

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Periodontitis

2.1.1 Definisi Periodontitis

Periodontitis adalah penyakit infeksi pada jaringan penyangga (periodontal) gigi yang disebabkan oleh bakteri rongga mulut. Bakteri ini akan menyebabkan kerusakan ligamen periodontal, tulang alveolar, membentuk poket, resesi atau keduanya (Carranza, 2015). Bakteri dalam plak gigi akan berkembang dan mengeluarkan toksin yang akan mengiritasi gingiva dan berlanjut merusak jaringan periodontal dengan membentuk poket periodontal yang semakin dalam sehingga semakin banyak tulang alveolar dan jaringan pendukung yang rusak. Bila periodontitis tidak segera mendapatkan perawatan, maka lama kelamaan gigi akan goyang dan lepas dari tulang alveolar (Rose, 2004). Periodontitis merupakan salah satu penyebab kehilangan gigi pada orang dewasa. Kerusakan pada jaringan periodontal yang berkepanjangan akan menyebabkan kerusakan (defek) tulang alveolar (Cortellini *et al*, 2008).

2.1.2 Klasifikasi

Periodontitis memiliki klasifikasi menurut AAP (*American Academy of Periodontology*) dalam *International workshop for Classification of Periodontal Disease* (1999) yaitu periodontitis kronis, periodontitis agresif, dan periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik. Periodontitis kronis merupakan penyakit periodontitis yang sering ditemukan. Karakteristik periodontitis kronis yaitu ditemukannya poket dan perdarahan saat probing, serta kebersihan mulut pasien

buruk ditandai dengan banyaknya plak dan kalkulus (Byrne *et al*, 2009). Periodontitis kronis sering ditemukan pada orang dewasa dengan usia di atas 35 tahun, kebersihan mulut buruk, dipengaruhi faktor lokal dan predisposisi seperti diabetes mellitus dan *Human Immunopresi Virus* (HIV) (Susin *et al*, 2010).

Periodontitis kronis dibagi dalam dua kondisi yaitu periodontitis kronis *localized* dan periodontitis kronis *generalisata*. Suatu keadaan dikatakan periodontitis kronis *localized* apabila ketika kurang dari 30% bagian pada rongga mulut terlihat telah kehilangan perlekatan dan telah kehilangan tulang, sedangkan dikatakan periodontitis kronis *generalisata* ketika 30% atau lebih dari 30% bagian pada rongga mulut terlihat telah kehilangan perlekatan dan kehilangan tulang (Byrne *et al*, 2009).

Periodontitis agresif terbagi menjadi dua yaitu *Localized Agressive Periodontitis* (LAP) dan *Generalized Agressive Periodontitis* (GAP). Karakteristik periodontitis agresif yaitu kehilangan tulang alveolar yang terjadi sangat cepat. Pada kasus ini juga tidak terlihat adanya kalkulus pada rongga mulut (Carranza, 2015).

Periodontitis sebagai manifestasi sistemik umumnya sulit dibedakan dengan periodontitis agresif, karena gambaran klinis hampir sama yaitu kehilangan perlekatan yang cepat dan berpotensi kehilangan gigi lebih cepat, namun disertai dengan penyakit sistemik misalnya diabetes mellitus (Carranza, 2015). Pada kondisi periodontitis agresif biasanya terjadi pada dewasa muda berusia di bawah 30 tahun dengan kondisi kehilangan perlekatan dan tulang berlangsung cepat, terdapat gangguan dari fungsi neutrofil dan fungsi fagosit pada sistem imun pasien, faktor lokalnya biasanya dalam keadaan baik (Novak, 2012).

2.1.3 Etiologi Periodontitis

Faktor etiologi utama periodontitis adalah mikroorganisme. Selain itu terdapat faktor lokal dan sistemik yang berperan dalam patogenesis dari periodontitis. Mikroorganisme utama yang dapat menyebabkan periodontitis adalah bakteri gram negatif seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, dan *Aggregobacter actinomycetecomitans* (Caranza, 2015). Pada kasus periodontitis kronis, *Porphyromonas gingivalis* merupakan bakteri yang keberadaannya lebih dominan, sedangkan pada kasus periodontitis kronis jumlah bakteri *Aggregobacter actinomycetecomitans* (Aa) lebih dominan dari pada bakteri lainnya (Prahasanti, 2013).

Faktor lokal yang berkaitan dengan penyakit periodontal meliputi plak gigi, kalkulus, *oral hygiene* yang buruk, impaksi makanan, kebiasaan bernafas melalui mulut, karies, trauma oklusi serta *iatrogenic dentistry*. *Iatrogenic dentistry* merupakan iritasi yang ditimbulkan karena pekerjaan dokter gigi yang tidak hati-hati sewaktu melakukan perawatan pada gigi dan jaringan sekitarnya sehingga mengakibatkan kerusakan pada jaringan sekitar gigi. Faktor sistemik yang beresiko terhadap terjadinya periodontitis meliputi diabetes mellitus, masa kehamilan, defisiensi vitamin A dan C, konsumsi obat phenytoin, stres berat dan perokok *cigarette* (Caranza, 2015).

2.1.4 Patogenesis Periodontitis

Bakteri dapat menyebabkan penyakit periodontal secara tidak langsung dengan mengganggu pertahanan jaringan tubuh, dan menggerakkan proses immuno patologi secara langsung dengan cara mengeluarkan enzim atau substansi toksin lain yang dapat menghancurkan jaringan periodontal. Sulkus gingiva yang sehat didominasi oleh bakteri gram positif. Perubahan ke arah

dominasi bakteri gram negatif menyebabkan terjadinya gingivitis. Koloni bakteri yang ada tersebut kemudian beragregasi dengan gram negatif anaerob dan memulai proses perusakan jaringan periodontal (Caranza, 2015).

