

EFEK EKSTRAK DAUN TEH (*Camellia sinensis*) KONSENTRASI 0,5% TERHADAP KADAR sIgA PADA SALIVA PENDERITA GINGIVITIS

Juni Handajani^{*)}, Widya Asmara^{**)} dan Regina TC. Tandelilin^{*)}

^{*)}Bagian Biologi Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada

^{**)}Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada

Juni Handajani, Widya Asmara dan Regina TC. Tandelilin. Efek ekstrak daun the (*Camellia sinensis*) konsentrasi 0,5% terhadap kadar sIgA pada saliva penderita gingivitis. Journal Dentistry Indonesia 2004; 11 (1) : 17-23

Abstract

Enhanced humoral immune response (sIgA) can be caused by gingivitis. A study has been conducted on the effect of tea leaf extract (*Camellia sinensis*) at a concentration of 0,5% as mouth-wash on salivary sIgA level in gingivitis patients. Ten patients (age = 18-30 years) were divided into 2 groups so that five patients of the first group represented early gingivitis, and five patients of the second group represented normal gingiva. The gingival index by Loe dan Silness (1963) was measured one day before treatment and five days after treatment. The first group was given tea leaf extract solution (0,5%) and the others were given aquabidest as control. Five ml of each solution was mouth washed for 5 seconds and this was repeated two times in the morning and at night before sleeping. All treatments were repeated for five days. Saliva samples were collected one day before treatment and five days after treatment. The sIgA level was measured using sIgA ELISA kit (Salimetrics LLC). Optical Density was read on standard plate at 450 nm. The results showed a significant decrease in the salivary sIgA level and in the severity of gingivitis by mouth-washing with a tea leaf extract at a concentration 0.5%.

Pendahuluan

Zat kimia yang diperoleh paling banyak pada ekstrak daun teh hijau adalah polifenol atau disebut juga *catechins* dengan konsentrasi sekitar 30 %¹. Ada empat komponen polifenol dalam daun teh yaitu (-)-epigallo-

catechin galate (EGCG), (-)-epigallocatechin (EGC), (-)-epicatechin gallate (ECG) dan (-)-epicatechin (EC). Keempat komponen tersebut merupakan antioksidan yang penting. Diantara empat komponen tersebut, EGCG merupakan komponen polifenol yang paling banyak dalam daun

teh serta mempunyai aktivitas biologis yang paling kuat².

Diketahui bahwa fenol dan derivatnya dapat digunakan sebagai antimikroba, analgetik dan antiseptik. Adanya dugaan bahwa polifenol yang terdapat pada tumbuhan termasuk dalam daun teh dapat memodulasi metabolisme

asam arakhidonat melalui penghambatan siklooksigenase dan 5-lipoksigenase sehingga kemungkinan polifenol dalam daun teh hijau dapat berfungsi sebagai bahan immunosupresor yang dapat menghambat gejala inflamasi.

Hasil penelitian Handajani dan Ruspita³ menunjukkan bahwa infus daun teh hijau (*Camellia sinensis*) dapat menunjukkan efek antiradang terhadap udem buatan pada tikus Wistar. Penelitian selanjutnya menghasilkan ekstrak daun teh hijau dapat menghambat aktivitas fagositosis leukosit sehingga kemungkinan ekstrak daun teh dapat digunakan sebagai salah satu bahan immunosupresor^{4,5}. Polifenol dari ekstrak teh hijau dapat menunjukkan efek bakteristatik ataupun bakterisid tergantung pada konsentrasi yang digunakan⁶. Konsentrasi terendah ekstrak teh hijau yang mampu membunuh *S.mutans* adalah 2%⁷. Hasil penelitian Handajani⁸ bahwa ekstrak teh segar dengan konsentrasi 2% dapat menurunkan pembentukan plak gigi yang setara dengan Bactidol konsentrasi 2%.

