

Literature Reviews

Kadar leptin saliva dan kejadian karies gigi anak obesitas (Salivary leptin levels and caries incidence in obese children)

Elfrida Atzmaryanni dan Mochamad Fahlevi Rizal

Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Anak
Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia
Jakarta – Indonesia

ABSTRACT

Background: Children with obesity have a lower incidence of caries. Salivary leptin levels of obese children is higher than normal children. Leptin is protein hormone, contained in saliva. Salivary proteins maintain the balance of the ecosystem in the mouth. **Purpose:** The article was aimed to study the correlation of salivary leptin levels with caries incidence in obese children. **Review:** Mouth is reflection of the health status and so many changes occur as a weight gain. Child with obesity has a low incidence of caries than normal. This condition is associated with changes in oral cavity, especially the increase in salivary leptin. Caries is a disease of hard tissues cause by the activity of microorganisms, especially *Streptococcus mutans*. Salivary proteins maintain the balance of the ecosystem in the mouth. Leptin is a protein saliva, produced predominantly in adipose tissue and conduct active transport to saliva. Salivary leptin works in two ways: as an antimicrobial which prevents the attachment of bacteria on tooth surface or by inducing cytokine that affect the immune system in oral cavity. **Conclusion:** Salivary leptin is higher in obese children than in normal children. The low incidence of caries on obesity is associated with salivary leptin. Alteration in salivary composition and flow rate also decreased caries in obesity.

Key words: Obesity, salivary leptin, dental caries, children

ABSTRAK

Latar belakang: Anak yang mengalami obesitas memiliki insiden karies yang rendah. Kadar leptin saliva anak obesitas lebih tinggi dari anak normal. Leptin merupakan salah satu protein hormon yang terdapat di saliva. Protein saliva berfungsi untuk menjaga keseimbangan ekosistem di mulut. **Tujuan:** Artikel ini bertujuan mempelajari hubungan antara kadar leptin di dalam saliva dengan kejadian karies anak obesitas. **Tinjauan pustaka:** Rongga mulut merupakan cerminan dari status kesehatan dan banyak perubahan yang terjadi seiring peningkatan berat badan seseorang. Anak Obesitas memiliki insiden karies yang rendah jika dibandingkan anak normal. Kondisi ini berhubungan dengan perubahan keadaan rongga mulut terutama peningkatan kadar Leptin di saliva. Karies adalah penyakit jaringan keras yang disebabkan oleh aktivitas dari mikroorganisme, terutama *Streptococcus mutans*. Protein di saliva berfungsi menjaga ekosistem rongga mulut. Leptin merupakan protein saliva, leptin terutama di sintesis pada sel adiposa dan melakukan transport aktif sehingga dapat ditemukan di saliva. Leptin di saliva bekerja dengan dua cara yaitu sebagai antimikroba yang mencegah perlekatan bakteri di permukaan gigi atau dengan cara menginduksi sitokin yang mempengaruhi sistem imun dalam rongga mulut. **Simpulan:** Kadar leptin dalam saliva anak obesitas lebih tinggi dibanding anak normal. Rendahnya insiden karies anak obesitas berhubungan dengan kadar leptin di dalam saliva anak obesitas yang lebih tinggi dibandingkan anak normal. Perubahan komposisi saliva dan laju alir saliva pada anak obesitas juga menyebabkan rendahnya insiden karies dibandingkan dengan anak normal.

Kata kunci: Obesitas, leptin saliva, karies gigi, anak

Korespondensi (correspondence): Elfrida Atzmaryanni, Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Anak, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia. Jl. Salemba Raya 4 Jakarta Pusat, Indonesia. E-mail: frida_atz@yahoo.com

PENDAHULUAN

Leptin (ob), merupakan polipeptida dari sebuah gen obese, dengan berat molekul 16 kDa. Leptin berasal dari bahasa Yunani *Leptos* yang berarti kurus.^{1,2} Leptin terletak pada kromosom no 7 manusia.² Leptin disintesis terutama oleh sel adiposa yang berfungsi sebagai regulasi berat badan, sistem hematopoetik dan remodelling tulang.¹⁻³ Reseptor utama leptin berada di hipotalamus, dan berfungsi untuk menghambat asupan makanan serta meningkatkan penggunaan energi.^{1,3}

