

Perbedaan Angka Kejadian Nekrosis Pulpa dengan Abses Apikalis Kronis antara Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Non Diabetes Mellitus di RSUD Dr. Moewardi

The Difference of Pulp Necrosis with Chronic Apical Abscess Incidence between Diabetes Mellitus Type 2 and Non Diabetes Mellitus Patients in RSUD Dr. Moewardi.

Cakradata Yudha Poetera, Adi Prayitno, Marwoto

Faculty of Medicine, Sebelas Maret University

ABSTRACT

Cakradata Yudha Poetera, G0011056, 2014. *The Difference of Pulp Necrosis with Chronic Apical Abscess Incidence between Diabetes Mellitus Type 2 and Non Diabetes Mellitus Patients in RSUD Dr. Moewardi. Mini Thesis. Faculty of Medicine, University of Sebelas Maret Surakarta.*

Background: *Pulp necrosis is a continuation of pulp inflammation that did not receive adequate treatment. Necrotic pulp along with bacteria growing in the vicinity can cause an inflammatory response in the periapical tissues. This study aimed to determine differences in the incidence of pulp necrosis with chronic apical abscess between diabetes mellitus type 2 and non diabetes mellitus patients at RSUD Dr. Moewardi.*

Methods: *This study was identified by case control study design and cross sectional approach in observational analytical strategy. Study data were collected from medical record of patient at Poliklinik Gigi dan Mulut RSUD Dr. Moewardi between March 2014 and November 2014. Samples were taken using purposive sampling method. All subjects who met the inclusion and exclusion criteria were sampled. Patients were classified into four groups: patient with diabetes mellitus type 2 and pulp necrosis with chronic apical abscess, diabetes mellitus type 2 and dental caries, non diabetes mellitus and pulp necrosis with chronic apical abscess, non diabetes mellitus and dental caries. Data were analyzed by Chi Square test ($\alpha = 0.05$).*

Results: *Subjects who met inclusion and exclusion criteria were 43 people. The amount of diabetes mellitus type 2 and pulp necrosis with chronic apical abscess was 10 person, 8 person of diabetes mellitus type 2 and dental caries, 8 person with non diabetes mellitus and pulp necrosis with chronic apical abscess, and 22 person with non diabetes mellitus and dental caries. The result of Chi Square test demonstrated a significant difference between the four group with $p = 0.002$ ($p < 0.05$).*

Conclusions: *There is a significant difference of pulp necrosis with chronic apical abscess incidence between diabetes mellitus type 2 and non diabetes mellitus patient in RSUD Dr. Moewardi.*

Keywords: *pulp necrosis, chronic apical abscess, diabetes mellitus type 2*

commit to user

PENDAHULUAN

Penyakit gigi dan mulut merupakan suatu bagian yang penting dari kesehatan secara umum. Infeksi pada mulut dan maksilofasial sering menjadi penyebab penyakit pada gigi di seluruh dunia. Di negara berkembang, terjadi kecenderungan peningkatan penyakit gigi dan mulut khususnya karies gigi, penyakit gusi (periodontitis), maloklusi, dan kanker mulut. Terdapat sekitar 60%-90% anak-anak yang mengalami masalah gigi berlubang, sedangkan untuk orang dewasa hampir 100% mengalami masalah gigi berlubang di dunia (WHO, 2014). Hasil Riskesdas tahun 2013 menunjukkan prevalensi penyakit gigi dan mulut di Indonesia adalah sebesar 25.9% dan berdasarkan Riskesdas yang diselenggarakan oleh Kementerian Kesehatan di tahun 2007 menunjukkan 72.1% penduduk Indonesia mengalami karies gigi.