Otake⁹ meneliti bahwa kandungan polifenol atau *catechins* dalam teh hijau mempunyai daya hambat terhadap *S.mutans* strains JC-2 (serotipe C) dengan cara bekerja membentuk enzim glukosiltransferase dari *S. mutans* sehingga mencegah glukosa dari sukrose. Hasil penelitian Sakana¹⁰ dan Oiwa¹¹ menyebutkan bahwa polifenol yang terdapat dalam daun teh hijau bisa mencegah penyakit gigi, efek pencegahannya terhadap karies gigi lebih baik dibandingkan dengan flour yang biasa digunakan pada pasta gigi¹². Berdasarkan hasil penelitian Sakana¹³ bahwa untuk menghambat *S.mutans* dan perlekatan *P.gingivalis* dibutuhkan konsentrasi polifenol sekitar 250µg-1000µg per ml.

EGCG menunjukkan efek yang kuat terhadap sel B untuk meningkatkan produksinya secara in vitro. EGCG yang diberikan secara topikal pada kulit mencit yang diinduksi radiasi UVB menunjukkan kemampuannya untuk meningkatkan infiltrasi sel makrofag dan neutrofil. Pemberian minuman teh hijau pada penderita kanker menunjukkan adanya peningkatan sel darah putih sekitar 30%-50%^{14,15}. EGCG dari teh hijau dan teh hitam mampu menstimulasi sel T. Adanya aktivasi sel T helper pada CD40L untuk berikatan dengan CD40 yang diekspresikan oleh limfosit B serta pengaruh sitokin, beberapa sel B berdiferensiasi menjadi sel yang memproduksi Ig. Sitokin yang berpengaruh pada jaringan mukosa untuk memproduksi sIgA adalah TGFβ¹⁶. EGC dan EGCG yang memiliki komponen trifenolik ring B akan meningkatkan produksi IgA pada limfosit tikus, sedangkan EC dan ECG yang memiliki komponen difenolik ring B tidak berpengaruh terhadap produksi IgA¹⁷. Pemberian minum teh hijau konsentrasi 1% dan 1,5% dapat menghambat pertumbuhan tumor dan mengembalikan fungsi imunologis yang berubah¹⁸.

Plak gigi merupakan lapisan bakteri yang lunak, tidak terkalsifikasi, menumpuk dan melekat pada permukaan gigi geligi dan obyek lain dalam mulut. Plak gigi merupakan faktor inisiasi terjadinya gingivitis. Gingivitis merupakan keadaan inflamasi pada gingiva ditandai dengan adanya perubahan-perubahan pada jaringan periodontal, antara lain gingiva akan menjadi bengkak, gingiva berwarna merah terang, gingiva menjadi sensitif dan mudah berdarah, terjadinya peningkatan eksudat gingiva dan mobilitas gigi¹⁹. Plak gigi yang mengandung bakteri Gram positif

dan negatif beserta produknya seperti lipopolisakarida (LPS), asam lipoteikoat (LTA), dekstran dan levan akan mentimulasi respon imun. Efek toksik bakteri plak berperan pada reaksi inflamasi gingiva atau gingivitis²⁰.

Imunoglobulin A (IgA) merupakan imunoglobulin yang diproduksi oleh glandula salivarius oleh sel plasma mukosal dalam bentuk sekresi polimerik IgA, kemudian dialirkan oleh reseptor, komponen sekresi, diekspresikan pada permukaan basolateral sel epitelial glandula dan dilepaskan ke saliva sebagai sekretori IgA (sIgA). SIgA sebagai produk dari *common mucosal immune system* (CMIS) terdiri atas limfosit B dan T, antigen-presenting sel dendritik dan makrofag. CMIS tidak merespon antigen secara sistemik, tetapi dari sumber lingkungan lokal seperti makanan, udara pada pernafasan, mikroorganisme komensal pada saluran pencernaan, pernafasan dan traktus genitalis²¹. Kadar sIgA dalam saliva yang tidak mendapat stimulasi yaitu 19,4 mg/100 ml²².

Pada penderita gingivitis kronis ditemukan kadar sIgA, IgG, IgM dan C3 tinggi di dalam cairan celah gingiva. Kadar sIgA dan IgM akan meningkat sesuai dengan keparahan gingivitis. Kadar sIgA dalam saliva penderita gingivitis lebih tinggi dibandingkan tanpa kelainan gingiva. Pada pasien dalam kondisi gingivitis menunjukkan kadar sIgA dalam saliva mencapai 22,9 mg/100 ml²³.

