

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Estrogen

2.1.1 Definisi

Estrogen adalah kelompok hormon steroid yang diproduksi ovarium, plasenta, dan terdapat pada jumlah kecil di testis pria dan korteks adrenal (Kent, 2007). Beberapa fungsi estrogen antara lain mengatur siklus menstruasi, melindungi tulang dari pengeroposan, menjaga kadar kolesterol yang rendah untuk melindungi jantung, serta membantu mengubah jaringan payudara normal menjadi kanker (Stephan, 2007). Pada wanita normal yang tidak hamil, estrogen dihasilkan terutama oleh ovarium. Selama kehamilan, estrogen dalam jumlah yang sangat besar juga disekresi oleh plasenta (Guyton, 2008).

2.1.2 Kimia, Biosintesis, dan Metabolisme Estrogen

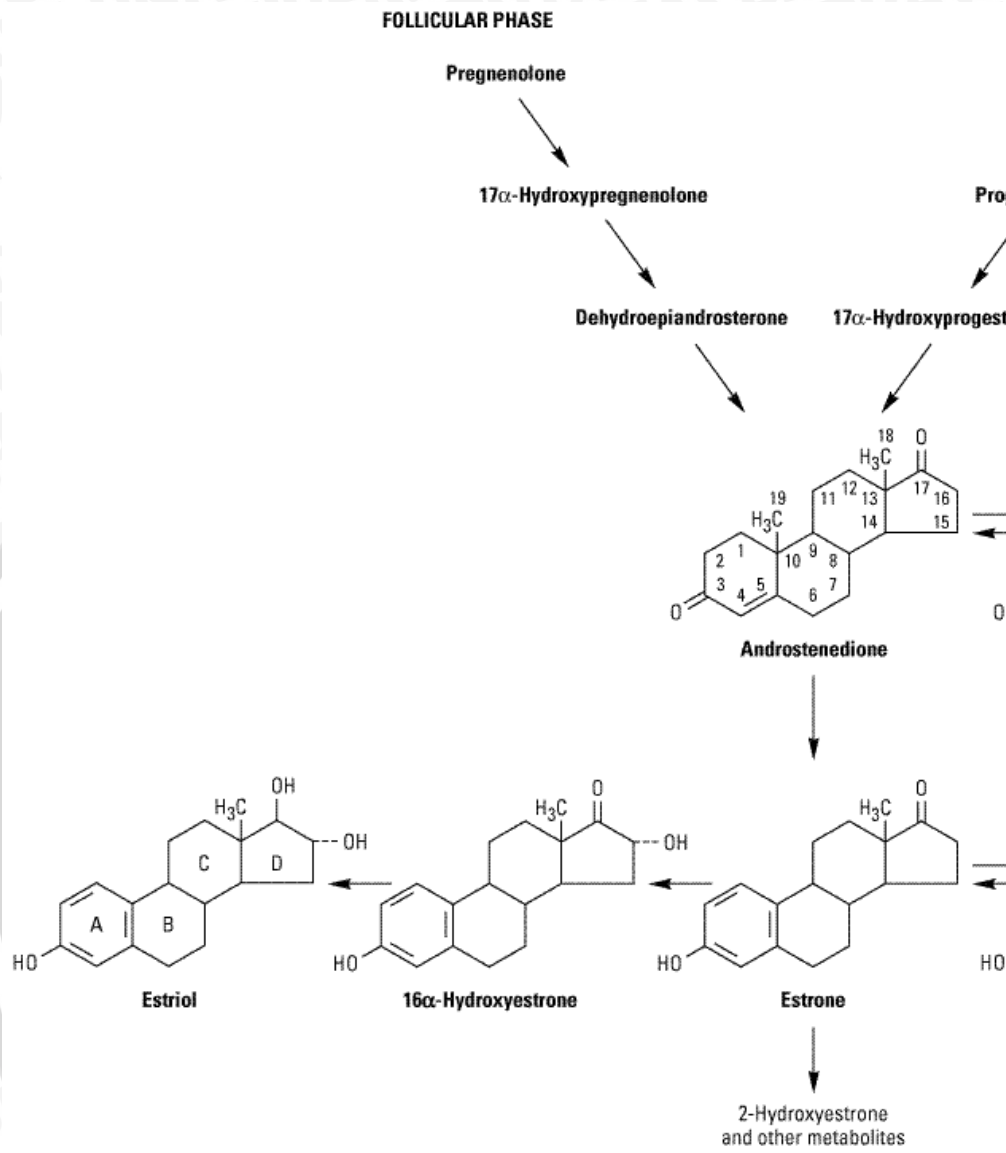
Estrogen yang terdapat secara alamiah adalah 17β -estradiol, estron dan estriol. Zat-zat ini adalah steroid C_{18} . Hormon-hormon ini disekresikan oleh teka interna dan sel granulosa folikel ovarium, korpus luteum, dan plasenta. Jalur biosintesisnya melibatkan pembentukannya dari androgen. Juga dibentuk melalui aromatisasi androstenedion di dalam sirkulasi. Aromatase adalah enzim yang mengkatalisis perubahan androstenedion menjadi estron dan perubahan testosteron menjadi estradiol (Ganong, 2003).

Sel-sel teka interna memiliki banyak reseptor LH, dan LH bekerja melalui cAMP untuk meningkatkan perubahan kolesterol menjadi androstenedion. Sebagian androstenedion diubah menjadi estradiol, yang masuk ke dalam sirkulasi. Sel teka interna juga memberikan androstenedion pada sel granulosa.

Sel granulosa membuat estradiol bila mendapat androgen, dan tampaknya bahwa pada primata estradiol yang terbentuk disekresikan ke dalam cairan folikel. Sel granulosa memiliki banyak reseptor FSH, dan FSH meningkatkan sekresi estradiol dari sel granulosa dengan bekerja melalui aromatase. Sel granulosa matang juga memiliki reseptor LH, dan LH juga merangsang pembentukan estradiol (Ganong, 2003).

Jaringan stroma ovarium juga memiliki potensi membentuk androgen dan estrogen. Namun, pada wanita pramenopause normal jaringan tersebut mungkin hanya membentuk hormon-hormon ini dalam jumlah yang tidak bermakna. 17β -estradiol, estrogen utama yang disekresikan, dalam sirkulasi berada dalam keseimbangan dengan estron. Estron mengalami metabolisme lebih lanjut menjadi estriol, sebagian besar mungkin terjadi di hati. 17β -estradiol adalah estrogen paling kuat dari ketiganya, sedangkan estriol paling lemah (Ganong, 2003).

Di hati, estradiol, estron dan estriol diubah menjadi konjugat glukoronida dan sulfat. Semua senyawa ini, bersama dengan metabolit lain, diekskresikan di urin. Sejumlah tertentu disekresikan dalam empedu dan diserap kembali ke dalam darah (Ganong, 2003).