Inflamasi pada pulpa gigi dapat disebabkan oleh karies gigi, yang dihasilkan dari infeksi bakteri. Sel odontoblas adalah sel pertama yang menghadapi antigen bakteri (Staquet, 2011; Hahn, 2007). Hal ini menginduksi kemotaksis dari sel dendritik imatur. Infeksi yang berlangsung terus menerus

menyebabkan aktivasi respons imun adaptif. Penyakit pada pulpa dapat berupa *pulpitis reversible*, *pulpitis irreversible*, dan nekrosis pulpa (Zero, 2011). Infeksi bakteri pada pulpa gigi juga dapat menyebabkan lesi periapikal, salah satunya abses. Abses apikalis kronis merupakan keadaan yang timbul akibat lesi yang berjalan lama yang kemudian mengadakan drainase ke mukosa atau permukaan kulit dan membentuk abses. Abses apikalis kronis disebabkan oleh nekrosis pulpa yang meluas ke jaringan periapikal, dapat juga disebabkan oleh abses akut yang sebelumnya terjadi. Abses adalah kumpulan pus yang terbentuk dalam jaringan. Abses apikalis kronis merupakan reaksi pertahanan yang bertujuan untuk mencegah infeksi menyebar ke bagian tubuh lainnya (Walton dan Torabinejad, 2009).

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (ADA, 2005). Menurut WHO 1980, dikatakan bahwa diabetes mellitus adalah suatu kumpulan masalah anatomi dan kimiawi yang merupakan akibat dari sejumlah faktor dengan defisiensi absolut atau

relatif dan gangguan fungsi insulin. Dalam beberapa tahun terakhir ini, penyakit dan cara penanggulangan penyakit diabetes mellitus sangat menyita perhatian dunia kedokteran. Hal ini dikarenakan jumlah penderita diabetes yang semakin meningkat dari waktu ke waktu. Pada tahun 2004, terdapat 170 juta penderita diabetes mellitus di seluruh dunia (WHO, 2004). Di Indonesia, jumlah penderita diabetes mellitus menduduki peringkat keenam terbanyak di dunia. Prevalensi penderita diabetes mellitus di Indonesia mencapai 5.7 %, yang berarti lebih dari 12 juta penduduk Indonesia saat ini menderita diabetes mellitus (Depkes, 2008). Pada diabetes mellitus terjadi defisiensi atau gangguan fungsi insulin. Insulin merupakan suatu hormon yang diproduksi oleh sel beta pankreas yang produksinya diatur oleh kadar gula dalam darah (Ganong, 2003).

Kemungkinan keterkaitan antara proses inflamasi kronik rongga mulut, seperti periodontitis apikal dan penyakit periodontal, dan penyakit sistemik merupakan aspek menarik di bidang medis dan dokter gigi. Periodontitis apikal kronik memberikan kontribusi pada karakteristik penyakit periodontal:

1) Keduanya merupakan infeksi kronik

pada rongga mulut. 2) Mikroba gram-negatif anaerob yang ditemukan serupa, dan 3) Kedua proses infeksi tersebut meningkatkan level mediator inflamasi yang memiliki dampak di level sistemik. Salah satu kelainan sistemik adalah diabetes mellitus, sehingga dapat diasumsikan bahwa terapi periodontitis apikal kronik dan perawatan endodontik juga berhubungan dengan diabetes mellitus (Martinez et al., 2011). Hasil dari beberapa studi menyatakan bahwa penyakit periapikal memiliki kontribusi ketidakseimbangan metabolik pada diabetik. Dari uraian di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini, sehingga diharapkan penelitian ini dapat bermanfaat untuk ilmu kedokteran khususnya di bidang kesehatan gigi dan mulut.

SUBJEK DAN METODE

Penelitian yang akan dilakukan menggunakan penelitian epidemiologi analitik dengan desain studi *case control* dan pendekatan *cross sectional*. Penelitian *case control* merupakan penelitian epidemiologis analitik observasional yang menelaah hubungan antara efek tertentu dengan faktor risiko tertentu (Sastroasmoro, 2011).

Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Gigi dan Mulut RSUD Dr. Moerwardi.

Subjek yang digunakan adalah Seluruh pasien yang berkunjung ke poliklinik gigi dan mulut RSUD Dr. Moewardi Surakarta mulai bulan Maret 2014 – November 2014 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Kriteria inklusi merupakan pasien yang terdiagnosis nekrosis pulpa dengan abses apikalis kronis atau karies, pasien dengan DM tipe 2 dan tanpa DM dan pasien dengan usia ≥ 40 tahun sedangkan kriteria eksklusinya pasien dengan penyakit Diabetes Mellitus Tipe 1. Jumlah sampel sebanyak 43 pasien.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah nekrosis pulpa dengan abses apikalis kronis. Yang dimaksud dengan nekrosis pulpa dengan abses periapikalis kronis adalah nekrosis yang sering terjadi akibat peradangan pulpa yang terus menerus. Abses apikalis kronis merupakan keadaan yang timbul akibat lesi yang berjalan lama yang kemudian mengadakan drainase ke mukosa atau permukaan kulit dan membentuk abses. Abses apikalis kronis disebabkan oleh nekrosis pulpa yang meluas ke jaringan periapikal, dapat juga disebabkan oleh abses akut yang sebelumnya terjadi. Data nekrosis pulpa dengan abses periapikalis kronis dikumpulkan melalui pemeriksaan rekam medis di RSUD Dr Moewardi menggunakan