Plak gigi mempunyai peranan penting dalam etiologi kelainan jaringan periodontal diantaranya gingivitis. Gingivitis sebagai keadaan inflamasi pada gingiva ditandai dengan adanya perubahan-perubahan pada jaringan periodontal. Pada keadaan gingivitis akan terjadi kenaikan

kadar sIgA saliva. Masalahnya belum diketahui apakah ekstrak daun teh (*Camellia sinensis*) konsentrasi 0,5% mempunyai efek terhadap kadar sIgA saliva penderita gingivitis.

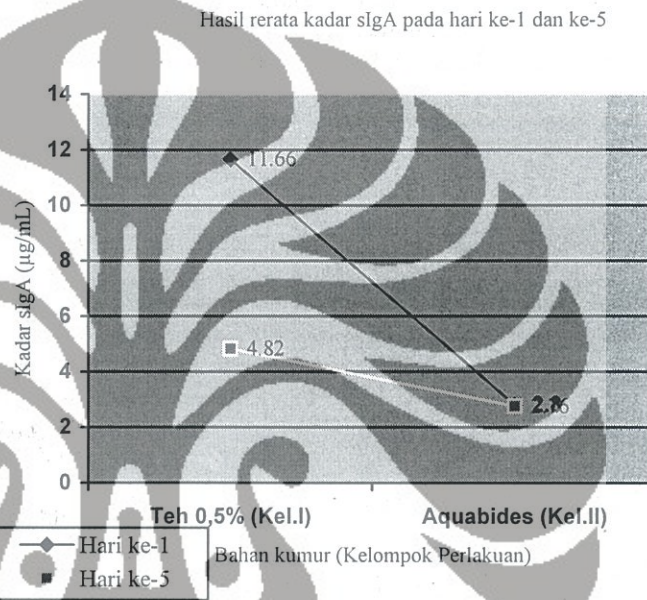
Bahan dan Cara Kerja

Pada penelitian ini menggunakan teh hijau yang sudah beredar di pasaran (merk *Kepala Djenggot*). Pembuatan ekstrak teh hijau dilakukan di Pusat Penelitian Obat Tradisional (PPOT) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Konsentrasi bahan kumur ekstrak teh hijau adalah 0,5%. Pengukuran kadar sIgA saliva dilakukan di Laboratorium Hayati Universitas Gadjah Mada.

Subyek penelitian adalah mahasiswa penderita gingivitis di lingkungan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dengan usia antara 18-30 tahun. Kriteria kesehatan gingiva berdasarkan Indeks Gingiva (Loe dan Silness, 1963) dengan cara memberi skor perdarahan yang terjadi setelah probing menggunakan probe periodontal pada bagian bukal, lingual, mesial dan distal sulkus gingiva serta dapat dilihat setelah 20-30 detik. Skor perdarahan sebagai berikut: Skor 0 : tidak ada peradangan, Skor 1: peradangan ringan, sedikit perubahan warna dan sedikit pembengkakan, Skor 2: peradangan sedang, permukaan gingiva halus dan mengkilat, kemerahan, oedem, hipertrofi; terjadi perdarahan bila dilakukan penekanan (*probing*), Skor 3: peradangan berat, ditandai dengan kemerahan sampai *mucogingival fold* serta hipertrofi; cenderung terjadi perdarahan spontan. Indeks gingiva ditentukan dari hasil pembagian jumlah skor perdarahan dibagi dengan jumlah daerah yang diperiksa. Kriteria Indeks Gingiva skor 1,0 – 3,0 =

Tabel 1. Rerata dan standar deviasi kadar sIgA ($\mu\text{g/mL}$) pada hari ke-1 dan ke-5.

Kelompok	Hari ke-1		Hari Ke-5	
	X	SD	X	SD
I	11,66	5,49	4,82	1,04
II	2,8	0,29	2,76	0,32



Tabel 2. Hasil uji t pengaruh bahan kumur ekstrak teh terhadap kadar sIgA saliva.