Gambar 2.1 Biosintesis dan metabolisme estrogen (Katzung, 2002)

2.1.3 Jenis Estrogen

2.1.3.1 Estrogen dari dalam tubuh

Estrogen utama yang dihasilkan wanita adalah estradiol (estradiol-17 β , E₂), estrone (E₁) dan estriol (E₃).

- a. **Estradiol** adalah produk sekresi utama dari ovarium. Pada wanita normal, estradiol diproduksi dalam laju yang bervariasi selama siklus menstruasi,

yang menyebabkan kadar plasma menjadi rendah sampai dengan 50 pg/ml pada awal fase folikuler sampai setinggi 350-850 pg/ml pada waktu puncak preovulasi. Konsentrasi estradiol di dalam plasma sangat bergantung kepada usia wanita. Wanita muda cenderung memiliki kadar estradiol yang lebih tinggi (50-500 pg/ml) dibandingkan dengan wanita pasca menopause (10-20 pg/ml). Potensi estrogenik β -estradiol adalah 12 kali lebih besar daripada estron dan 80 kali lebih besar daripada estriol. Dengan mengingat potensi relatif ini, seseorang dapat melihat efek total estrogenik dari β -estradiol biasanya beberapa kali lipat dari kedua hormon yang lain (Guyton, 2008).

- b. **Estrone** disekresi oleh ovarium dalam jumlah kecil, tetapi sebagian besar estron dibentuk di jaringan perifer dari androgen yang disekresi oleh korteks ginjal dan oleh sel teka ovarium (Guyton, 2008). Produksi estrone menurun selama kehamilan, sehingga menurunkan paparan estrogen pada tubuh (Stephan, 2007). Estrone dapat diukur pada wanita yang sudah mengalami menopause untuk menentukan kadar estrogen (Women's health, 2008).
- c. **Estriol**, kadar estriol relatif tinggi di dalam tubuh wanita sebelum menopause. Estriol biasanya diproduksi dalam jumlah besar oleh plasenta. Estriol biasanya diukur selama kehamilan dan dapat dideteksi secara dini pada minggu ke-9 kehamilan, dan kadarnya meningkat sampai melahirkan. Estriol juga dapat diukur di urin. Estriol dapat dijadikan indikator untuk mengetahui kesehatan bayi (Stephan, 2007).

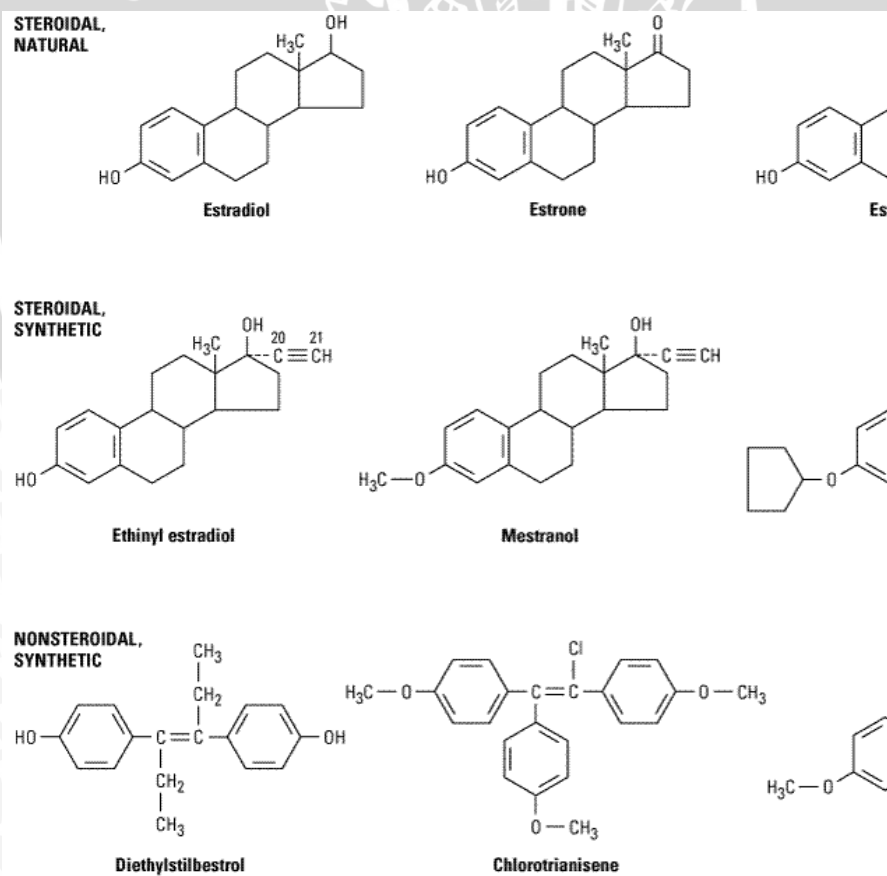
2.1.3.2 Estrogen dari alam

Salah satu sumber unsur estrogen alami yang paling besar adalah kuda jantan (*stallion*), yang mengeluarkan lebih banyak hormon estrogen dibanding

betina bunting atau wanita hamil. Estrogen-estrogen equine-equilenin dan equilin-serta kongener-kongenernya dalam cincin B tidak tersaturasi seperti pula dalam cincin A dan diekskresikan dalam jumlah besar dalam urine, dari urine inilah unsur-unsur ini dapat ditemukan kembali dan digunakan untuk tujuan-tujuan medis (Katzung, 2002).

2.1.3.3 Estrogen Sintetik

Di samping estrogen-estrogen steroid, berbagai senyawa nonsteroid dengan aktivitas estrogenik telah disintesis dan digunakan secara klinis. Senyawa-senyawa ini termasuk *dienestrol*, *diethylstilbestrol*, *benzestrol*, *hexexstrol*, *methestrol*, *methallenestri*, dan *chlorotrianisene*.



Gambar 2.2 Senyawa-senyawa dengan aktivitas estrogenik (Katzung, 2002)

2.1.4 Reseptor Estrogen

Estrogen bekerja melalui ikatan dengan reseptor estrogen. Reseptor estrogen merupakan protein dengan berat molekul besar yang terdapat dalam sitoplasma dan inti sel. Reseptor estrogen tersebut tersusun atas 595 asam amino dan terbagi dalam 6 domain yaitu domain A, B, C, D, E, dan F. Masing-masing dari keenam domain tersebut mempunyai fungsi spesifik. Domain A dan B mengatur fungsi transkripsi. Domain C adalah tempat pengikat DNA dan jika terjadi mutasi pada regio ini maka reseptor akan kehilangan afinitasnya terhadap DNA sehingga tidak dapat mengikat DNA secara optimal. Domain E berfungsi untuk mengikat estrogen atau disebut *Ligand Binding Domain* (LBD) dan domain F berfungsi sebagai tempat ikatan bagi agonis maupun antagonis estrogen (Klinge, 2000).