metode gambaran radiologi pulpa dan periapikal.

Variabel terikat pada penelitian ini adalah diabetes mellitus tipe 2. Diabetes mellitus tipe 2 merupakan diabetes yang dikarenakan oleh adanya kelainan sekresi insulin yang progresif dan adanya resistensi insulin.

Perbedaan angka kejadian nekrosis pulpa dengan abses apikalis kronis antara pasien diabetes mellitus tipe 2 dan non diabetes mellitus di RSUD Dr. Moewardi surakarta diolah menggunakan analisis *chi square*. Kemaknaan statistik dari *Odds Ratio* ditunjukkan oleh nilai *p*. Hasil signifikan apabila $p < 0.05$. Data yang diperoleh selanjutnya diolah dengan menggunakan SPSS 20.

HASIL

Subjek penelitian adalah sebanyak 43 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, didapatkan jumlah laki-laki sebanyak 15 pasien (34.9%) dan perempuan sebanyak 28 pasien (65.1%).

Hasil pada penelitian ini dapat dijabarkan pada tabel 1 berikut ini:

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Subjek Penelitian

Jenis Kelamin	Jumlah	Persentase (%)
Laki-laki	15	34.9
Perempuan	28	65.1
Total	43	100.0

Tabel 2. Proporsi Subjek Penelitian Berdasarkan Diagnosis Penyakit

Diagnosis	Jumlah	Persentase (%)
Diabetes Mellitus Tipe 2	13	30.2
Non Diabetes Mellitus	30	69.8
Total	43	100.0

Tabel 2 menunjukkan hasil bahwa subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan diagnosis penyakitnya, yaitu diabetes mellitus tipe 2 dan non diabetes mellitus. Data tabel 4.2 menunjukkan bahwa subjek penelitian dengan diabetes mellitus tipe 2 berjumlah 13 pasien (30.2%) dan non diabetes mellitus berjumlah 30 pasien (69.8%).

Tabel 3. Proporsi antara Nekrosis Pulpa dengan Abses Apikalis Kronis pada Pasien Diabetes Mellitus tipe 2 dan Non Diabetes Mellitus

	Nekrosis Pulpa dengan Abses Apikalis Kronis (+)	%	Karies Gigi (Pulpa Vital)	%	Jumlah	%
Diabetes Mellitus tipe 2	10	23.3	3	7.0	13	30.2
Non Diabetes Mellitus	8	18.6	22	51.2	30	69.8
Total	18	41.9	25	58.1	43	100.0

Tabel 3 menunjukkan jumlah pasien nekrosis pulpa dengan abses apikalis kronis yang menderita diabetes mellitus tipe 2 sebanyak 10 pasien (23.3%) dan 3 pasien (7.0%) mengalami karies gigi (belum nekrosis pulpa dengan abses apikalis kronis) dari total sampel sebanyak 13 pasien (30.2%). Sedangkan dari total 43 pasien non diabetes mellitus, hanya 8 pasien (18.6%) yang didiagnosis nekrosis pulpa dengan abses apikalis kronis sedangkan 22 pasien (51.2%) lainnya didiagnosis karies gigi.

Berdasarkan uji Chi Square, diperoleh nilai $p = 0.002$. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan angka kejadian nekrosis pulpa dengan abses apikalis kronis yang bermakna antara pasien diabetes mellitus tipe 2 dan pasien non diabetes mellitus.

commit to user

PEMBAHASAN

Nekrosis pulpa merupakan kematian pulpa yang disebabkan karena tidak adanya sirkulasi darah pada pulpa (iskemik) dan disertai infeksi (Walton and Torabinejad, 2009). Nekrosis pulpa yang tidak dilakukan perawatan dapat berkembang menjadi lebih parah karena infeksi dari jaringan pulpa akan menyebar ke apeks gigi dan jaringan periodontal. Pulpa yang mengalami nekrosis dapat menjadi tempat perkembangbiakan bakteri anaerob (Yanagisawa, 2006). Bakteri anaerob yang dapat menghasilkan pus merupakan bakteri piogenik yang menyebabkan abses pada daerah apikal gigi (DeLong and Burkhat, 2008; Rukmo, 2011).