Sumber	Rata-rata	t	Sig.
I1 – I5	6,8400	3,832	0,019*
II – II5	8,9000	3,505	0,025*
III – II5	0,0400	1,000	0,374

Keterangan : I,II = kelompok perlakuan, 1 dan 5 = pengukuran kadar sIgA hari ke-1 dan ke-5. t = t hitung. Sig = kemaknaan ($p < 0.01$)

penderita gingivitis dan skor 0,0 – 0,9 = gingiva sehat.

Subyek sebanyak 10 orang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 5 orang menderita gingivitis (Kelompok I) dan 5 orang gingiva normal (Kelompok II). Kelompok I diberikan bahan kumur ekstrak

teh hijau konsentrasi 0,5% dan kelompok II diberikan bahan kumur Aquabides. Semua subyek dilakukan *prophylaxis* yaitu membersihkan semua deposit yang menempel pada permukaan gigi berupa karang gigi, plak gigi dan deposit lain yang menempel pada

freezer kemudian di...
va di vortex kemudian disentrifuse
kecepatan 3.000 rpm selama 15
menit. Bagian yang bening di-
ambil menggunakan pipet dima-
sukkan ke dalam tube yang telah
dilabel, serta supernatan dibuang.
Pengukuran kadar sIgA dilakukan
menggunakan sIgA ELISA Kit.
Absorbansi dibaca pada 450 nm.
Kadar sIgA di-tentukan melalui
interpolasi dari kurve standar.

Hasil Penelitian

Pengukuran kadar sIgA
saliva menggunakan sIgA ELISA
kit (Salimetrics LLC, USA).
Rerata dan standar deviasi kadar
sIgA dapat dilihat pada Tabel 1.
Untuk memperjelas pengaruh
bahan kumur teh terhadap
perubahan kadar sIgA dari Tabel
1 dapat dilihat pada Gambar 1.

Analisis uji t dilakukan un-
tuk mengetahui pengaruh masing-
masing bahan kumur terhadap
kadar sIgA saliva penderita
gingivitis. Hasil uji t dapat dilihat
pada Tabel 2.

gigi berperan
inflamasi gingiva. Pada kea...
ini jalur komplemen klasik dan
alternatif diaktivasi, limfosit
distimulasi, limfokin dilepaskan
dan makrofag menjadi aktif.
Aktivitas imunitas seluler oleh
antigen kuman di dalam plak gigi
mengakibatkan proliferasi sel T
dan sel B. Subpopulasi sel T
sangat sitotoksik terhadap jari-
ngan gingiva. Limfosit memasok
mediator terlarut seperti MIF
(*macrophage inhibiting factors*),
faktor kemotaktik yang berfungsi
menarik makrofag dan PMN,
neutrofil, dan limfotoksin yang me-
rusak fibroblas. Akibatnya antigen
akan masuk lebih dalam lagi ke
jaringan periodonsium. Pada awal
gingivitis, respons imun dibang-
kitkan terhadap antigen plak gigi,
akibatnya apabila terjadi akumu-
lasi plak gigi, respons imun men-
jadi lebih kompleks dalam ber-
bagai bentuk reaksi hipersen-
sitivitas yang akan merusak
jaringan gingiva. Kerusakan ini
disebabkan oleh interaksi material

mencega...
permukaan gigi maup...
selanjutnya sIgA dapat meng-
hambat aktivitas enzim yang
berasal dari bakteri dan meng-
hambat perlekatan bakteri ke
permukaan mukosa maupun
gigi²⁴.

Pada pemeriksaan klinis
terlihat adanya penurunan ke-
parahan gingivitis pada hari ke-5
setelah menggunakan bahan
kumur teh karena ekstrak teh yang
mengandung polifenol dapat
menghambat pembentukan plak
gigi dengan cara merusak dinding
sel bakteri penyebab plak gigi.
Hal ini sesuai pendapat Horiba⁶
bahwa polifenol dari ekstrak teh
hijau dapat menunjukkan efek
bakteriostatik ataupun bakterisid
tergantung pada konsentrasi yang
digunakan. Hasil ini juga men-
dukung hasil penelitian sebe-
lumnya bahwa konsentrasi ter-
endah ekstrak teh hijau yang
mampu membunuh *S.mutan* se-

cara *in vitro* adalah 2%⁷ dan ekstrak teh segar dengan konsentrasi 2% dapat menurunkan pembentukan plak gigi yang setara dengan Bactidol konsentrasi 2%⁸. Pada penelitian ini menggunakan ekstrak teh hijau dengan konsentrasi yang lebih rendah dari hasil penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa konsentrasi 0,5% ekstrak teh hijau telah mempunyai kemampuan menurunkan kondisi gingivitis atau menunjukkan kemampuan pengobatan terhadap keadaan gingivitis.