Sampai saat ini, reseptor estrogen yang ditemukan masih dua yaitu reseptor α (NR3A1) dan reseptor β (NR3A2). Dua reseptor ini memiliki homologi sequence derajat tinggi kecuali pada domain terminal NH2 yang mengandung *ligand independent transcriptional-activation-function-1* (TAF-1), mempunyai afinitas yang sama terhadap estradiol, dan mengikat DNA *response element* yang sama (Heldring et al, 2006). Reseptor α telah diidentifikasi pada sel pembuluh darah (VSMC dan endotel) pria maupun wanita dan pada sel miokardial. Sedangkan beberapa reseptor β juga ditemukan di jaringan seperti prostat, uterus, ovarium, testis, kandung kemih, paru-paru dan otak. Kedua reseptor ini juga berbeda fungsi dimana reseptor α mempunyai efek repressi aktivitas TAF-1 dan mungkin memiliki efek nongenomik karena reseptor ini ditemukan juga di membran plasma. Sedangkan reseptor β dapat memodulasi *estrogen signaling*, misalnya isoform ER β 2 dengan 26 residu AA yang

menggantikan bagian terminal COOH dan LBD membuat ikatan ligand atau koaktifator tidak terjadi sehingga tidak ada aktivitas transkripsi yang terjadi (Heldring et al, 2006; Mendelsohn et al, 1999).

2.1.5 Efek Estrogen

2.1.5.1 Efek pada Vaskular

Estrogen merupakan agen vasoprotektif natural. Reseptor estrogen telah terdeteksi pada sel otot polos arteri koronaria dan sel endotelial di berbagai tempat. Estrogen menyebabkan *short-term vasodilatation* dengan meningkatkan formasi dan pelepasan *nitric oxide* dan prostasiklin pada sel endotelial. Pada tingkat seluler, estrogen menghambat apoptosis sel endotelial dan meningkatkan aktivitas angiogenik *in vitro* (Gruber et al, 2002).

2.1.5.2 Efek pada Tulang

Osteoklas dan osteoblas mengekspresikan reseptor estrogen dan menjadi target langsung untuk estrogen. Estrogen menghambat secara langsung fungsi osteoklas. Pada tikus yang dilakukan ovariektomi, defisiensi estrogen meningkatkan produksi interleukin-6. Estrogen menghambat aktivitas osteoklas di dalam tulang sehingga merangsang pertumbuhan tulang. Pada saat pubertas, ketika wanita masuk ke masa produksi, laju pertumbuhan tinggi badannya menjadi cepat selama beberapa tahun. Akan tetapi, estrogen juga mempunyai efek poten lainnya terhadap pertumbuhan tulang rangka. Estrogen menyebabkan terjadinya penggabungan awal epifisis dengan batang tulang panjang. Efek estrogen ini lebih kuat dibandingkan dengan efek serupa dari testosteron pada pria. Sebagai akibatnya, pertumbuhan wanita biasanya terhenti beberapa tahun lebih cepat daripada pertumbuhan pria. Wanita "kasim" (*eunuch*), yang sama

sekali tidak memproduksi estrogen biasanya tumbuh beberapa inci lebih tinggi daripada wanita dewasa yang normal, karena epifisisnya tidak menyatu pada waktu yang normal (Guyton, 2008).

2.1.5.3 Efek Estrogen pada Genitalia Wanita

Estrogen mempercepat pertumbuhan folikel ovarium dan meningkatkan motilitas tuba uterina. Hormon-hormon ini meningkatkan aliran darah uterus dan memiliki efek penting pada otot polos uterus. Pada wanita imatur dan yang menjalani kastrasi, uterus berukuran kecil serta miometriummnya atrofi dan inaktif. Estrogen meningkatkan jumlah otot uterus dan kandungan protein kontraktilnya. Di bawah pengaruh estrogen, otot menjadi lebih aktif dan mudah terangsang, dan potensial aksi pada setiap serat menjadi lebih sering. Uterus yang didominasi oleh estrogen juga peka terhadap oksitosin (Ganong, 2003).

2.1.5.4 Efek Estrogen pada Payudara

Payudara primordial baik pada wanita maupun pria pada dasarnya sama. Nyatanya, dan di bawah pengaruh hormon-hormon yang tepat, payudara pria, selama 2 dekade kehidupan yang pertama, dapat cukup berkembang untuk memproduksi susu dengan cara yang sama seperti payudara wanita (Guyton, 2008).

Estrogen menyebabkan (1) perkembangan jaringan stroma payudara (2) pertumbuhan sistem duktus yang luas, dan (3) deposi lemak pada payudara. Estrogen memulai pertumbuhan payudara dan alat-alat pembentuk air susu payudara. Estrogen juga berperan pada pertumbuhan karakteristik dan penampilan luar payudara wanita dewasa. Akan tetapi, estrogen tidak

menyelesaikan tugasnya yaitu mengubah payudara menjadi organ yang memproduksi susu (Guyton, 2008).

2.1.5.5 Efek Menguntungkan pada Wanita Menopause

Estrogen mempengaruhi proliferasi seluler, diferensiasi, dan keratinisasi epitel gingiva. Reseptor hormon telah diidentifikasi pada lapisan basal dan spina pada jaringan epitel dan ikat, mengakibatkan gingiva dan jaringan rongga mulut lain sebagai target dari manifestasi kekurangan hormon. Defisiensi estrogen dapat mengarah pada reduksi pembentukan kolagen pada jaringan penghubung, menghasilkan penurunan ketebalan kulit (Carranza, 2006).

2.1.5.6 Efek Estrogen pada Jaringan Periodontal

Menurut Anand (2011) dan Yong (2006), efek estrogen pada jaringan periodontal yaitu:

- Menstimulasi proliferasi fibroblas gingiva
- Menstimulasi sintesis dan maturasi jaringan ikat gingiva
- Meningkatkan jumlah inflamasi gingiva dengan atau tanpa peningkatan plak
- Meningkatkan proliferasi sel pada pembuluh darah
- Mengurangi sel T yang memediasi inflamasi
- Menekan produksi leukosit oleh sum-sum tulang
- Menstimulasi fagositosis PMNL
- Menghambat kemotaksis PMNL
- Menghambat sitokin proinflamasi yang dilepaskan oleh sum-sum tulang manusia
- Mempercepat migrasi dan proliferasi fibroblas periodontal.