Ada berbagai metabolit bakteri dan produk toksik yang dapat merusak jaringan dan merangsang terjadinya inflamasi. Metabolit tersebut termasuk ammonia, amin toksin, indole, asam organik, hidrogen sulfida, metimerkaptan, dan dimetil disulfida. Salah satunya adalah LPS endotoksin yang dikandung dinding sel bakteri gram negatif dan dikeluarkan ketika bakteri mati. Produk bakteri gram negatif yang diisolasi dari poket periodontal dapat menyebabkan aktivasi sel B-poliklonal, yang ikut berperan pada patologi periodontal dengan cara merangsang limfosit untuk membentuk antibodi yang tidak berhubungan dengan agen pengaktif (Manson, 2004).

Bakteri gram negatif mempunyai kemampuan untuk melekat pada bakteri gram positif dan sel epitel. Kemampuan ini merupakan faktor penting pada pembentukan kolonisasi subgingiva dan juga memungkinkan bakteri berkoloni pada sel permukaan epitelium poket (Manson, 2004). Bakteri dan produk-produknya seperti toksin, LPS atau enzim mampu berdifusi melalui *junctional epitelium* dan memacu secara langsung sel untuk mensekresi enzim degradatif. Respon tubuh juga dipercaya berperan penting dalam proses perusakan jaringan ikat dan tulang alveolar (Caranza, 2015).

Patogenesis penyakit periodontal merupakan suatu proses inflamasi yang melibatkan respon imun alami dan adaptif. Sel fagosit, seperti neutrofil dan makrofag merupakan sel imun alami. Makrofag akan memicu pelepasan mediator kimia *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan Interleukin (IL), Prostaglandin E₂ (PGE₂), dan *Matrix metalloproteinase* (MMP). Sel imun adaptif membutuhkan

waktu untuk mengenali antigen terlebih dahulu sebelum dapat memberikan responnya, selnya terdiri dari sel limfosit T dan B. Sel makrofag sebagai sel *antigen presenting cell* (APC) mempunyai molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II sehingga sel B akan menerima antigen kemudian antigen ini disajikan ke permukaan sel untuk mengaktivasi sel T helper. Sel T helper akan mensekresikan sitokin yang dapat menstimulasi sel B untuk berproliferasi menjadi sel memori dan menghasilkan antibodi. Produksi sitokin yang tepat merupakan dasar untuk perkembangan perlindungan imun, tetapi jika sitokin yang diproduksi tidak tepat, akan terjadi destruksi atau penyakit progresif. Sitokin yang berperan pada penyakit periodontal adalah IL-1 dan TNF- α (Thomas *et al* , 2008).

IL-1 diproduksi sebagai respon terhadap mikroorganisme, bakteri toksin, atau trauma jaringan. IL-1 terdiri dari dua protein yang terpisah yaitu IL-1 α dan IL-1 β . IL-1 α dan IL-1 β merupakan sitokin pro inflamatori yang terlibat dalam pertahanan imun terhadap infeksi. IL-1 dikenal paling berpotensi mengindikasikan proses demineralisasi tulang dan sinergi dengan TNF- α dalam menstimulasi resorpsi tulang alveolar (Thomas *et al* , 2008).

TNF- α merupakan sitokin multipotensial yang diproduksi sebagai respon terhadap agent seperti LPS. TNF- α menstimulasi resorpsi tulang dengan menginduksi proliferasi dan diferensiasi progenitor-progenitor osteoklas. TNF- α juga sebagai mediator proses destruksi jaringan dengan menstimulasi kolagenase dan degradasi kolagen tipe 1 sehingga memicu destruksi jaringan periodonsium (Thomas *et al* , 2008).

Matrix metalloproteinase (MMP) merupakan enzim proteinase yang mampu merusak matriks ekstraseluler seperti kolagen. MMP disekresi oleh beberapa sel

yaitu fibroblas. Sel endotelial, osteoklas, makrofag dan osteoblast. MMP berperan penting didalam resorpsi tulang alveolar. MMP ini disekresikan oleh osteoklas apabila terjadi peningkatan aktivitas osteoklas. Awalnya MMP ini akan merusak ikatan jaringan antara gingiva dan tulang alveolar, lalu MMP akan merusak tulang alveolar melalui penurunan densitas tulang alveolar dan terjadi resorpsi tulang alveolar (Carranza, 2015)

Mekanisme lain dari resorpsi tulang alveolar terdiri dari kumpulan lingkungan yang bersifat asam pada permukaan tulang yang akan mengakibatkan hilangnya komponen mineral tulang melalui aktivitas sekretori dari osteoklas (Carranza, 2015).

2.1.5 Mekanisme Resorpsi Tulang Alveolar

Beberapa faktor host melepaskan mediator-mediator inflamasi untuk meningkatkan PMN, makrofag, dan limfosit pada daerah yang terinflamasi bakteri. Makrofag akan melepaskan banyak mediator-mediator inflamasi, termasuk didalamnya sitokin pro-inflamatori (TNF- α , IL-1 β , IL-6), PGE₂ dan MMP (Carranza, 2015).

TNF- α bertanggung jawab terhadap peningkatan aktivitas osteoklas yang menghasilkan resorpsi tulang. Selain itu MMP juga dapat memperburuk proses destruksi tulang alveolar. Sedangkan limfosit akan melepaskan antibodi sebagai mekanisme pertahanan, namun disamping itu akan mengaktifkan osteoklas dan menyebabkan destruksi tulang alveolar. Limfosit-T dan Limfosit-B akan mensekresi RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa- β Ligand*) yang memiliki peranan terhadap aktivitas osteoklas dan destruksi tulang alveolar (Carranza, 2015).