Ekstrak daun teh yang mengandung polifenol juga berpengaruh terhadap proses enzimatis dalam sistem komplemen, sedangkan Lehninger²⁵ mengemukakan bahwa sistem enzimatis merupakan sistem yang labil dan mudah terganggu. Polifenol kemungkinan dapat menghambat aktivitas kedua jalur sistem komplemen, sehingga polifenol tersebut akan menghambat pembentukan komponen C3b pada sistem komplemen yang merupakan opsonin yang dibutuhkan pada proses fagositosis²⁶. Aktivitas makrofag oleh berbagai macam rangsangan (faktor kemo-taktik maupun rangsangan fagositosis) dapat mengaktifkan fosfolipase pada membran sel untuk membentuk asam arakhidonat. Metabolisme asam arakhidonat ini melalui dua jalur yaitu jalur lipooksigenase yang menghasilkan lekotrien, dan jalur siklooksigenase yang menghasilkan prostaglandin dan tromboksan. Terbentuknya mediator-mediator inflamasi seperti prostaglandin, tromboksan dan lekotrien merupakan penyebab timbulnya gangguan pada proses inflamasi²⁷. Apabila aktivasi makrofag berkurang maka pembentukan asam arakhidonat juga akan terhambat sehingga mediator-mediator yang dihasilkan juga akan berkurang, sehingga pengurangan gejala

inflamasi diduga karena kerja immunosupresor ekstrak daun teh yang menyebabkan tertekannya fungsi fagositosis makrofag.

Pendapat ini mendukung hasil penelitian sebelumnya bahwa infus daun teh hijau (*Camellia Sinensis*) dapat menunjukkan efek antiradang terhadap udem buatan pada tikus Wistar³ dan ekstrak daun teh hijau dapat menghambat aktivitas fagositosis lekosit⁴. Pendapat yang sama juga dikemukakan oleh Nakagami²⁸ bahwa komponen polifenol dalam daun teh memiliki fungsi sebagai *natural biological response modifiers* (BRM) dengan cara memproteksi sel atau jaringan terhadap injuri khususnya yang disebabkan oleh peroksidasi lipid dan atau oksidasi yang dimediasi enzim. Fungsi polifenol ini dengan cara menghambat reaksi cascade komplemen sehingga akan menghambat terjadinya inflamasi.

Peranan polifenol dalam bahan kumur ekstrak teh akan mempengaruhi homeostatis bakteri yang terlibat dalam pembentukan plak gigi sehingga pembentukan plak gigi akan dihambat, baik dengan cara daya antibakteri polifenol maupun daya fagositosis bakteri. Adanya penekanan aktivitas fagositosis bakteri oleh polifenol teh mengakibatkan mediator inflamasi tidak terbentuk. Adanya penurunan antigen plak gigi ini mengakibatkan jalur komplemen tidak teraktivasi, sel T serta sel B tidak berproliferasi. Penurunan ini akan berpengaruh terhadap menurunnya respons imun berupa penurunan keadaan inflamasi gingiva yang ditandai penurunan kadar sIgA.