Kadar leptin dipengaruhi oleh jumlah lemak di dalam tubuh manusia, sehingga kadar leptin akan meningkat seiring kenaikan berat badan.⁴⁻⁶ Rongga mulut merupakan cerminan dari status kesehatan dan banyak perubahan yang terjadi di rongga mulut seiring peningkatan berat badan seseorang.^{4,6,7} Hal ini dikarenakan rongga mulut memegang peranan utama dalam transmisi mikroorganisme dan reinfeksi penyakit pada tubuh.^{7,8}

Leptin merupakan salah satu protein hormon yang terdapat di saliva.⁶ Saliva adalah cairan yang mengelilingi seluruh jaringan lunak dan keras di dalam rongga mulut dan dapat berperan mengurangi jumlah mikroorganisme.^{9,10} Pada umumnya, terjadi perubahan komposisi dan jumlah saliva pada seseorang yang mengalami peningkatan berat badan.¹¹

Karies adalah penyakit jaringan keras yang disebabkan oleh aktivitas dari mikroorganisme, terutama *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) dan merupakan salah satu masalah yang sering terjadi di rongga mulut.^{11,12} Aktivitas dari mikroorganisme ini sangat dipengaruhi oleh keadaan rongga mulut seperti diet, keadaan saliva dan giginya.¹²

Anak yang mengalami obesitas, terlihat indeks karies yang rendah dibandingkan dengan anak yang normal.^{11,13,14} Hal ini terjadi seiring dengan peningkatan kadar leptin di saliva.¹¹ Leptin sebagai salah satu protein hormon dapat mempengaruhi kolonisasi bakteri rongga mulut yang menyebabkan terjadinya karies.¹³ Leptin di saliva dapat menginduksi sitokin yang dapat mencegah terjadinya proses karies di rongga mulut.¹⁴ Dalam makalah ini mempelajari hubungan antara kadar leptin saliva dengan kejadian karies pada anak atau anak yang mengalami obesitas.

Leptin di rongga mulut

Leptin merupakan *nonglycosylated peptide* yang dihasilkan oleh gen obese dan bekerja di reseptor neural pada susunan saraf pusat, yaitu di hipotalamus.^{1,15} Leptin memegang peranan penting sebagai energi untuk homeostatis dan disintesis terutama oleh sel adiposa dan dalam kuantitas kecil dapat pula disekresi oleh plasenta, T sel, osteoblas, otot skeletal, otak, kelenjar pituitari dan *gastric epithelium* yang berfungsi sebagai regulasi berat badan, keseimbangan energi dan osteogenesis.^{3,15} Modulasi fungsi fisiologis lainnya seperti regulasi neuroendokrin, reproduksi untuk mengatur ovarium, termogenesis, metabolisme lipid, sistem hematopoetik.^{1,3} Produksi leptin distimulai oleh glukokortikoid dan regulasinya dipengaruhi oleh hormon insulin.¹⁵

Kadar leptin pada manusia sangat dipengaruhi oleh berat badan, jumlah lemak dalam tubuh, jenis kelamin, masa pubertal dan testosterone.⁴ Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa orang yang mempunyai berat badan berlebih biasanya mempunyai kadar leptin yang meningkat.¹¹ Hal ini disebabkan oleh resistensi leptin di dalam lemak tubuh.⁴ Produksi leptin pada orang obesitas lebih banyak 2 kali lipat per gram, karena sel lemak pada obesitas membesar 2-4 kali daripada orang normal.⁵

Kadar leptin dapat dipengaruhi oleh kebiasaan atau jadwal makan, di mana kadar leptin akan naik ketika kita makan yang diikuti dengan meningkatnya kadar insulin,⁴ sedangkan kadar leptin di serum akan menurun ketika menjelang sore hari setelah 6 jam mengkonsumsi makanan dan ketika mengkonsumsi makanan terus menerus maka kadar leptin dapat meningkat sebesar 40%.^{4,16}