2.1.5.7 Efek-efek yang Tidak Diinginkan pada Penggunaan Terapi Estrogen

Terapi estrogen menjadi penyebab utama pendarahan rahim pasca menopause, rasa mual dan perih pada payudara (*breast tenderness*), hiperpigmentasi, meningkatnya frekuensi sakit kepala migren, serta kolestasis, penyakit pankreas, dan hipertensi (Katzung, 2002). Terapi estrogen jangka pendek dilaporkan tidak berdampak buruk pada terjadinya kanker payudara, tetapi kemungkinan resiko tumor ini terjadi akan sedikit meningkat karena terapi estrogen jangka panjang. Walaupun faktor risikonya kecil (1,25), tetapi dampaknya mungkin cukup besar karena tumor ini terjadi pada 10% wanita, dan penambahan progesterone tidak menghasilkan efek-efek yang protektif (Katzung, 2002).

2.2 Menopause

2.2.1 Definisi

Pada usia 40-50 tahun, siklus seksual biasanya menjadi tidak teratur, dan ovulasi sering tidak terjadi. Sesudah beberapa bulan sampai beberapa tahun, siklus terhenti sama sekali. Periode ketika siklus terhenti dan hormon-hormon kelamin wanita menghilang dengan cepat sampai hampir tidak ada disebut sebagai menopause (Guyton, 2008).

2.2.2 Patofisiologi

Penyebab menopause adalah “matinya” (*burning out*) ovarium. Sepanjang kehidupan seksual seorang wanita, kira-kira 400 folikel primordial tumbuh menjadi folikel matang dan berovulasi, dan beratus-ratus dari ribuan ovum berdegenerasi. Pada usia sekitar 45 tahun, hanya tinggal beberapa folikel primordial yang akan dirangsang oleh FSH dan LH. Produksi estrogen dari

ovarium berkurang sewaktu jumlah folikel primordial mencapai nol. Ketika produksi estrogen turun di bawah nilai kritis, estrogen tidak lagi dapat menghambat produksi gonadotropin FSH dan LH. Sebaliknya, gonadotropin FSH dan LH (terutama FSH) diproduksi sesudah menopause dalam jumlah besar dan kontinu, tetapi ketika folikel primordial yang tersisa menjadi atretik, produksi estrogen oleh ovarium turun secara nyata menjadi nol (Guyton, 2008).

2.2.3 Akibat Menopause

Hilangnya estrogen sering kali menyebabkan terjadinya perubahan fisiologis yang bermakna pada fungsi tubuh, termasuk (1) rasa panas (*hot flushes*) dengan kemerahan kulit yang ekstrem, (2) sensasi psikis dispnea, (3) gelisah, (4) letih, (5) ansietas, (6) kadang-kadang keadaan psikotik yang bermacam-macam, dan (7) penurunan kekuatan dan kalsifikasi tulang di seluruh tubuh (Guyton, 2008).

Perubahan oral pada menopause mencakup penipisan mukosa oral, ketidaknyamanan oral (*burning mouth*), resesi gingival, xerostomia, perubahan sensasi rasa, kehilangan tulang alveolar, dan resorpsi alveolar ridge (Guyton, 2008).

2.3 Ligamen Periodontal

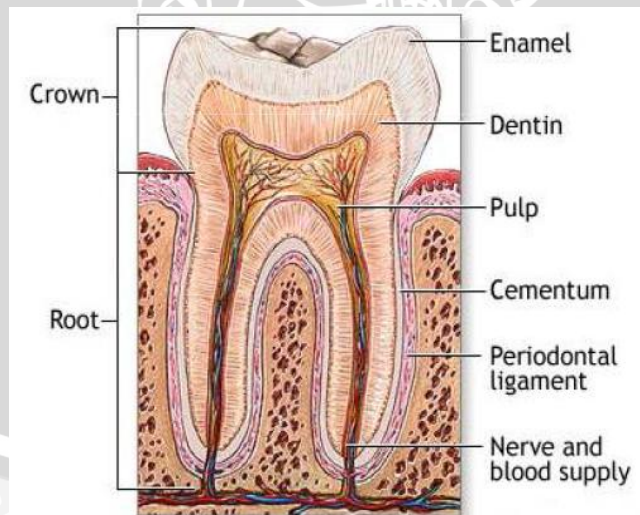
2.3.1 Definisi

Jaringan yang mengelilingi akar gigi dan mengikatkan akar tersebut ke tulang alveolar. Jaringan tersebut berlanjut dengan jaringan ikat gingiva dan berhubungan dengan sumsum tulang melalui kanal-kanal vaskular yang terdapat pada tulang alveolar. Meskipun keadaannya fibrosa, ligamen periodontal

merupakan struktur seluler yang mempunyai beragam fungsi yang penting bagi kesehatan alat mastikasi (pengunyahan) dalam jangka (Carranza, 2006).

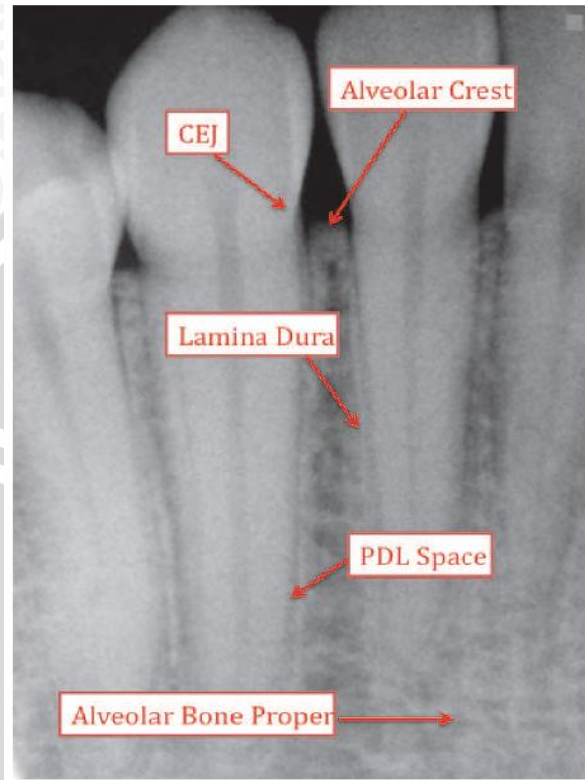
Ligamen periodontal adalah bagian dari kesatuan periodonsium. Gigi dilekatkan ke tulang rahang oleh periodonsium. Periodonsium terdiri dari 4 jaringan ikat yakni sementum, ligamen periodontal, tulang yang melapisi alveolus, dan bagian terdalam gingiva. Sementum dan tulang alveolar adalah jaringan termineralisasi sementara ligamen periodontal dan bagian gingiva adalah jaringan fibrosa (Chandra, 2004).

Ligamen periodontal adalah jaringan lunak yaitu jaringan ikat khusus fibrosa. Hal ini dibuktikan pada ruang periodontal, yang terletak di antara sementum akar gigi dan tulang yang membentuk dinding soket. Karena serat kolagen melekat pada sementum dan tulang alveolar, ligamen meyediakan jaringan lunak yang kontinyu antara jaringan ikat termineralisasi pada periodonsium (Chandra, 2004).