Pembentukan osteoklas pada tulang dipengaruhi oleh RANKL, RANK dan OPG. Apabila peningkatan RANKL tidak diimbangi oleh peningkatan OPG (Osteoprogenitor), dimana OPG merupakan inhibitor dari RANKL, maka akan terjadi resorpsi tulang alveolar. Apabila jumlah OPG lebih banyak dari RANKL maka resorpsi tulang dapat dicegah. Jika ikatan antara RANKL dengan RANK terjadi maka aktivasi osteoklas akan terjadi, sedangkan ikatan RANKL dengan OPG tidak akan mengaktivasi osteoklas. (Zhao, Ran *et al*, 2013).

Apabila peningkatan aktivitas osteoklas telah terbentuk, maka osteoklas akan memproduksi MMP. MMP ini akan merusak ikatan jaringan antara gingiva dan tulang alveolar, lalu MMP akan merusak tulang alveolar melalui penurunan densitas tulang alveolar dan terjadi resorpsi tulang alveolar (Zhao, Ran *et al*, 2013).

2.1.6 Gambaran Klinis dan radiografis Periodontitis

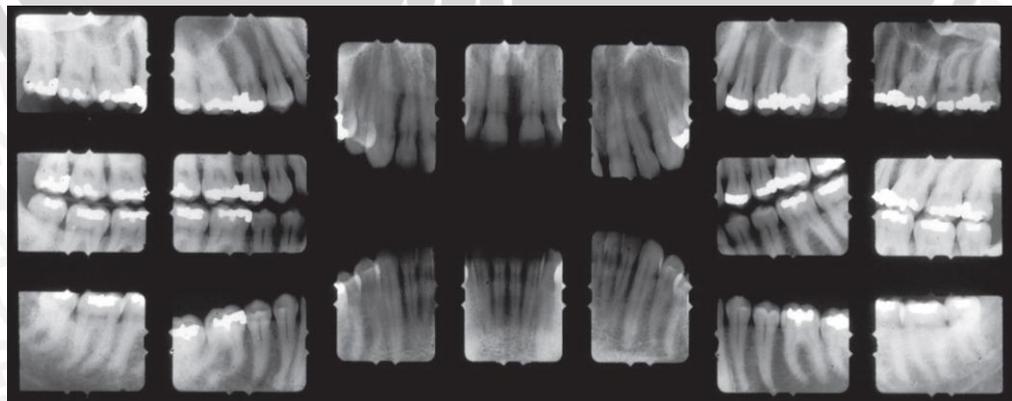
Gambaran klinis periodontitis terlihat dengan adanya inflamasi gingiva, kegoyangan gigi, poket periodontal, kehilangan perlekatan perlekatan periodontal, terkadang terdapat abses, kehilangan tulang alveolar, perdarahan saat probing, dan hilangnya stippling gingival (Carranza, 2015)

Periodontitis terbagi menjadi tiga klasifikasi utama dengan gambaran klinis yang berbeda, antara lain:

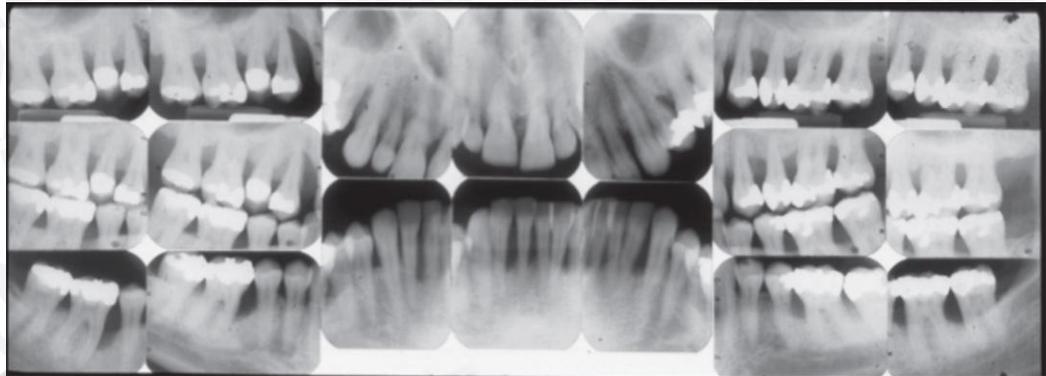
1. Periodontitis kronis
 - a. Biasanya terjadi pada dewasa muda, namun anak-anak dan dewasa tua juga bisa terkena dengan rentang usia 11-25 tahun. Progresifitas periodontitis kronis yaitu lambat sampai sedang
 - b. Akumulasi plak pada supragingiva dan subgingiva
 - c. Inflamasi gingiva

- d. Kegoyangan gigi
- e. Adanya poket periodontal
- f. Kehilangan perlekatan periodontal
- g. Kehilangan tulang alveolar
- h. Perdarahan saat probing
- i. Hilangnya stippling pada gingiva
- j. Pada pasien dengan *oral hygiene* buruk seringkali mengalami pembengkakan gingiva menjadi merah pucat hingga magenta (Susin *et al*, 2010)

Keparahan periodontitis kronis berjalan seiring dengan penambahan usia, kehilangan perlekatan, dan kehilangan tulang. Tingkat keparahan periodontitis kronis dapat dibagi menjadi *slight (early)*, *moderate*, atau *severe*. *Slight (early)* bila secara klinis kehilangan perlekatan tidak lebih dari 1-2 mm, melibatkan banyak gigi, dengan invasi minimal dari furkasi, dan tidak ada kegoyangan gigi. *Moderate* periodontitis bila secara klinis kehilangan perlekatan 5 mm atau lebih dari 5 mm, keterlibatan furkasi kelas III, dan terdapat kegoyangan gigi yang parah (Reddy, 2011).