Leptin selain ditemukan pada serum dan plasma, bisa juga didapatkan di rongga mulut.¹⁵ Cairan di rongga mulut yang biasa digunakan untuk mengetahui kadar leptin yaitu saliva dan cairan krevikular gingiva atau *gingival crevicular fluid* (GCF).^{1,15,17} Akhir-akhir ini penggunaan saliva untuk menegakkan diagnosis semakin berkembang, hal ini bisa terjadi karena sampel saliva relatif mudah untuk didapatkan pada manusia di setiap tingkatan usia dan cara penyimpanannya yang mudah.^{1,18}

Protein hormon/polipeptida biasanya tidak dapat terdeteksi di saliva kecuali disekresi pada kelenjar saliva.¹⁷ Leptin ternyata bisa ditemukan dan dipisahkan dari komposisi saliva lainnya, sehingga ditemukan di saliva.¹ Hal ini disebabkan adanya transpor aktif dan peredaran darah ke kelenjar saliva. Tetapi masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai bagaimana leptin melakukan transpor aktif dari hipotalamus ke kelenjar saliva.^{17,19}

Kadar leptin pada saliva normal $6.19 \pm 2.10 \mu\text{g/l}$, sementara pada penelitian sebelumnya terlihat perbedaan kadar leptin pada pria $5.93 \pm 1.94 \mu\text{g/l}$ dan pada wanita $6.47 \pm 2.29 \mu\text{g/l}$.¹⁸ Sama seperti kadar leptin pada tubuh manusia, kadar leptin pada saliva juga dipengaruhi oleh berbagai faktor. Faktor yang mempengaruhi bisa dari luar ataupun dari dalam. Faktor dari luar seperti metode dan waktu pengambilan saliva.^{9,17,18} Faktor dari dalam terutama karena irama tubuh dari setiap orang berbeda. Irama tubuh meliputi kebiasaan makan dan hormon.¹⁵ Bila saliva terstimulasi dengan asam sitrat akan menurunkan konsentrasi leptin walaupun volume saliva meningkat.²

Selain terdapat di saliva, ternyata leptin dapat ditemukan juga di *GCF*. *Gingival cervical fluid* merupakan cairan yang keluar diantara permukaan gigi dan jaringan epitel, merupakan cairan kompleks mencakup serum, cairan interstitial, produk bakteri, mediator inflamasi dan enzim.^{1,2} Leptin dapat ditemukan pada *GCF* walaupun tidak ada sel adiposa di gingiva yang hal ini mungkin disebabkan oleh transpor aktif leptin ke gingiva melalui pembuluh darah.^{1,10,11,17}

Obesitas

Obesitas merupakan suatu penyakit multifaktorial yang diduga disebabkan oleh karena interaksi antara faktor

genetik dan faktor lingkungan, antara lain aktifitas, gaya hidup, sosial ekonomi dan nutrisi.²⁰ Leptin adalah salah satu indikator biologis yang dapat digunakan untuk mengukur tingkat obesitas. Individu dengan jaringan lemak yang berukuran besar akan mengandung lebih banyak leptin dibandingkan dengan jaringan lemak yang lebih kecil.^{21,22} Terjadi perbedaan bermakna pada penelitian mengenai kadar leptin pada anak normal dan obesitas.^{23,24}

Prevalensi obesitas semakin meningkat dari tahun ke tahun, baik itu di negara maju maupun negara berkembang.²⁰ Perubahan pola makan dan gaya hidup selain berakibat ke obesitas, juga berakibat ke dalam keadaan rongga mulut. Hal ini dikarenakan rongga mulut memegang peranan utama dalam transmisi mikroorganisme dan reinfeksi penyakit pada tubuh.^{7,8}