Abses apikalis kronis yang disebabkan oleh nekrosis pulpa termasuk dalam kategori periodontitis karena abses apikalis kronis memiliki ciri klinis dari periodontitis (Jaramillo et al., 2005). Penyakit periodontal adalah istilah yang biasa digunakan untuk infeksi di jaringan *periodontium* (Nield-Gehrig and Willman, 2008). Penyakit ini dapat mempengaruhi jaringan gusi, tulang *alveolar*, *ligamentum periodonta*, dan *cementum*. Penyakit periodontal dapat dikategorikan sebagai gingivitis atau periodontitis. Gingivitis adalah infeksi bakteri yang merusak jaringan gusi, tetapi bersifat *reversible*, sedangkan periodontitis merupakan penyakit

periodontal yang bersifat *irreversible*. Periodontitis merupakan infeksi bakteri yang merusak seluruh bagian *periodontium*. Apabila gingivitis dibiarkan tanpa ada perawatan yang jelas, dapat berkembang menjadi periodontitis (AAP, 2009). Penyakit ini sering terjadi pada orang dewasa dan memiliki banyak efek negatif yang berpengaruh pada kualitas kehidupan seseorang. Penyakit periodontal memiliki hubungan yang erat dengan keadaan bakterimia, inflamasi, dan respons imun. Salah satu efek negatif dari periodontitis adalah meningkatnya pelepasan berbagai mediator inflamasi yang berakibat buruk terutama bagi pasien yang mengidap penyakit diabetes mellitus tipe 2 (Matthews, 2002).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan di Poliklinik Gigi dan Mulut dan Bagian Rekam Medis RSUD Dr. Moewardi didapatkan perbedaan yang bermakna angka kejadian nekrosis pulpa dengan abses apikalis kronis antara pasien diabetes mellitus tipe 2 dan non diabetes mellitus ($p < 0.05$). Pada kelompok pasien nekrosis pulpa dengan abses apikalis kronis yang mengalami diabetes mellitus tipe 2 lebih banyak dibandingkan dengan pasien non diabetes mellitus. Tabel 4.3 menunjukkan hasil sebanyak 10 pasien

(23.3%) nekrosis pulpa dengan abses

apikalis kronis mengalami diabetes mellitus tipe 2 dan 8 pasien (18.6%) tidak mengalami diabetes mellitus tipe 2. Hasil ini sesuai dengan penelitian Awuti et al (2012) yang mengatakan bahwa terdapat perbedaan besar antara pasien nekrosis pulpa dengan abses apikalis kronis yang mengalami diabetes mellitus tipe 2 (75.6%) dengan pasien non diabetes mellitus (22.4%). Data epidemiologi juga menunjukkan bahwa kejadian diabetes mellitus tipe 2 meningkat tiga kali lipat pada penderita periodontitis (Preshaw et al., 2012).

Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemi karena kelainan insulin (ADA, 2005). Ada beberapa macam tipe dari diabetes mellitus, salah satunya adalah diabetes mellitus tipe 2 yang diakibatkan oleh gangguan produksi insulin maupun resistensi insulin dalam tubuh. Periodontitis dan diabetes mellitus memiliki hubungan yang erat, pada pasien periodontitis yang mengalami diabetes mellitus tipe 2 dapat mengalami peningkatan produksi sitokin yang kemudian akan mengakibatkan terjadinya inflamasi, kerusakan jaringan, dan apoptosis (Park et al., 2007; Gamonal et al., 2001).