Gambar 2.1: Gambaran Radiografi *Early Chronic Periodontitis* (Carranza, 2015)



Gambar 2.2 : Gambaran Radiografi Severe Chronic Periodontitis (Carranza, 2015)

2. Periodontitis Agresif

Prevalensi periodontitis agresif di dunia cukup tinggi. Penelitian yang dilakukan di Brazil pada tahun 2005 menunjukkan prevalensi periodontitis agresif pada usia 12-25 tahun sebesar 6,5% dan meningkat menjadi 9,9% (Albandar,2005), sedangkan pada tahun 2006 ditemukan bahwa 25,9% dari subyek yang diteliti penderita periodontitis agresif. Bakteri yang dominan pada periodontitis agresif adalah bakteri Aa (Levine *et al*,2006).

Periodontitis agresif merupakan penyakit pada jaringan periodontal yang bersifat destruktif dan mampu berkembang dengan cepat, ditandai dengan rusakantulang alveolar dan ligamen periodontal secara cepat, kehilangan gigi, dan respon minim terhadap perawatan periodontal. Pada periodontitis agresif, kerusakan tulang yang terjadi sangat cepat dan progresif tidak sebanding dengan bakteri plak dan kalkulus yang terlihat sedikit (Amalia, 2011).

Kerusakan yang terjadi pada periodontitis agresif berhubungan dengan faktor genetik dan gangguan pada sistem pertahanan tubuh. *Generalized aggressive periodontitis* dapat terjadi pada usia <30 tahun. Kelainan ini diawali

dengan hilangnya perlekatan interproksimal secara menyeluruh, melibatkan sedikitnya tiga gigi permanen selain insisif dan molar pertama (Carranza,2015).

Gambaran radiografis dari periodontitis agresif berupa kerusakan tulang yang melibatkan hampir seluruh gigi, dapat berbentuk vertikal, horizontal atau keduanya. Gambaran klinis menunjukkan inflamasi akut dan parah pada gingiva, ulserasi, sering proliferasi, gingiva berwarna merah terang, supurasi. Pada tahap destruktif atau aktif, dapat terjadi perdarahan spontan atau perdarahan dengan stimulasi (Carranza,2015).

Penyakit periodontitis agresif dapat sembuh dengan sendirinya atau setelah dilakukan perawatan periodontal. Beberapa kasus lain, kerusakan tulang terus berlanjut meskipun telah dilakukan perawatan periodontal secara konvensional, sehingga penderita kehilangan gigi. Pertumbuhan bakteri Aa berhubungan dengan gangguan pada sistem regulasi respon imun, yaitu terdapat defek fungsional padamonsit, *polymorphonuclear leukocytes* (PMNs), atau keduanya (Gehrig *et al*, 2008).

Periodontitis agresif terbagi menjadi dua yaitu LAP (*Localized Aggressive Periodontitis*) dan GAP (*Generalized Aggressive Periodontitis*). Secara klinis LAP mempunyai kedalaman poket yang berat, serta jumlah plak minimal. LAP terjadi pada usia pubertas dan terjadi kerusakan tulang yang cepat. LAP didominasi oleh bakteri Aa (Reddy, 2011).

GAP umumnya terjadi pada usia <30 tahun, namun bisa terjadi pada usia >30 tahun dan tidak ada predileksi jenis kelamin. GAP memiliki jumlah plak bakteri yang minimal dengan kerusakan jaringan yang cepat dan mengenai semua gigi. GAP didominasi oleh bakteri Aa dan Pg(Reddy, 2011)



Gambar 2.3 : Tampilan Klinis Periodontitis Agresif dengan Adanya Plak (Carranza, 2015)

3. Periodontitis Sebagai Manifestasi Penyakit Sistemik

Periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik dapat diklasifikasikan menjadi kelainan hematologi, kelainan genetik, dan kelainan yang tidak disebutkan secara spesifik. Kelainan hematologi yang dapat menyebabkan periodontitis diantaranya *acquired* neutropenia, leukemia, dan lainnya. Kelainan genetik berupa familial dan neutropenia *cyclic*, *Down Syndrome*, *Papillon-Lefèvre Syndrome*, *sindromehistiocytosis*, *glycogen storage disease*, dan lainnya. Diagnosis periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik digunakan ketika kondisi sistemik merupakan faktor predisposisi utama dan ketika faktor lokal, seperti banyaknya plak dan kalkulus, tidak terlihat jelas (Carranza, 2015).

2.1.7 Lipopolisakarida (LPS)

Lipopolisakarida (LPS) yang disebut juga dengan endotoksin, merupakan sebuah molekul berukuran besar yang mengandung lipid A, antigen O dan oligosakarida yang terikat bersama. Lipid A dapat memicu respon inflamasi. LPS merupakan suprastruktur utama bakteri Gram negatif dalam membangun integritas struktural bakteri dan melindungi bakteri dari pertahanan imunitas *host* (Mariano *et al*, 2010)

Bakteri Gram-negatif diduga sebagai penyebab penyakit periodontal. Spesies bakteri Gram negatif ini mempunyai LPS yang merupakan komponen struktural dari selaput luar bakteri Gram negatif. Level LPS berkorelasi dengan persentase bakteri Gram negatif pada jaringan periodontal sehat dan periodontitis. Hal ini menunjukkan bahwa LPS mempunyai aktivitas biologis yang berperan pada patogenesis penyakit periodontal. LPS dapat meningkatkan akses ke jaringan gingiva, mengawali dan menimbulkan inflamasi yang menyebabkan produksi sitokin pro inflamatori dengan kadar tinggi sehingga terjadi destruksi jaringan ikat, ligamen periodontal, dan resorpsi tulang alveolar (Fine *et al*, dalam Kusumawardani, 2005).