Karies

Karies merupakan kerusakan gigi yang progresif dari email dan dentin yang dimulai saat mikroorganisme pada permukaan gigi.^{12,24} Karies dimulai ketika saliva dan karbohidrat menutupi permukaan gigi dan membentuk asam organik yang mengganggu mineralisasi gigi.²⁵ Proses patologis ini berkelanjutan, mulai dari demineralisasi email tingkat mikroskopik sampai kerusakan jaringan luas secara makroskopik membentuk kavitas. Karies merupakan masalah yang kompleks dan multifaktorial.^{12,24,25}

Saliva berperan dalam menjaga ekosistem di dalam mulut dengan menjaga integritas jaringan lunak dan keras, melindungi jaringan lunak mulut dari infeksi bakteri, jamur dan virus.⁹ Saliva memiliki fungsi, diantaranya untuk membasahi jaringan mukosa, kapasitas buffer dan sebagai ion reservoir yang memfasilitasi remineralisasi pada gigi.^{9,10} Saliva mampu untuk melakukan fungsinya sebagai anti mikroba yang ada di dalam mulut karena protein tertentu. Beberapa protein diantaranya mampu memodifikasi metabolisme bakteri dan mempengaruhi kemampuan bakteri menempel pada permukaan gigi.⁹

Bakteri *S. mutans* merupakan penyebab utama dari karies dengan berkolonisasi pada permukaan gigi.²⁵ Bakteri *S. mutans* dapat menfermentasi sukrosa dan dengan cepat mengkonversi menjadi produk asam (asam laktat), secara signifikan dapat tumbuh dan berkembang pada kondisi asam. Sifat asidogenik pada bakteri ini yang dapat mengawali proses terjadinya karies karena larutnya email terjadi pada kondisi pH yang rendah.^{26,27}

Bakteri *S. mutans* mempunyai kemampuan untuk adhesi ke permukaan gigi dan pembentukan biofilm.²⁸ Pada biofilm terdapat dua macam polisakarida yaitu polisakarida ekstraseluler yang mendukung terjadinya akumulasi bakteri di dalam gigi serta polisakarida intraseluler yang menjadi sumber karbohidrat endogen.²⁹ Peran polisakarida ekstraseluler terutama glukosa adalah memperkuat ikatan dan akumulasi *S. mutans* dan *streptococcus* lainnya pada permukaan gigi, memperkuat stabilitas matriks ekstraseluler yang dapat meningkatkan kepadatan biofilm, melindungi mikroorganisme dari pengaruh mikroba atau lingkungan lain dan sebagai sumber energi cadangan.³⁰ Adhesin

berfungsi melekatkan *S. mutans* secara awal pada pelikel di permukaan gigi melalui sel reseptor saliva dan berperan dalam ko-agerasi dengan bakteri lain.³¹⁻³³ *Glukan-binding protein* merupakan faktor virulensi dari *S. mutans* yang bertindak sebagai mediasi pengikat glukosa yang dihasilkan oleh GTF.³¹

PEMBAHASAN

Perubahan yang terjadi pada rongga mulut anak obesitas terutama terjadi pada saliva. Anak obesitas memiliki total protein saliva yang lebih tinggi dibandingkan dengan anak normal. Protein dapat berpengaruh terhadap perlekatan bakteri pada gigi.^{11,13,14} Protein saliva dapat mempengaruhi dan mengontrol kolonisasi *S. mutans* dengan cara mengurangi adhesi awal bakteri ke permukaan gigi sekaligus menetralkan enzim ekstraseluler.¹¹ Leptin sebagai salah satu protein hormon dari saliva, dapat mencegah perlekatan antara *S. mutans* dengan gigi dengan menghambat polisakarida ekstraseluler sehingga *S. mutans* tidak bisa berkembang dan menempel di permukaan gigi.^{2,33}

Aliran saliva sangat berpengaruh terhadap perlekatan bakteri ke permukaan gigi.¹¹ Laju alir saliva yang normal memberi efek perlindungan yang kuat dalam melawan karies gigi.²⁹ Peningkatan laju alir saliva akan membuat peningkatan pH dengan meningkatnya ion bikarbonat sehingga kapasitas dapar dapat optimal.^{11,29} Protein juga sebagai efek antimikroba berfungsi mencegah kolonisasi bakteri pada gigi dan memodulasi kalsium fosfat (CaPO₄). Selain itu, anak obesitas terjadi perubahan komposisi saliva dengan kadar leptin yang meningkat dan laju alir saliva yang lebih tinggi maka dapat mencegah awalnya terjadinya perlekatan bakteri.¹¹