Salah satu kandungan dalam ekstrak kasar teh adalah *alkylamines* yang merupakan salah satu komponen asam amino *L-theanine* dalam teh hijau, ternyata juga dapat ditemukan dalam

darah, urine, air susu maupun sekresi vaginal. *Alkylamines* juga disekresikan oleh bakteri komensal maupun patogen. Kandungan *alkylamines* dalam teh sangat sedikit tetapi mampu membuat pertahanan secara alami terhadap infeksi bakteri dengan cara membuat memori pada sel T $\gamma\delta$. Apabila ada infeksi bakteri dengan mensekresi *alkylamines*, maka memori sel T $\gamma\delta$ akan merespon *alkylamines* tersebut dalam waktu 2 jam dengan cara memproduksi lebih banyak sel T $\gamma\delta$ ²⁹. Pada manusia kandungan sel T $\gamma\delta$ sekitar 2%-5% dari total sel T darah tepi. Fungsi sel T $\gamma\delta$ antara lain untuk mengenali perbedaan bentuk antigen. Pada lapisan epitel mukosa ditemukan sebagian besar adalah reseptor sel T $\gamma\delta$ ¹⁶. Penggunaan bahan kumur ekstrak kasar teh dengan kandungan *alkylamines* secara lokal akan meningkatkan memori sel T $\gamma\delta$ yang reseptornya terdapat pada gingiva, sehingga apabila ada infeksi bakteri dengan sekresi *alkylamines*, maka sel T $\gamma\delta$ pada epitel gingiva akan merespon *alkylamines* tersebut dengan cara sekresi sitokin maupun aktivasi fungsi efektor regulator maupun sitolitik terhadap antigen bakteri penyebab gingivitis. Akibatnya infeksi bakteri akan dihambat dan keadaan gingivitis akan menurun.

Hasil penelitian ini menunjukkan ekstrak kasar teh hijau konsentrasi 0,5% mempunyai kemampuan dalam pengobatan keadaan gingivitis, sehingga dari hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk pengembangan lebih lanjut dalam pembuatan bahan kumur untuk peningkatan kesehatan rongga mulut.