Gambar 2.3 Gigi dan periodonsium (Shawky, 2012)

Secara radiografi, ruang ligamen periodontal ditampilkan sebagai garis radiolusen tipis yang mengelilingi akar gigi (Indumathy, 2012).



Gambar 2.4 Penampakan dan lokasi komponen periodontal pada radiografi periapikal (Palumbo, 2011)

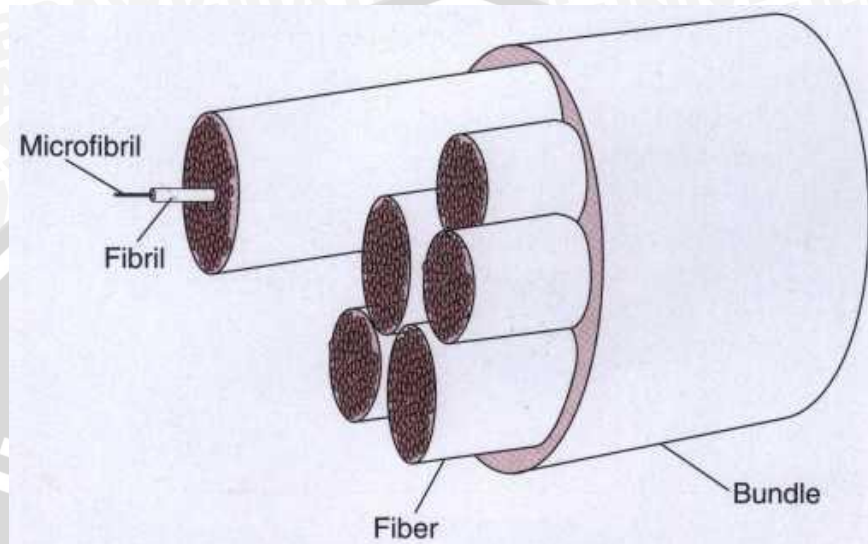
2.3.2 Elemen Ruang Ligamen Periodontal

Elemen ligamen periodontal ada 3, yakni: serat-serat periodontal, elemen seluler, dan substansi dasar (Carranza, 2006).

2.3.2.1 Serat-Serat Periodontal

Elemen ligamen periodontal yang terpenting adalah serat-serat utama (*principal fibers*) yang dibentuk oleh kolagen, tersusun dalam bundel, dan pada potongan longitudinal terlihat merentang seperti gelombang. Bagian ujung dari serat utama yang tertanam dalam sementum dan tulang alveolar dinamakan

serat-serat Sharpey (*Sharpey's fibers*). Bundel-bundel serat utama yang membentuk anyaman anastomose yang kontinu antara gigi dengan tulang alveolar (Carranza, 2006).



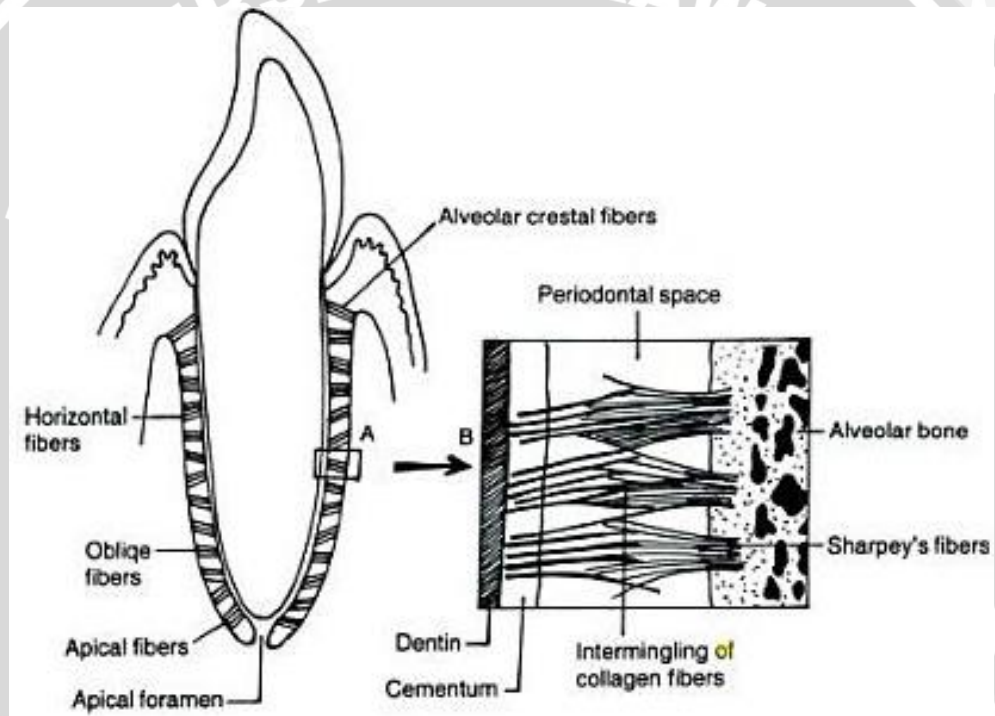
Gambar 2.5 Mikrofibril, Serabut, Serat dan Berkas Serat Kolagen (Carranza, 2006)

Serat utama ligamen periodontal dibentuk terutama oleh serat kolagen tipe I, sedangkan serat-serat retikular dibentuk oleh kolagen tipe III. Kolagen adalah protein yang dibentuk oleh berbagai asam amino, terutama glisin, prolin, hidroksilisin, dan hidroksiprolin. Kolagen yang disintesa oleh fibroblas, khondroblas, odontoblas dan sel-sel lain, dapat dibedakan atas beberapa tipe berdasarkan komposisi kimiawi, distribusi, fungsi dan morfologinya (Carranza, 2006). Tabel jenis kolagen dapat dilihat pada lampiran 2.

Serat utama ligamen periodontal tersusun dalam 4 kelompok:

1. Serabut puncak tulang alveolar, berjalan dari sementum pada leher gigi ke puncak tulang alveolar,
2. Serabut horizontal, berjalan dari sementum ke puncak tulang alveolar,