Leptin dapat menginduksi produksi sitokin yang mempengaruhi sistem imun dalam rongga mulut.¹⁴ Leptin bekerja terutama di hipotalamus, namun juga bekerja pada jaringan lain dengan cara berikatan dengan reseptor leptin yang spesifik seperti reseptor sitokin.⁵ Sitokin merupakan protein pembawa pesan kimiawi, atau perantara dalam komunikasi antar sel yang sangat poten.^{5,26} Sitokin berperan sebagai *autocrine hormone*. Protein hormon dapat masuk ke sirkulasi ini, dan dapat berinteraksi dengan sel imun, walaupun berada jauh dari tempat asalnya.²⁶ Sitokin berperan dalam aktivasi sel T, sel B, monosit, makrofag, inflamasi dan induksi sitotoksitas. sIgA merupakan produk dari *mucosa immune system* (MIS) yang terdiri dari limfosit T dan B. Hambatan kolonisasi *S. mutans* oleh sIgA secara *in vitro*, diperkirakan karena sIgA menghambat kerja GTF sehingga glukosa tidak terbentuk, akibatnya tidak terjadi perlekatan kuman pada mekanisme pembentukan plak gigi.²⁰

Penelitian terdahulu tentang kadar leptin selalu dikaitkan dengan anak obesitas. Anak obesitas dikatakan memiliki kadar leptin yang lebih tinggi dan indeks karies yang rendah. Karies disebabkan oleh multifaktorial, oleh

karena itu perlu dilakukan penelitian pada anak yang memiliki berat badan normal terhadap jumlah karies yang dialami serta kadar saliva. Penelitian tersebut diharapkan dapat menjelaskan kaitan antara hubungan kadar leptin saliva dengan kejadian karies.

Berdasarkan pembahasan di atas dapat disimpulkan bahwa anak obesitas memiliki kadar leptin yang lebih tinggi daripada anak normal. Kadar leptin saliva yang tinggi menyebabkan anak obesitas memiliki insiden karies yang rendah. Leptin saliva bekerja dengan dua cara, dapat mencegah perlekatan antara *S. mutans* dengan gigi dengan menghambat polisakarida ekstraselular sehingga *S. mutans* tidak bisa berkembang dan menempel di permukaan gigi selain itu leptin dapat menginduksi produksi sitokin yang mempengaruhi sistem imun dalam rongga mulut. Perubahan komposisi saliva dan peningkatan laju alir saliva pada anak obesitas juga menyebabkan rendahnya insiden karies dibandingkan dengan anak normal.