Beberapa penelitian menyimpulkan periodontitis dapat menyebabkan terjadinya penyakit kardiovaskular melalui mekanisme

bakterimia dan respons imun (Rutger Persson et al., 2003). Inflamasi kronik yang diakibatkan periodontitis memiliki efek negatif terhadap kontrol metabolik pada penderita diabetes mellitus (Taylor et al., 2001). Inflamasi ini akan memicu terjadinya resistensi insulin, terutama pada penderita diabetes mellitus tipe 2. Periodontitis akan meningkatkan jumlah mediator inflamasi pada tubuh. Mediator inflamasi pada jaringan periodontal yang memasuki sirkulasi sistemik akan menurunkan sensitivitas sinyal insulin dan metabolisme glukosa apabila bertemu dengan reseptor pada jaringan adiposit, sel otot, dan sel hati (Wise et al., 2005).

Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa periodontitis dapat meningkatkan risiko kontrol glikemia yang buruk pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Periodontitis berkontribusi pada peningkatan mediator inflamasi serum melalui produksi dari $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, dan PGE_2 oleh monosit (Preshaw, 2011). Mediator inflamasi seperti $TNF-\alpha$, $IL-6$, dan *C-reactive protein* mempunyai peran yang besar dalam terjadinya resistensi insulin (Hotamisligil, 2000; Rotter et al., 2003). Penelitian yang dilakukan oleh Terry et al (2010) menunjukkan bahwa perawatan penyakit periodontal dapat meningkatkan kontrol

tipe 2. Periodontitis juga mempunyai peranan melalui translokasi bakteri gram negatif dan produknya dari lapisan periodontal ke sirkulasi dan melalui sitokinemia langsung dari gingival *crevicular fluid*. Pada individu dengan diabetes tipe 2 dan periodontitis, serum level dari TNF- α secara signifikan terkait derajat keparahan destruksi periodontal, plasma endotoksin dan level IL-1 β pada *gingival crevicular fluid* (Tunes et al., 2010).

Secara keseluruhan hasil data penelitian ini menunjukkan bahwa nekrosis pulpa dengan abses apikalis kronis masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang perlu mendapatkan perhatian serius, terlebih lagi pada penderita diabetes mellitus tipe 2. Hal ini dikarenakan oleh manifestasi dari nekrosis pulpa memiliki dampak yang buruk bagi penderita diabetes mellitus tipe 2.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis statistik terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$) angka kejadian nekrosis pulpa dengan abses apikalis kronis antara pasien diabetes mellitus tipe 2 dan pasien non diabetes mellitus di RSUD Dr. Moewardi, sehingga dapat disimpulkan bahwa gigi yang mengalami nekrosis pulpa dengan abses

apikalis kronis dapat menyebabkan terjadinya diabetes mellitus tipe 2.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara penyakit nekrosis pulpa dengan abses apikalis kronis dan diabetes mellitus.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai peran dari mediator inflamasi IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan PGE₂ pada penyakit nekrosis pulpa dengan abses apikalis kronis terhadap kontrol gula pada pasien.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada 1) Dr. Risya Cilmiaty, drg., M.Si., Sp.KG dan 2) Widia Susanti, drg., M.Kes serta pihak-pihak lain yang telah membantu penulis dalam mengerjakan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA (American Diabetes Association) (2005). Dalam: Sudoyo, Aru W., et al., ed. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III*, Edisi IV. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1852-1856.