2.2 Bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

2.2.1 Taksonomi

Bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : *Bacteria*
Filum : *Proteobacteria*
Kelas : *Gammaproteobacteria*
Ordo (Bangsa) : *Pasteurellales*
Famili (Suku) : *Pasteurellaceae*
Genus (Marga) : *Aggregatibacter*

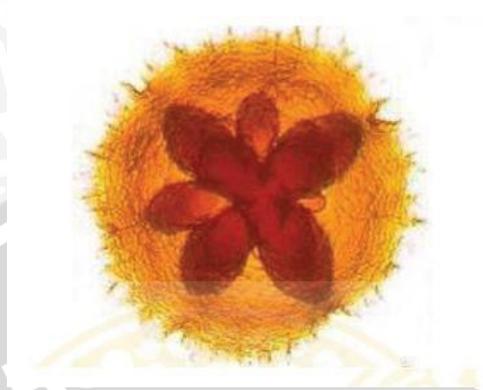
Spesies (Jenis) : *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Raja,2014)

2.2.2 Karakteristik Bakteri

Bakteri Aa sering ditemukan pada plak gigi, poket periodontal, dan sulkus gingiva. Bakteri ini merupakan penyebab dari periodontitis agresif. Faktor

virulensi bakteri *Aa* adalah lipopolisakarida (endotoksin), leukotoksin, kolagenase, bakteriosin, faktor penghambat kemotaksis, faktor sitotoksik, protein pengikat Fc (*Fragment crystallizable*), faktor penghambat fibroblas, faktor immunosupresif serta faktor penghambat adesif, invasi, dan fungsi dari leukosit PMN. Leukotoksin memiliki efek destruktif terhadap neutrofil, monosit, dan limfosit-T yang menyebabkan immunosupresi lokal pada area supragingival dan memiliki peran penting dalam perkembangan terjadinya Periodontitis Agresif. Endotoksin mempunyai potensi untuk memodulasi respon host dan berkontribusi terhadap kerusakan jaringan. Lipopolisakarida menstimulasi makrofag untuk melepaskan IL-1 β , IL-1 dan TNF. Sitokin dapat menstimulasi resorpsi tulang (Johansson,2011).

Bakteri *Aa* merupakan bakteri gram negatif fakultatif anaerob yang berukuran sekitar (0,7 x 1,0 μ), tidak bergerak, dapat tumbuh soliter atau berkoloni, dan kapnofilik. *Bakteri Aa* bersifat patogen opportunistik yang terdapat di mukosa rongga mulut, gigi, dan orofaring sebagai flora normal. Bakteri *Aa* membutuhkan lingkungan anaerob yang diperkaya dengan CO₂ 5-10%, suhu optimal 37°C, pH optimal 7-8,5 dan dapat distimulasi dengan reagent yang mempunyai berat molekul rendah dalam jumlah kecil untuk dapat tumbuh dan berkembang biak. Bakteri *Aa* yang baru diisolasi pada media agar akan membentuk koloni kecil dengan diameter 1-2mm, tampak berkerut (kasar) dan berbentuk seperti bintang (Raja,2014).



Gambar 2.4 Bakteri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, dilihat dengan menggunakan mikroskop tampak seperti bintang (*greek aktinos, ray shaped*) (Johansson,2011).

2.3. Biologi Dasar Tulang Alveolar

2.4.1 Definisi

Tulang alveolar merupakan organ yang secara metabolik aktif serta terdiri atas osteosit, osteoblas, osteoklas, osteosid, mineral 70% dan zat-zat organik 30%. Tulang, secara makroskopis, terdiri dari dua tipe jaringan, yaitu tulang kortikal dan tulang kanselus (spongiosa). Kedua tipe tersebut juga ditemukan dalam tulang alveolar. Tulang alveolar mempunyai bidang fasial dan lingual dari tulang kompakta yang dipisahkan oleh trabekulasi kanselus. Tulang kanselus ini terorientasi di sekitar gigi untuk membentuk dinding soket gigi (Mustaqimah, 2002).

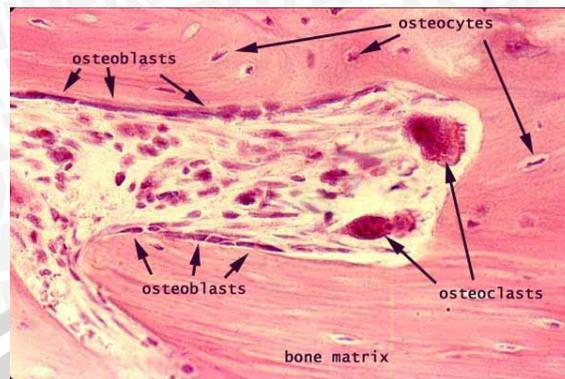
Tulang merupakan jaringan dinamis, mengandung sel-sel vital yang merespon berbagai stimulasi internal maupun eksternal. Pada keadaan fisiologis normal, terjadi remodelling tulang dengan adanya keseimbangan antara resorpsi dan aposisi tulang; namun pada kondisi patologis, misalnya inflamasi, keseimbangan tersebut terganggu sehingga mengakibatkan destruksi tulang.

Destruksi tulang, secara klinis maupun biologis, merupakan salah satu ciri utama dari penyakit periodontal (Mustaqimah, 2002).

2.4.2 Sel Osteoblas

Osteoblas berasal dari *local pluripotent mesenchymal stem cells*, yaitu dari sel stem stromal sumsum tulang (endogeneous) atau sel-sel stem mesenkim jaringan ikat (periosteum). Prekursor ini aka distimulasi untuk berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi preosteoblas, lalu berdiferensiasi lagi menjadi osteoblas yang matur. Osteoblas yang *mature* dapat mensekresikan matriks tulang yang terdiri atas kolagen tipe I, protein non kolagen dan proteoglikan. Beberapa protein non kolagen yang disintesis oleh osteoblas adalah *Alkali Fosfatase* (ALP), osteokalsin, osteopontin, sialoprotein, dan faktor pertumbuhan. Osteokalsin ini memiliki peranan penting dalam fase mineralisasi tulang (Antonio Nanci, 2008).