DAFTAR PUSTAKA

- Karthikeyan BV. Estimation of leptin levels in gingival crevicular fluid and serum in periodontal health and disease. Disertasi. India. 2006. p. 26-30.
- Karthikeyan BV. Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodont Res* 2007; 42(40): 300-4.
- Um S, Choi JR, Lee JH, Zhang Q, Seo B. Effect of leptin on differentiation of human dental stem cells. *J Oral Diseases* 2011; 17(7): 662-9.
- Werner F, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Herte NT, Muller J, Niels ES, Mark LH, Martin B, Andrea M, Wielan K, Wolfgang R. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 2904-10.
- Fried SK, Matthew R, Colleen D, Blandine L. Regulation of leptin production in humans. *J Nutrition* 2000; 130: 3127-31.
- Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic application of saliva. *Int and Am Assoc for Dent Res* 2002; 13(2): 197-212.
- Palmer CA. Dental caries and obesity in children different problems, related causes. *Quintessence Int* 2005; 36(6): 457-61.
- Takashi N. Microbial ecosystem in the oral cavity: metabolic diversity in an ecological niche and its relationship with oral disease. *Jurnal of International Congress Series*. 2005: 1284: 103-12.
- Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta* 2007; 383(1-2):30-40.
- Llena-Puy C. The role of saliva maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(5): E449-55.
- Alsaidi A, Djab BS, Majid AY. Caries experience and salivary constituents among overweight children aged 6-11 years in Baghdad, Iraq. *J Bagh College Dentistry* 2010; 22(2): 75-80.
- Pinkham JR, Casamassimo PS, Field Hw. *Pediatric dentistry: infancy through adolescence*. 4th ed. Philadelphia:WB Saunders Company; 2005; p. 266-7.
- Raymond JT, Timothy W, Melinda AB. Increase serum leptin and decreased dental caries associated with overweight or obesity in children. *The Federation of American Society for Experimental Biology J* 2008; 22: 880.
- Raymond JT, Timothy W, Melinda AB. Obesity-induced leptin Inhibits streptococcus mutans but not immunostimulatory cytokines. *Dental Research in Review* 2009; 41.
- Randeva HS, Karteris E, Lewandowski KC, Sailesh S, O'Hare P, Hillhouse EW. Circadian rhythmicity of salivary leptin in healthy subjects. *Mol Genet Metab* 2003; 78(3):229-35.
- Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 287-304.
- Gröschl M, Manfred R, Roland W, Winfried N, Markus M, Gultekin T, Johannes Zennk, Werner FB, Dotsch J. Identification of leptin in human saliva. *J Endocrinology and Metabolism* 2001; 86(11): 5234-39.
- Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Aydin S, Ilhan N, Ilhan N, Ozkan Y, Akpolat N, Sert L, Caylak E. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005; 26(4): 647-52.
- Mi J, Munkonda MN, Li M, Zhang MX, Zhao XY, Fouejeu PC, Cianflone K. Adiponectin and leptin metabolic biomarkers in chinese children and adolescents. *J Obes* 2010; 2010: 892081.
- Pudjadi S. *Ilmu gizi klinis pada anak*. 4th ed. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2005. h. 141-9.
- Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11(8): 327-32.
- Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. *J Anim Sci* 2004; 82(3): 935-41.
- Permatasari R. Hubungan kadar leptin saliva dan tingkat tumbuh kembang gigi anak obesitas. Thesis. Jakarta: FKG UI; 2012. h. 33-35
- Mc Donald RE, Avery DR, Dean JA. *Dentistry for the children and adolscent*. 8th ed. Missouri: Mosby Inc; 2011. p. 205-7.
- Nisengard, Newman. *Oral microbiology and immunology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 36-8.
- Marsh P, Martin MV. *Oral microbiology*. 4th ed. London: Wright; 1999. p. 20-2.
- Matsumoto-Nakano M, Fujita K, Ooshima T. Comparison of glucan-binding proteins in cariogenicity of *Streptococcus mutans*. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22(1): 30-5.
- Wang B, Kuramitsu HK. A pleiotropic regulator, Frp, affects exopolysaccharide synthesis, biofilm formation, and competence development in *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 2006; 74(8): 4581-9.
- Zero DT, van Houte J, Russo J. Enamel demineralization by acid produced from endogenous substrate in oral streptococci. *Arch Oral Biol* 1986; 31(4): 229-34.
- Gopinath VK, Arzreanee AR. Saliva as a diagnostic tool for assessment of dental caries. *Archives of orofacial Science* 2006;1: 57-59.
- Nakano K, Nomura R, Nakagawa I, Hamada S, Ooshima T. Role of glucose side chains with serotype-specific polysaccharide in the cariogenicity of *Streptococcus mutans*. *Caries Res* 2005; 39(4): 262-8.
- Pecharki D, Petersen FC, Assev S, Scheie AA. Involvement of antigen I/II surface protein in streptococcus mutans and streptococcus intermedius biofilm formation. *Oral Microbiol Immunol* 2005; 20(6): 366-71.
- Koo H, Nino de Guzman P, Schobel BD, Vacca Smith AV, Bowen WH. Influence of cranberry juice on glucan-mediated processes involved in *Streptococcus mutans* biofilm development. *Caries Res* 2006; 40(1): 20-7.