- American Journal of Periodontology (AAP) (2009). *Gum Disease and Diabetes*. <http://www.perio.org/> diakses tanggal 10 Desember 2014
- Benakanakere M and Kinane DF (2012). *Innate cellular responses to the periodontal biofilm*. Front Oral Biol ;15:41-55.
- Black JM and Hawks JH (2005). *Medical surgical nursing: clinical management for positive outcomes*. 7th edition. St. Louis: Elsevier Saunders.
- Clare-Salzler MJ, Crawford James M, and Kumar Vinay (2007). Pankreas. In: Hartanto, H., Darmaniah, N., Wulandari, N., ed. *Buku Ajar Patologi Robbins, vol.2*. Ed.7. Jakarta: EGC, 722-732. Dahlan M 2009. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba Medika.
- DeLong L and Burkhat NW (2008). *General Oral Pathology for Dental Hygienist*. Wolters Kluwer: Lippincott, Williams & Wilkins. Baltimore.
- Departemen Kesehatan RI (2007). *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS), laporan nasional 2007*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan RI (2008). Dalam: Kariadi, S.H.KS., 2009. *Diabetes??Siapa Takut!!: Panduan Lengkap untuk Diabetisi, Keluarganya, dan Profesional Medis*. Cet-I. Bandung: Penerbit Qanita.
- Departemen Kesehatan RI (2013). *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS), laporan nasional 2013*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Dorland N (2010). *Kamus kedokteran Dorland, edisi 31*. Jakarta: EGC.
- Eba H, Murasawa Y, Iohara K, Isogai Z, Nakamura H, Nakamura H, and Nakashima M (2012). *The Anti-Inflammatory Effects of Matrix Metalloproteinase-3 on Irreversible Pulpitis of Mature Erupted Teeth*. PLoS ONE 7(12): e52523. doi:10.1371/journal.pone.0052523
- Ebersole JL, Stevens J, Steffen MJ, Dawson Iii D, and Novak MJ (2010). *Systemic endotoxin levels in chronic indolent periodontal infections*. J Periodontal Res; 45:1-7.
- Ganong WF (2003). Fungsi Endokrin Pankreas dan Pengaturan Metabolisme Karbohidrat. In: Widjajakusumah, H.M.D., ed. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Ed.20. Jakarta: EGC, 322-330.
- Gustaviani R (2006). *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III Edisi IV*; Jakarta 1857-1859
- Guyton AC and Hall JE (2010) *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran* edisi 11. Jakarta: EGC
- Hahn CL and Liewehr FR (2007). *Innate immune responses of the dental pulp to caries*. J Endod 33: 643-651.

- Ingel JI and Bakland LK (2002). *Endodontics* 5th ed. London: BC. Decker; p. 178-86.
- Jaramillo A, Arce RM, Herrera D, Betancourth M, Botero JE, and Contreras A (2005). *Clinical and microbiological characterization of periodontal abscesses*. J Clin Periodontol 32: 1213-1218.
- Jin LJ and Wang CY (2007). *An update on periodontal infections, systemic inflammatory biomarkers, and cardiovascular disease*. Chin J Dent Res :10:7-13.
- Jyothi M (2012). *Conservative management of periapical lesions: case report*. Indian Journal of Stomatology, vol. 3, pp. 190-193.
- Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, and Batayha WQ (2006). *Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis*. J Diabetes Complications; 20: 59-68.
- Kumar V, Abbas AK, and Fausto N (2004). *Robbins and Cotran's Pathologic Basis of Disease*. 7th edition. Boston: Elsevier B. V.
- Lapau B (2012). *Prinsip dan metode epidemiologi*. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.
- Loos BG (2005). *Systemic markers of inflammation in periodontitis*. J Periodontol; 76(11 Suppl):2106-15.
- Martinez AB, Perez PM, Bermejo ME, Moles MAG, Ilundain JB, and Meurman JH (2011). *Periodontal disease and diabetes-Review of the literature*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal.
- Matthews DC (2002). *The Relationship Between Diabetes and Periodontal Disease*. Journal of the Canadian Dental Association, 68(3), pp.161-164
- Moleong LJ (2010). *Metodologi Penelitian Kualitatif*. Bandung: PT. Remaja Rosdakarya; p. 10
- Murti B (2010). *Desain dan ukuran sampel untuk penelitian kualitatif dan kuantitatif di bidang kesehatan*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, and Vissink A (2008). *Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden*. J Clin Periodontol ;35:668-73.
- Neville B, Damm DD, Allen CM, and Bouquot J (2008). *Oral and Maxillofacial Pathology* 3rd ed. Noida: Elsevier Health Sciences.
- Nield-Gehrig JS and Willmann DE (2008). *Foundations of Periodontics for the Dental Hygienist* 2nd Edition. Philadelphia, USA.
- Nur A (2010). *Pengolahan dan Analisis Data Hasil Penelitian*. Bandung: Fakultas Ilmu Pendidikan UPI.