Kesimpulan dan Saran

Dari hasil penelitian ini

dapat ditarik kesimpulan bahwa bahan kumur ekstrak teh hijau konsentrasi 0,5% dapat menurunkan keparahan gingivitis yang ditandai dengan penurunan kadar sIgA saliva. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pengaruh bahan kumur teh terhadap respon imun seluler sehingga dapat lebih diketahui mekanisme peranan daun teh terhadap gingivitis.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Gadjah Mada melalui dana DIK-MAK 5250 tahun anggaran 2003 yang telah membiayai penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Oki AS. Pengaruh Pemberian Teh Hijau (*Camellia sinensis*) terhadap Agregasi Platelet, *Ceramah singkat FKG Unair* 1996. 925-7.
2. Price W. dan Spitzer JC. Variation in the Amounts of Individual Flavanols in a Range of Green Tea, *Food Chem* 1993. 47:271-6.
3. Handajani J dan Ruspita I. Efek Antiradang Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis*) terhadap udem buatan pada tikus putih jantan galur wistar, *MIKGI* 2000. 2(4) : 63-6.
4. Handajani J. Pengaruh Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis*) terhadap Aktivitas Fagositosis Lekosit secara in vitro, *Journal Kedokteran Yarsi*. 2000. 9 (9): 45-52.
5. Handajani J. Daya Imunomodulasi Daun Teh Segar (*Camellia Sinensis*) *MIKGI* 2002. 4(7):175-7.
6. Horiba N, Maekawa Y, Ito M, Matsumoto T. dan Nakamura H. A Pilot Study of Japanese Green Tea as a Medicament: Antibacterial and Bactericidal Effects, *J Endod* 1991. 17 (3) : 122-4.
7. Indrawati R dan Rini Devi-janti R. Beda Daya Antibakteri Kandungan Teh Hijau dan Teh Hitam terhadap Kuman Penyebab Karies Gigi, *Ceramah Poster FKG Unair*. 1996. 967-73.
8. Handajani J. Pengaruh Ekstrak Daun Teh Segar Konsentrasi 2% terhadap Pembentukan Plak Gigi, *J Gerbang Inovasi*. 2002. 7(15-16): 9-13
9. Otake S. Anti Caries Effects of Polyphenolic Compounds from Japanese Green Tea, *J Caries Res* 1991. 25 (6) : 438-43.
10. Sakanata S, Kim M, Tani-guchi M. dan Yamamoto T. Antibacterial Substances in Japanese Green Tea against *Streptococcus mutans*, a cariogenic bacterium, *Agric Biol Chem* 1989. 54: 2925-9.
11. Oiwa T, Sakanata S, Kim M, Ozaki T, Kashiwagi M, Hasegawa Y, Yoshihara Y and Yoshida S. Inhibitory effects of Tea Polyphenols against human dental plaque formation, *Jap J Pediatr Dent* 1993. 31 : 247-51.
12. Setijanto RD, Rahardjo MB, Sularso H dan Hidajati HE. Daya Hambat Fluorida dalam minuman teh hitam terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans*, *Kumpulan Naskah TIMNAS I 1997*. 301-6.
13. Sakanata S, Chen XF, and Yamamoto T. *Anticaries and Anti-Periodontal Effect of Green Tea (Camellia sinensis) polyphenol*, Taiyo Kagaku Co Yokkaichi Mie 510. Japan 1995. 97-106.
14. Sakagami H, Asano K, Hara Y dan Shimamura T. Stimulation of human monocyte and polymorphonuclear cell iodination and interleukin-1 production by epigallocatechin gallate. *J Leukoc Biol* 1992. 51: 478-83.
15. Higashi-Okai K, Taniguchi M, dan Okai Y. Potent suppressive activity of pheophytin a and b non-polyphenolic fraction of green tea (*Camellia sinensis*) against the activation of oxygen radical generation, cytokine release and chemotaxis of human polymorpho-nuclear neutrophils (PMNs), *Journal of Fermentation and Bioengineering* 1998. 85: 555 -8.
16. Abbas AK dan Lichtman AH. *Basic Immunology*, WB Saunders Co. Philadelphia 2001
17. Yamada K dan Tachibana H. *Recent Topics in antioxidative factors*. *Bio Factors* 2000. 13: 167-72.
18. Zhu M, Gong Y, Yang Z, Ge G, Han C dan Chen J. *Green Tea and Its major Components Ameliorate Immune Dysfunction in Mice Bearing Lewis Lung Carcinoma and Treated With Carcinogen NNK*, *Nutrition and Cancer* 1999. 35 (1): 64-72.
19. Manson JD dan Eley BM. *Buku Ajar Periodonti* (terj.), Hipocrates Jakarta 1993. 67-80.
20. Sanz M, Newman MG and Nisengard R. Periodontal Microbiology dalam *Clinical Periodontology* (Carranza FA ed), ed 7, Philadelphia WB Saunders Co 1990. 342-372.
21. Russel MW, Hajishengalis G, Childers NK dan Michalek SM. Secretory Immunity in Defense against Cariogenic Mutans Streptococci, *Caries Res* 1999. 33 : 4-15.
22. Lehner T. *Immunology of Oral Diseases*. 3rd ed. Blacwell Scientific Publication Oxford 1992. 11-12.
23. Roeslan BO dan Sadono M H. Respons Imun Humoral di dalam Air Liur Penderita Gingivitis, *JKGUI* 1997. 4 : 693-7.
24. Guven O dan De Visscher GAM. Salivary IgA in Periodontal Disease *J Periodontal* 1982. 53:334-5.
25. Lehninger AL. *Dasar-dasar Bio-kimia Jilid 1*, Alih Bahasa Maggy Thenawijaya, Penerbit Erlangga. Jakarta 1988. 235.
26. Wagner H dan Jurcic K. Assay for Immunomodulation and Effects on Mediators of Inflammation, *Methods in Plant Biochemistry*. 1991. 6: 195-215.
27. Ward AP. *Mekanisme Respons, dalam Immunologi III, edisi 3*,

- Penerjemah Samik Wahab, Uni-versitas Gajah Mada Press Yogyakarta 1993. 223-6.
28. Nakagami T, Nanaumi-Tamura N, Toyomura K, Nakamura T, dan Shigehisa T. Dietary Flavonoids as Potential Natural Biological Response Modifiers Affecting the Autoimmune Systems, *Journal of Food Science* 1995. 66(4): 653-6.
29. Kamath AB, Wang L, Das H, Li L, Reinold VN, and Bukowski JF. Antigen in tea-beverage prime human V γ 2V δ 2 T cell in vitro and in vivo for memory and non memory antibacterial cytokine responses *PNAS*. 2003:100(10): 609-14.