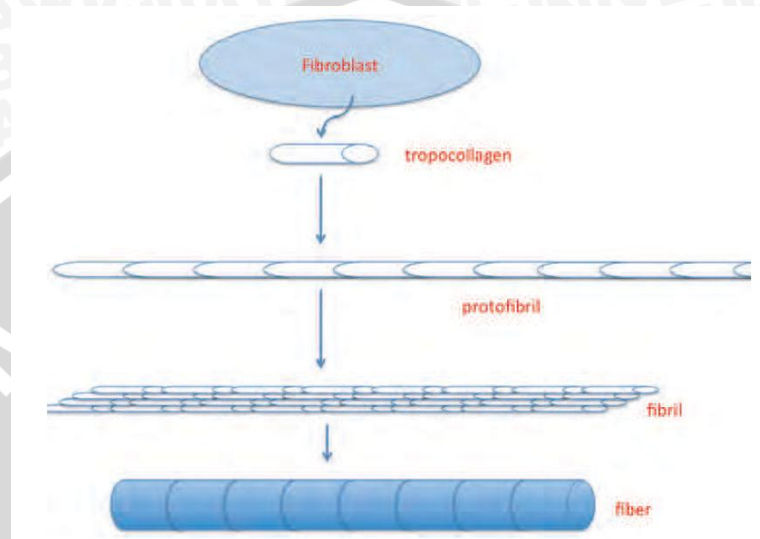
3. Serabut oblik, membentuk komponen utama dari ligamen dan berjalan dari tulang sedikit ke apikal untuk berinsersio pada sementum sehingga dapat menahan gigi dalam soketnya,
4. Serabut apikal, memancar dari apeks ke dasar soket. Di sini juga dapat diikutsertakan serabut interradiokular yang terletak di daerah furkasi gigi berakar jamak dan seperti serabut transeptal, berjalan dari dari akar ke koronal akar menuju puncak tulang alveolar (Manson, 1993).



Gambar 2.6 Serat utama ligamen periodontal (Chandra, 2004)

Di antara kelompok serat-serat tersebut dijumpai pula bundel serat yang tidak membentuk kelompok. Pada jaringan ikat yang berada di antara serat-serat utama dijumpai pula serabut-serabut kolagen yang tidak begitu teratur susunannya, yang mengandung pembuluh darah, limfatik, dan saraf (Carranza, 2006).

Serat-serat utama mengalami ubah bentuk (*remodeled*) oleh sel-sel ligamen periodontal untuk mengadaptasi kebutuhan fisiologis dan sebagai respon terhadap stimulus atau tekanan yang diterima gigi (Carranza, 2006).



Gambar 2.7 Pembentukan kolagen (Palumbo, 2011)

Keterangan: Dari atas ke bawah = Tropokolagen, protofibril, serabut, dan serat kolagen

Kolagen dibentuk baik melalui proses intraseluler dan ekstraseluler. Tropokolagen intraseluler, unit terkecil kolagen diproduksi. Panjang setiap molekul tropokolagen adalah 280 nm dan lebarnya 1,5 nm. Tropokolagen diekskresikan ke dalam lingkungan ekstraseluler, dimana akhir pembentukan terjadi. Tropokolagen dirangkai menjadi protofibril kemudian menjadi serabut kolagen. Serabut-serabut kolagen kemudian diikat bersama sehingga membentuk serat kolagen (Junqueira, 2007; Palumbo, 2011).

2.3.2.2 Elemen Seluler

Elemen seluler terdiri atas :

1. Sel-sel jaringan ikat : fibroblas, sementoblas, dan osteoblas.

2. Sisa-sisa sel epitel : merupakan sisa-sisa sel epitel Malassez, dan berada dekat ke sementum,
3. Se-sel sistem imun : netrofil, limfosit, makrofag, sel-sel mast, dan eosinofil,
4. Sel-sel yang berkaitan dengan sistem neurovaskular (Carranza, 2006).

Fibroblas merupakan sel jaringan ikat yang paling banyak dijumpai, fungsinya :

1. Mensintesa kolagen,
2. Memfagositosis serat-serat kolagen tua dan menghancurkannya dengan bantuan enzim hidrolisis (Carranza, 2006).

2.3.2.3 Substansi Dasar

Substansi dasar mengisi ruang-ruang yang ada diantara serat-serat dan sel-sel. Dua komponen utama dari substansi dasar adalah :

1. glikosaminoglikan, seperti asam hialuronat dan proteoglikans,
2. glikoprotein seperti fibronektin dan laminin.

Substansi dasar juga mengandung air (70%) (Carranza, 2006).

2.3.3 Fungsi Ligamen Periodontal

Menurut Fedi (2004), fungsi ligamen periodontal adalah :

1. Memelihara aktivitas biologik sementum dan tulang,
2. Menyuplai nutrisi dan membersihkan produk sisa melalui aliran darah dan limfe,
3. Memelihara relasi gigi terhadap jaringan keras dan lunak,
4. Menghantarkan tekanan taktil dan sensasi nyeri melalui jalur trigeminal.

Rasa yang mengenai lokasi di rongga mulut diteruskan melalui ujung saraf proprioseptif.

Pada manusia, ruang ligamen periodontal memiliki lebar rata-rata 0,25 mm (0,15-0,38 mm). Lebar ini bervariasi bergantung pada status fungsi jaringan (Indumathy, 2012). Yang terlebar pada mulut soket dan pada apeks gigi, dan tersempit pada aksis rotasi gigi, yang terletak sedikit apikal dari pertengahan akar. Seperti bagian tubuh lainnya stres fungsional dibutuhkan untuk mempertahankan integritas ligamen periodontal. Bila stres fungsional besar ligamen biasanya juga lebih tebal dan bila gigi tidak berfungsi ligamen akan menjadi lebih tipis setipis 0,06 mm. Dengan terjadinya proses penuaan, ligamen menjadi lebih tipis (Fedi, 2004).

Penelitian autodiografi menunjukkan bahwa laju pertukaran kolagen yang tinggi, terbesar di daerah puncak tulang alveolar dan pada apeks. Substansi dasar ligamen adalah matriks amorfus dari proteoglikan yang berperan sangat penting pada absorpsi stres fungsional (Manson, 1993). Perubahan utama yang terjadi seiring bertambahnya usia yakni peningkatan fibrosis kolagen dan penurunan selularitas. Berkas serabut menjadi lebih tebal dan kelompok serabut menjadi lebih menyebar. Penurunan jumlah serabut periodontal disertai dengan peningkatan ukuran ruang interstitial (Ahuja 2012).