- Park JW and Lee JM (2007). *The comparison of IL-6, elastase and α1-PI expressions in human chronic periodontitis with type 2 diabetes mellitus*. J Korean Acad Periodontol; 37(2 Suppl): 325-38.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) (2006). *Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia*, Jakarta.
- Pinel JPJ (2009). *Biopsikologi*. Edisi ke-7. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Preshaw PM, Taylor JJ (2011). *How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis*. J Clin Periodontol; 38 Suppl 11:60-84.
- Riggio MP, Aga H, Murray CA, Jackson MS, Lennon A, Hammersley N, and Bagg J. (2007). *Identification of bacteria associated with spreading odontogenic infections by 16S rRNA gene sequencing*. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 103:610–617.
- Robbins SL and Kumar V (2007). *Buku Ajar Patologi I*. 7th ed. Jakarta: EGC; p. 35
- Rotter V, Nagaev I, and Smith U (2003). *Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-α, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects*. J Biol Chem 278:45777–45784
- Rukmo Mandojo (2011). *Perkembangan Metode Penilaian Kesembuhan Penyakit Periapikal Setelah Perawatan Endodontik*. Kongres IKORGI ke IX dan Seminar Ilmiah NasionalRecent advances in Conservative Dentistry. Surabaya, Indonesia
- Rutger Persson GR, Ohlsson O, Pettersson T, and Renvert S (2003). *Chronic periodontitis, a significant relationship with acute myocardial infarction*. European Heart Journal, vol. 24, no. 23, pp. 2108–2115.
- Sankar V, Rhodus N, and the AAOM Web Writing Group (2007). *Patient information Sheet: Dry Mouth (xerostomia)*. Available from: <http://www.aaom.com/associations/3215/files/PatienthandoutXerostomiaUpdated12312007.pdf> (Accessed 2 November 2014)
- Sasaki H and Stashenko P (2012). *Interrelationship of the pulp and apical periodontitis*, p 277–299. Dalam Hargreaves KM, Goodis HE, Tay FR (ed), *Seltzer and Bender's dental pulp*, 2nd ed. Quintessence Publishing, Chicago, IL.
- Sastroasmoro S and Ismael S (2011). *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis* edisi ke-4. Jakarta: Sagung Seto.
- Shafer WG, Hine MK, and Levy BM (2009). *A Textbook of Oral Pathology*. 6th ed. Noida: Elsevier Health Sciences.

commit to user

- Sherwood L (2011). *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Edisi ke-6. Jakarta: EGC.
- Soames JV and Southam JC (2005). *Oral Pathology* 4th Ed. New York: Oxford University Press
- Staquet MJ, Carrouel F, Keller JF, Baudouin C, Msika P, Bleicher F, Kufer TA, and Farges JC (2011). *Pattern- recognition receptors in pulp defense*. Adv Dent Res 23: 296–301.
- Sugiyono (2009). *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R&D*. Bandung: CV. Alfabeta.
- Suyono S (2006). Diabetes Melitus di Indonesia. Dalam: Sudoyo, Aru W., et al., ed. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid III, Edisi IV. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kdokteran Universitas Indonesia, 1852-1856.
- Taylor SE (2009). *Health Psychology*. 7th edition. New York: The Mac Graw-Hill Companies.
- Tunes RS, Freitas MCF, and Filho GRN (2010). *Impact of Periodontitis on the Diabetes-Related Inflammatory Status*. J Can Dent Assoc; 76:a35.
- Walton RE and Torabinejad M (2008). *Endodontics: Principles and Practice*. Am- sterdam: Elsevier Health Sciences.
- Walton RE and Torabinejad M (2009). *Principles and Practice of Endodontic* 4th Ed. Philadelphia: Saunders Company
- WHO (2004). *Launch of “Diabetes Action Now”*. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr31/en/>. (Accessed 5 Oktober 2014)
- WHO (2012). *Oral Health*. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/>. (Accessed 5 Oktober 2014)
- Wise GE, Yao S, Odgren PR, and Pan F (2005). *CSF-1 regulation of osteoclastogenesis for tooth eruption*. Journal of Dental Research, vol. 84, no. 9, pp. 837–841.
- Yanagisawa M, Kuriyama T, Williams D, Nakagawa K, and Karasawa T (2006). *Proteinase Activity of Prevotella Species Associated with Oral Purulent Infection*. Current Microbiology. Vol. 52. pp. 375–378
- Zero DT, Zandona AF, Vail MM, and Spolnik KJ (2011) *Dental caries and pulpal disease*. Dent Clin North Am 55: 29–46.
- Zuriah N (2006). *Metodologi Penelitian Sosial dan Pendidikan Teori-Aplikasi*. Jakarta: Sinar Grafika Offset.