkan kontak langsung epitel-mesenkim, prasyarat untuk sitodiferensiasi terminal odontoblas dan ameloblas. Pada tahap dentinogenesis yang lebih lanjut, MMP-2 dan MMP-9 terbukti terletak di dekat dentino-enamel junction, dan aktivitas gelatinase yang kuat dideteksi dengan zimografi in situ di sepanjang dentinogenesis. MMP-2 terbukti bekerja sama dengan MMP-20 dalam pemrosesan komponen ECM gigi. MMP-2 diisolasi di matriks dentin termineralisasi dan diidentifikasi secara zimografi dalam dentin demineralisasi menunjukkan perannya dalam degradasi ECM dentin selama proses karies. Kadar MMP-2 yang tinggi diamati pada odontoblas yang

dilokalisasi bersama dengan TIMP-2 yang diamati di dentin dalam dan di persimpangan dentino-enamel . MMP-9 dengan TIMP-1, juga terlihat dari lapisan dentin dalam hingga superfisial. Setelah perkembangan, matriks dentin termineralisasi, menyebabkan kolagen dentin menjadi sangat kaku. Semua protein nonkolagen yang terikat pada kolagen, termasuk MMP, juga menjadi tertutup oleh kristal nano apatitik yang membuatnya tidak bergerak dan tidak berfungsi di mana MMP dapat terpapar kembali dan berpotensi diaktifkan selama proses karies dentin. Lingkungan asam yang diciptakan oleh asam bakteri dapat memfasilitasi aktivasi MMP. pH rendah menyebabkan pembelahan prodomain dan dengan demikian memfasilitasi aktivitas fungsional MMP^{3,21}.

2.2.6 Mekanisme Potensi Aktivasi MMP pada Proses Karies

MMP disekresikan ke ECM sebagai proenzim tidak aktif dan kemudian memerlukan aktivasi agar dapat mendegradasi komponen matriks²⁰. Selama proses karies, lingkungan asam yang diciptakan oleh pelepasan asam bakteri dapat mendukung aktivasi MMP. pH rendah menyebabkan perubahan domain propeptida dari enzim yang mengaktifkan sistein, yang merupakan langkah penting dalam proses aktivasi. Namun, meskipun MMP yang diaktifkan stabil pada pH asam, mereka hanya dapat berfungsi pada pH netral. Netralisasi asam dapat dicapai dengan mekanisme *buffer* dentin melalui sistem *buffer* saliva, sehingga memungkinkan MMP yang diaktifkan pH untuk membelah komponen matriks. Selain itu, protein terfosforilasi yang dilepaskan oleh asam bakteri dapat berinteraksi dengan MMP yang dihambat TIMP dalam lesi karies dan mengaktifkannya kembali, sehingga meningkatkan proses degradasi. Keluarga enzim lainnya, cysteine cathepsin, telah diidentifikasi pada dentin dan pada saliva pasien dengan kondisi penyakit periodontal dan juga telah dilaporkan pada karies dentin manusia dan disarankan bahwa enzim ini, ketika aktif, dapat mengaktifkan MMP laten^{20,21,22}.

MMP yang berpotensi menjadi proteolitik aktif selama proses karies termasuk kolagenase (MMP-1, MMP-8), gelatinase (MMP-2, MMP-9, yang juga memiliki aktivitas telopeptidase, stromelysin (MMP3), dan enamelysin (MMP-20). Dentin karies dilaporkan mengandung bentuk MMP-2, -9, -8, dan -3 yang laten dan aktif. Sebagai kolagenase sejati, MMP-8 paling efektif dalam menghidrolisis fibril kolagen tipe I, sedangkan MMP-9 adalah enzim gelatinolitik utama yang terdeteksi pada lesi karies^{3,23}.