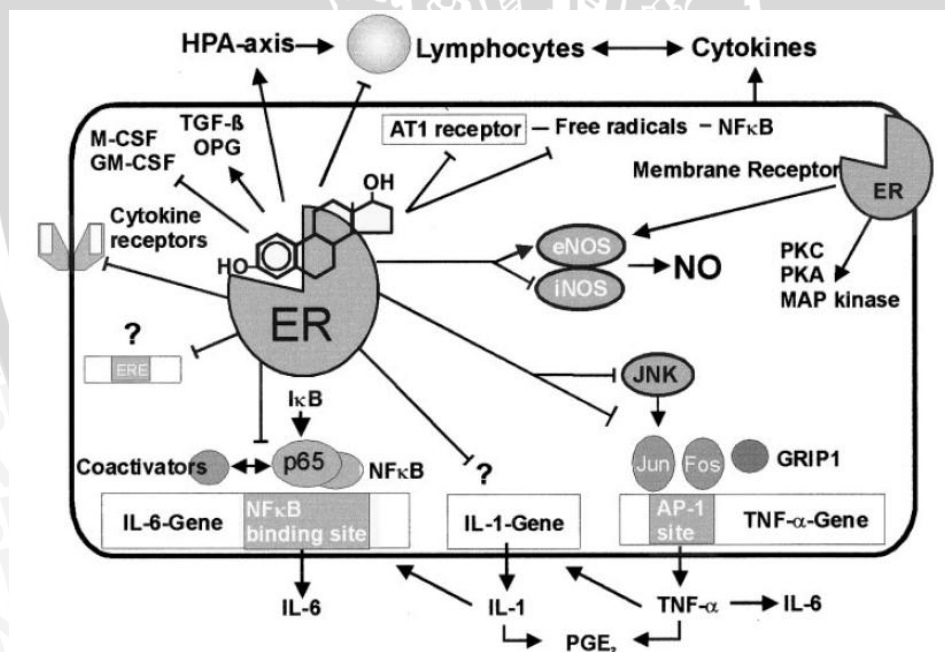
Matriks ekstraselular ligamen periodontal meliputi 2 isi utama yakni serat dan substansi dasar. Pada sintesis dan pergantian kolagen yang menurun, terjadi peningkatan kerusakan dan kehilangan substansi ekstraseluler ligamen periodontal. Sehingga terjadi kehilangan perlekatan antara gigi dan tulang dan dapat mengakibatkan kehilangan gigi (Chandra, 2004).

Penurunan beban fungsional memiliki kecenderungan untuk menurunkan lebar ligamen periodontal. Lebar ligamen periodontal cenderung menurun seiring bertambahnya usia. Kehilangan fungsi oklusi normal mengarah ke perubahan

atrofi pada ligamen periodontal, seperti penipisan ruang periodontal, disorientasi serat kolagen, dan konstiksi vaskular. Pelebaran ruang ligamen periodontal telah dibuktikan pada pasien dengan sklerosis sistemik yang tidak memiliki plak atau kalkulus. Pada penderita hiperparatiroidisme terjadi kehilangan lamina dura dan pelebaran ligamen periodontal (Indumathy, 2012).

2.3.4 Pengaruh Estrogen terhadap Ruang Ligamen Periodontal

Reseptor estrogen ditemukan pada gingiva, fibroblas periosteal, fibroblas yang tersebar di lamina propria dan fibroblas ligamen periodontal (Anand, 2011). Keberadaan reseptor estrogen pada jaringan di rongga mulut menunjukkan bahwa jaringan rongga mulut juga menjadi organ target estrogen (Shu, 2008).



Gambar 2.8 Skema potensial aksi estrogen pada sitokin proinflamasi (Pfeilschifter, 2002)

Keterangan : ↓ Menstimulasi | Menghambat

ER yang teraktivasi menghambat secara langsung ekspresi gen IL-6 dan TNF-α via NF-κB dan AP 1. Sitokin yang diatur oleh estrogen baik secara

langsung maupun tidak langsung mencakup IL-1, IL-6, TNF- α , M-CSF, GM-CSF, OPG, dan TGF- β (Pfeilschifter, 2002). Berkurangnya kadar estrogen memicu terjadinya perubahan pada pengeluaran sitokin yang tidak terkendali sehingga meningkatkan terjadinya inflamasi serta meningkatkan terjadinya ketidakseimbangan remodeling dan resorpsi jaringan periodontal. Adapun sitokin inflamasi yang dimaksudkan adalah TNF- α , IL-1 β , IL-6, OPG, dan RANKL (Shu, 2008).

Estrogen dapat mempengaruhi sitodiferensiasi pada lapisan epitel skuamosa dan sintesis serta pembentukan dari kolagen fibrosa. Selain itu, reseptor estrogen dalam fibroblas periosteal dan fibroblas ligamen periodontal juga bekerja langsung pada jaringan periodontal sama seperti reseptor estrogen pada sel osteoblas yang memiliki mekanisme kerja secara langsung pada tulang. Pada ligamen periodontal, kekurangan estrogen dapat memicu penurunan sintesis kolagen (Markou, 2009). Pada jaringan periodontal, berkurangnya kadar estrogen pada masa menopause dihubungkan dengan peningkatan resorpsi tulang alveolar, kehilangan perlekatan jaringan periodontal, peningkatan keparahan penyakit periodontal dan kehilangan gigi (Mahdiyah, 2008).

2.4 Fitoestrogen

2.4.1 Definisi

Fitoestrogen adalah suatu bahan/substrat yang memiliki khasiat mirip estrogen dan berasal dari tumbuhan. Pada wanita post menopause (kurang lebih 5-10 tahun dari menopause), jumlah estrogen mengalami penurunan yang cukup signifikan. Penurunan ini menyebabkan tidak semua -ER (*Estrogen Receptor*) yang dihasilkan dapat berikatan dengan estrogen, karena jumlah estrogen yang dihasilkan tidak mencukupi. Pada sisa -ER yang tidak berikatan inilah

fitoestrogen menggantikan estrogen. Fitoestrogen memiliki rumus bangun kimia yang sangat berbeda dengan estrogen. Khasiat estrogenik terjadi karena fitoestrogen juga memiliki 2 gugus -OH/hidroksil yang berjarak 11.0--11,5 Å pada intinya, sama persis dengan inti estrogen sendiri. Para peneliti telah sepakat bahwa jarak 11 Å dan gugus -OH inilah yang menjadi struktur pokok suatu substrat agar mempunyai efek estrogenik, yakni memiliki afinitas tertentu untuk dapat "menduduki" *estrogen receptors*. Substrat-substrat tersebut baru akan berefek estrogenik apabila telah berikatan dengan reseptor-reseptor estrogen tersebut (Achadiat, 2007).

2.4.2 Jenis dan Efek Fitoestrogen

Beberapa senyawa fitoestrogen yang diketahui banyak terdapat dalam tanaman antara lain:

- a. *Isoflavones*, yang banyak pada buah-buahan, teh hijau, kacang kedelai, dan produk-produk kedelai lainnya seperti tempe, tahu, dan tauco (*soy products*).
- b. *Lignans*, pada biji-bijian gandum maupun wijen (*wheats and sesame seeds*).
- c. *Coumestans*, banyak terdapat pada kacang-kacangan, biji bunga matahari (*sunflower seeds*).
- d. *Tripterpene glycosides* yang banyak terkandung pada tanaman *Cimifuga racemosa* (sering disebut sebagai tanaman *black cohosh*), tumbuh di hutan-hutan Amerika Selatan dan sekarang telah diekstraksi lain dikemas menjadi produk obat untuk menopause.

- e. Senyawa-senyawa berefek estrogenik lain yang berasal dari tumbuhan-tumbuhan, seperti *flavones*, *chalconcs*, *diterpenoids*, *triterpenoids*, *coumarins*, *acyclics*, dan masih banyak lagi (Achadiat, 2007).