Bentuk selnya seperti kuboid, piramidal, dan seringkali berwujud lembaran utuh yang menyerupai susunan epitel. Berinti besar dan mempunyai satu anak inti dengan sitoplasma yang basofil karena terdapat nukleoprotein yang berperan mensintesis unsur organik matriks tulang. Membran plasma osteoblas mengandung enzim alkali fosfatase yang menandakan bahwa osteoblas tidak saja berhubungan dengan pembentukan matriks kolagen tulang, namun berhubungan juga dengan proses kalsifikasi (Antonio Nanci, 2008).



Gambar 2.5 Sel Osteoblas dan Sel Osteoklas (Antonio Nanci, 2008)

2.4.3 Sel Osteoklas

Osteoklas adalah sel yang berperan dalam proses resorpsi tulang. Osteoklas berasal dari stem sel hematopoietik yang terdapat pada sum-sum tulang dan limpa. Osteoklas merupakan sel dengan banyak inti, berukuran besar sehingga mudah dikenali, dan bertanggung jawab dalam proses resorpsi tulang. Osteoklas memiliki banyak mitokondria dan badan golgi. Sel osteoklas berasal dari progenitor makrofag di sum sum tulang dan pada proses pembentukan sampai perkembangannya memerlukan faktor solubel yang didapat dari sel osteoblas. Osteoklas memiliki struktur yang unik karena inti di dalamnya terdapat mitokondria yang sangat banyak, ribosom, dan lisosom yang berdiri sendiri dengan kompleks golgi yang luas (Antonio Nanci, 2008).

Osteoklas dalam melaksanakan fungsinya memproduksi daerah yang disebut sebagai *resorption pits* atau *Howship's lacunae* pada permukaan tulang yang termineralisasi. Selama proses resorpsi, osteoklas membentuk sebuah *tight annular seal* dengan tulang (*the "clear zone"*), mengeluarkan asam yang bertujuan untuk memecah komponen mineral dan enzim proteolitik (seperti *cysteine proteinases*) untuk memisahkan bahan organik (Arnett, 2003).

Osteoklas berasal dari sel prekursor hematopoietik lapisan monosit/makrofag. Sel stromal dan prekursor osteoblas mengekspresikan suatu anggota kelompok TNF-ligand yang disebut RANKL. Ligan permukaan sel ini menstimulasi osteoklasogenesis dan aktivitas osteoklas dengan berikatan pada reseptor umpannya, yaitu RANK, pada permukaan prekursor osteoklas. *Macrophage colony-stimulating factor* juga diperlukan untuk diferensiasi dan pertahanan hidup osteoklas. RANKL diekspresikan oleh osteoblas/sel stromal, fibroblas pada keadaan normal, dan sel limfosit yang telah teraktivasi pada keadaan inflamasi (Carranza, 2015).

Osteoklas merusak tulang dengan cara menempel pada permukaan tulang dan menurunkan pH sekelilingnya mencapai kadar asam sekitar 4,5. Mineral tulang kemudian larut dan kolagen menjadi pecah (Antonio Nanci, 2008).

2.4 Teh (*Camellia sinensis*)

2.4.1 Taksonomi Teh

Tanaman teh (*Camellia sinensis*) diklasifikasikan sebagai berikut :

Divisi	: <i>Spermatophyta</i> (tumbuhan biji)
Sub divisi	: <i>Angiospermae</i> (tumbuhan biji terbuka)
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i> (tumbuhan biji belah)
Sub kelas	: <i>Dialypetalae</i>
Ordo	: <i>Guttiferales (Clusiales)</i>
Familia	: <i>Camelliaceae (Tehaceae)</i>
Genus	: <i>Camellia</i>
Spesies	: <i>Camellia sinensis</i> (Widyaningrum, 2013)

2.4.2. Deskripsi Tanaman Teh

Tanaman teh merupakan tanaman yang tumbuh di daerah dengan curah hujan cukup tinggi dan ketinggian 700-1000 mdpl. Tanaman teh dapat tumbuh sampai ketinggian 6-9 m, di perkebunan tanaman teh dipertahankan sampai sekitar 1 m tingginya dengan pemangkasan secara berkala. Tanaman teh ini berbentuk pohon. Komoditas teh dihasilkan dari pucuk daun tanaman teh. Tanaman teh memiliki batang tegak berkayu dan bercabang-cabang sedangkan ujung ranting dan daun mudanya berambut halus. Daunnya tunggal bertangkai pendek dan letaknya berseling. Helai daun kaku seperti kulit tipis dengan panjang 6-18 cm, lebar 2-6 cm, dengan warna hijau dan permukaan yang mengkilap. Terdapat bunga disela-sela daun tunggal dan berkelamin ganda mempunyai garis tengah, warnanya putih cerah dengan kepala sari berwarna kuning dan baunya harum. Buahnya berbentuk kotak berdinding tebal, pecah menurut ruang. Pembudidayaan tanaman teh adalah dengan perbanyakan dengan biji, stek, sambungan dan cangkokan (Syarif dan Anis, dalam Christianto, 2010).



Gambar 2.6. Daun Tanaman teh (Handoko, 2007)

Bagian dari tanaman teh yang biasanya diproses untuk dikelola lebih lanjut adalah daunnya. Menurut proses pengolahannya, teh dapat diklasifikasikan

menjadi 3 jenis yaitu teh hitam (fermentasi penuh), teh oolong (semi fermentasi), dan teh hijau (tidak mengalami fermentasi) (Syarif dan Anis, dalam Christianto, 2010).

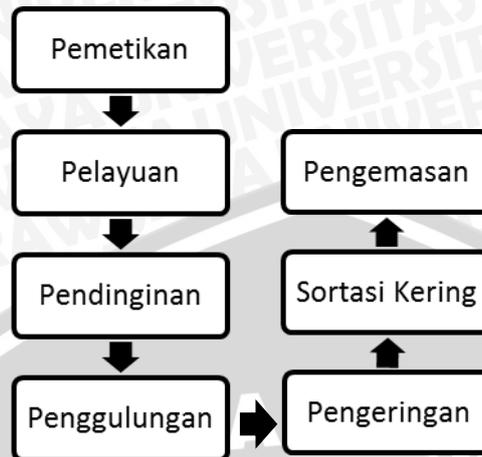
2.5. Teh Hijau

Teh hijau merupakan teh yang berasal dari pucuk daun teh hijau yang sebelumnya telah dipanaskan dengan uap air untuk menonaktifkan enzim-enzim yang terdapat di dalam daun teh, lalu digulung dan baru dikeringkan tanpa melewati proses fermentasi. Minuman teh hijau terasa lebih sepat bila dibandingkan dengan teh hitam, selain itu minuman teh hijau berwarna kuning kehijauan (Handoko, 2007)

Teh hijau dibuat dengan cara mengaktifkan enzim oksidase atau fenolase yang ada dalam pucuk teh segar, dengan cara pemanasan atau penguapan menggunakan uap panas. Metode ini digunakan untuk mencegah terjadinya oksidasi enzimatis katekin. Untuk mendapatkan teh hijau dari daun teh segar harus melalui beberapa proses yaitu proses pelayuan, proses pendinginan, proses penggulungan daun, proses pengeringan dan proses sortasi (Hartoyo, 2003)

2.5.1. Proses Pengolahan Teh Hijau

Teh hijau dibuat dengan cara mengaktifkan enzim oksidase atau fenolase yang ada dalam pucuk teh segar, dengan cara pemanasan atau penguapan menggunakan uap panas. Metode ini digunakan untuk mencegah terjadinya oksidasi enzimatis katekin. Dalam proses pengolahan teh hijau harus dihindari terjadinya proses fermentasi (Hartoyo,2003).



Gambar 2.7. Diagram Alur Pengolahan Teh Hijau (Handoko,2007)

Menurut Syah, 2006, pengolahan teh harus melalui proses sebagai berikut :

1. Pemetikan

Dilakukan pemetikan pada pucuk teh yang terdiri dari kuncup, ranting muda, dan daunnya. Pemetikan memiliki aturan tersendiri agar tanaman tidak rusak akibat petikan. Pemetikan yang tidak teratur menyebabkan tanaman teh menjadi cepat tinggi, bidang petik tidak rata dan jumlah petikan tidak banyak.

2. Pelayuan

Tujuan pelayuan adalah untuk mengurangi kadar air daun teh hingga 70%. Daun teh akan ditempatkan diatas loyang logam (*wire mesh*) dalam ruangan (semacam oven). Lalu udara dialirkan agar teh mengering secara menyeluruh. Waktu yang diperlukan pada proses ini adalah 12 hingga 17 jam. Hasil dari proses ini adalah teh menjadi layu dan lunak sehingga mudah dipilin.

3. Pendinginan

Bertujuan untuk mendinginkan daun setelah melalui pelayuan

4. Penggulungan

Tujuan penggulungan adalah untuk memecah sel-sel daun sehingga teh yang dihasilkan akan mempunyai rasa yang lebih sepet. Daun teh akan ditempatkan pada mesin penggiling dan akan berputar secara horizontal terhadap meja penggilingan. Proses penggulungan berkisar antara 15-30 menit.

5. Pengeringan

Proses pengeringan yang pertama kali dilakukan adalah dengan menggunakan ECP *drier*, lalu dilanjutkan dengan menggunakan *rotary drier*. Pada pengeringan pertama ini akan menurunkan kadar air menjadi 30-35% pada suhu 110°-135° C selama 30 menit. Proses pengeringan kedua dilakukan pada suhu 70°-95° C dengan waktu 60 – 90 menit. Pada proses ini produk teh hijau yang dihasilkan mempunyai kadar air 4-6%

6. Sortasi Kering

Proses ini bertujuan untuk mendapatkan teh hijau dengan berbagai kualitas mutu yaitu Peko (daun pucuk), jikeng (daun bawah / tua) dan bubuk (remukan daun)

2.5.2 Manfaat Teh Hijau

Teh hijau banyak disarankan untuk dikonsumsi karena manfaatnya berlipat. Teh hijau memiliki banyak manfaat yaitu sebagai anti kanker, antimikrobaa dan antibakteri, menurunkan kolesterol dalam darah sehingga terhindar dari aterosklerosis. Selain itu, teh hijau juga berfungsi sebagai antidiabetes, mencegah pengembangan bakteri penyebab gastritis, melindungi fungsi ginjal dengan menekan efek peracunan uremik, mencegah gigi berlubang dan menghilangkan bau mulut atau nafas tidak sedap,

mencegah osteoporosis, memperlambat proses terjadinya katarak, menghambat kerusakan paru-paru akibat tembakau. Teh hijau juga berperan dalam kecantikan yaitu menghambat proses penuaan, menurunkan berat badan, sebagai deodoran dan anti alergi, serta sebagai bahan campuran kosmetik. Sebuah penelitian yang dilakukan di Universitas Tohoku Jepang pada tahun 2006 menyimpulkan bahwa teh hijau dapat mengurangi angka kematian akibat penyakit kardiovaskular (Brannon,2007).