Uniknya, kebanyakan tumbuhan sumber fitoestrogen hampir tidak pernah dijumpai mengandung satu jenis senyawa tersebut, melainkan selalu mengandung banyak sekali senyawa estrogenik secara bersama-sama (Achadiat, 2007).

Fakta menunjukkan bahwa fitoestrogen (khususnya *soy fitoestrogen*) dapat mengurangi gejala *hot flushes* secara bermakna, memperbaiki profil lipid/lemak dalam plasma, serta menghambat perkembangan aterosklerosis (sehingga mencegah penyakit kardiovaskular). Selain itu, fitoestrogen juga menghambat pertumbuhan sel-sel tumor/kanker payudara dan endometrium (selaput lendir rahim), suatu efek yang sangat menguntungkan bagi pengobatan menopause yang dapat dipastikan akan berjangka waktu lama. Belakangan, ditemukan pula bahwa pemberian fitoestrogen dapat memulihkan ingatan/memori yang sangat menurun pada kaum wanita usia lanjut; sekaligus mengurangi perasaan tertekan/depresi yang banyak menghantui kaum wanita usia lanjut. Hingga saat ini belum pernah dilaporkan adanya efek samping dari fitoestrogen itu (Achadiat, 2007).

Pada manusia fitoestrogen mempunyai efek estrogenik seperti terikat pada reseptor estrogen, menginduksi produksi gen yang estrogen-responsif spesifik, dan menstimulasi reseptor estrogen positif pada pertumbuhan sel kanker payudara (Kurger dan Zu, 1997). Fitoestrogen juga dapat menghambat diferensiasi sel (Soewarto, 1998). Fitoestrogen berikatan dengan afinitas ikatan relatif (RBA) berbeda pada reseptor estradiol khususnya reseptor β . Distribusi

organ spesifik dengan konsentrasi reseptor β yang tinggi yaitu di prostat, ovarium, paru-paru, kandung kemih, ginjal, uterus, dan testis, mengarah pada efikasi lokal fitoestrogen yang baik pada organ-organ ini (Wolf, 2008).

Pada binatang percobaan, fitoestrogen mempunyai efek estrogenik terhadap sistem saraf, menginduksi estros, dan merangsang pembentukan alat genitalia. Pada manusia fitoestrogen mempunyai efek estrogenik seperti terikat pada reseptor estrogen, menginduksi produksi gen yang estrogen-responsif spesifik, dan menstimulasi reseptor estrogen positif pada pertumbuhan sel kanker payudara. (Kurger dan Zu, 1997). Fitoestrogen juga dapat menghambat diferensiasi sel (Soewarto, 1998). Di negara-negara Asia angka kejadian keluhan vasomotorik, kanker payudara, kanker prostat, osteoporosis, dan penyakit jantung lebih rendah dibandingkan dengan orang Amerika. Hal ini dikarenakan orang-orang Asia banyak mengonsumsi makanan mengandung fitoestrogen (Said, 2004; Wolf, 2008).

2.5 Ciplukan (*Physalis minima* L.)

2.5.1 Deskripsi Tanaman dan Habitat

Physalis minima L. adalah tumbuhan herba annual (tahunan) dengan tinggi 0,1-1 m. Batang pokoknya tidak jelas, percabangan menggarpu, bersegi tajam, berusuk, berongga, bagian yang hijau berambut pendek atau boleh dikatakan gundul. Daunnya tunggal, bertangkai, bagian bawah tersebar, di atas berpasangan, helaian berbentuk bulat telur-bulat memanjang-lanset dengan ujung runcing, ujung tidak sama (runcing-tumpul-membulat-meruncing), bertepi rata atau bergelombang-bergigi, 5-15 x 2,5-10,5 cm. Bunga tunggal, di ujung atau ketiak daun, simetri banyak, tangkai bunga tegak dengan ujung yang

mengganggu, langsing, lembayung, 8-23 mm, kemudian tumbuh sampai 3 cm. Kelopak berbentuk genta, 5 cuping runcing, berbagi, hijau dengan rusuk yang lembayung. Mahkota berbentuk lonceng lebar, tinggi 6-10 mm, kuning terang dengan noda-noda coklat atau kuning coklat, di bawah tiap noda terdapat kelompokan rambut-rambut pendek yang berbentuk V. Tangkai benang sarinya kuning pucat, kepala sari seluruhnya berwarna biru muda. Putik gundul, kepala putik berbentuk tombol, bakal buah 2 daun buah, banyak bakal biji. Buah ciplukan berbentuk telur, panjangnya sampai 14 mm, hijau sampai kuning jika masak, berurat lembayung, memiliki kelopak buah (Utami, 2010).

Tumbuhan ini dapat ditemukan di semua negara dengan iklim tropis terutama di Afrika, Asia, dan Amerika. Umumnya tumbuh liar, ciplukan biasa didapati bercampur dengan herba dan semak lainnya di kebun, tegalan, sawah yang mengering, tepi jalan, tepi hutan dan bagian-bagian hutan yang terbuka disinari terik matahari. (Afandi, 2002). Tanaman ini tumbuh di dataran rendah hingga 1200 m di atas permukaan laut, sebagai tumbuhan pengganggu di ladang, kebun, semak dan di tepi jalan (Sutjiatmo, 2011).

2.5.2 Taksonomi

- Kingdom : Plantae
- Divisi : Spermatophyta
- Subdivisi : Angiospermae
- Kelas : Dicotyledonae
- Ordo : Solanales
- Famili : Solanaceae
- Marga : *Physalis*
- Spesies : *Physalis minima* L.



Gambar 2.9 Ciplukan (Utami, 2010)

2.5.3 Kandungan Kimia

Ciplukan (*Physalis minima* L.) mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, polifenol, fisalin A, fisalin B, wita-fisalin A, wita-fisalin B, steroid, dan triterpenoid, monoterpenoid, dan seskuiterpenoid (Sutjiatmo, 2011). Tanaman ciplukan mengandung zat pahit *physalin*, yang diduga berfungsi sebagai *estrogen like substance*. Pada penelitian yang dilakukan oleh Permatasari (2007), ekstrak daun ciplukan dapat memicu sinyal transduksi Ca^{2+} , ekspresi *endothelial nitric oxide* (eNOS) dan *nitric oxide* (NO) seperti efek yang dimiliki estrogen.

2.5.4 Penggunaan di Masyarakat

Secara tradisional tumbuhan ini digunakan sebagai pencahar, obat bisul, gusi berdarah, mulas, jantung lemah, terkilir, perut nyeri, kencing nanah, kencing manis (daun dan buahnya), susah kencing, ayun, encok, kecacingan, radang saluran pernafasan, infeksi kerongkongan, radang testis, diuretik, dan sakit kuning dari buahnya yang telah masak (Sutjiatmo, 2011).