2.5.3 KandunganTeh Hijau

Teh hijau memiliki beberapa kandungan diantaranya adalah polifenol. Kadar polifenol tertinggi terdapat pada teh hijau. Salah satu polifenol dalam teh hijau adalah Flavonoid. Flavonoid terdiri dari berbagai jenis seperti flavanol , flavones, antosianin dan katekin. Flavonoid yang utama dalam teh hijau adalah katekin. Katekin berperan dalam menangkap radikal bebas hidroksil (OH) sehingga tidak mengoksidasi lemak, protein dan DNA dalam sel (Hartoyo, 2003).

NO	Komposisi	% berat kering
1	Kafein	7,43
2	(-) Epicatechin	1,98
3	(-) Epicatechin gallat	5,20
4	(-) Epigallocatechin	8,42
5	(-) Epigallocatechin gallat	20,29
6	Flavonol	2,23
7	Theanin	4,70
8	Asam glutamate	0,50
9	Asam Aspartat	0,50
10	Arginin	0,74
11	Asam amino lain	0,74
12	Gula	6,68
13	Bahan yang dapat mengendapkan alcohol	12,13
14	Kalium	3,96

Tabel 2.1. Komposisi kandungan zat kimia dalam daun teh hijau (Widyaningrum,2013)

Jenis Teh	Kandungan Katekin sebelum pengolahan (%)	Kandungan Katekin setelah pengolahan (%)	Katekin terdegradasi dalam pengolahan (%)
Teh Oolong	13,76	9,49	31,03
Teh Hijau	13,76	10,04	27,03
Teh Hitam	13,76	5,91	57,70

Tabel 2.2. Senyawa katekin pada pengolahan berbagai jenis teh (Towaha ,2013)

Teh hijau juga mengandung Kafein. Kafein yang terkandung dalam teh hijau berpengaruh positif pada aktivitas mental dan memperbaiki proses pencernaan makanan dalam lambung (Syah, 2006). Flavanol dalam teh hijau merupakan antioksidan alami yang terdapat dalam tanaman pangan dan mempunyai kemampuan mengikat logam. Flavanol diketahui mempunyai aktivitas yang dapat menguatkan dinding pembuluh darah kapiler dan memacu pengumpulan vitamin C (Towaha,2013).

Katekin merupakan senyawa yang paling dominan dalam polifenol. Katekin memiliki beberapa manfaat bagi kesehatan tubuh yaitu mampu mengurangi risiko penyakit jantung koroner, membunuh sel tumor, dan menghambat sel kanker. Katekin juga dapat membantu kelancaran proses pencernaan makanan dan mencegah terjadinya diabetes serta mampu menurunkan berat badan (Brannon,2007).

Katekin adalah senyawa yang larut dalam air, tidak berwarna dan memberikan rasa pahit terdiri dari *epigallocatechin gallate* (EGCG), *epigallocatechin* (EGC), *epigallocatechin gallate* (ECG), dan *epicatechin* (EC). Terdapat 30%-40% kandungan zat katekin yang terdapat dalam ekstrak teh hijau dan EGCG merupakan jenis katekin terbanyak yang terdapat pada teh hijau yaitu 67% dari total zat katekin dalam ekstrak teh hijau. EGCG merupakan zat dalam teh hijau yang dapat menekan proliferasi dan diferensiasi sel osteoklas

melalui jalur RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa- β Ligand*). Pada penelitian tikus model *Rheumatoid Arthritis*, EGCG akan menurunkan ekspresi dari RANKL yang diaktivasi oleh Sel limfosit, sehingga RANKL dan OPG akan dalam keadaan seimbang. Hal ini menyebabkan diferensiasi osteoklas akan menurun dan densitas tulang menjadi meningkat. EGCG menghambat sinyal RANKL melalui pengurangan aktivitas transkripsi dari NF- κ B dan penghambatan ikatan dengan RANK (Shen *et al*, 2009)

2.6. Maserasi

Maserasi merupakan salah satu metode yang digunakan dalam ekstraksi suatu zat. Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Pelarut yang sering digunakan adalah air, etanol, aseton, kloroform, dan etil asetat. Cairan penyaring akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif yang akan larut, karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dan di luar sel maka larutan terpekat didesak keluar. Tujuan dari maserasi adalah untuk menarik komponen kimia yang terdapat pada bahan alam (Saraswati, 2015).

Penyaringan zat aktif yang dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan pelarut yang sesuai dengan temperature kamar, terlindung dari cahaya. Cairan pelarut akan masuk ke dalam sel melewati dinding sel. Isi sel akan larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan di dalam sel dengan di luar sel. Larutan yang konsentrasinya tinggi akan terdesak keluar dan diganti oleh cairan pelarut dengan konsentrasi rendah (proses difusi). Peristiwa tersebut berulang sampai terjadi keseimbangan konsentrasi antara

larutan di luar sel dan di dalam sel. Keuntungan dari metode maserasi adalah peralatan yang digunakan sederhana. Sedangkan kerugiannya adalah waktu yang diperlukan untuk mengekstraksi sampel cukup lama, cairan pelarut yang digunakan lebih banyak, tidak dapat digunakan untuk bahan-bahan yang mempunyai tekstur keras seperti benzoin (Saraswati, 2015).

Penelitian yang dilakukan Sabri dan Dadan, 2016 yang menunjukkan bahwa ekstraksi teh hijau dengan teknik maserasi menggunakan pelarut etanol 96% akan mendapatkan kadar polifenol sebesar 20-40% dari total kandungan ekstraksi. Hal ini dikarenakan teknik maserasi dapat memisahkan bahan aktif teh hijau yang mengandung polifenol secara maksimal sehingga akan didapatkan kandungan katekin khususnya EGCG secara maksimal pula. Jika ekstraksi teh hijau menggunakan pelarut air hanya didapatkan kadar polifenol 14-20% dari total kandungan ekstraksi, sedangkan jika menggunakan pelarut aseton didapatkan kadar polifenol yang lebih tinggi yaitu 30-40%, namun pelarut aseton dapat menyebabkan efek toksik pada ekstrak.