

MANIFESTASI ORAL PADA PASIEN DIABETES MELLITUS

ORAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Aditya Priagung Prakosa¹, Wienda Cinta Aliyyu¹, Nada Janardita Rosyadah¹,
Saniyya Nur¹, Rahma Ika Amalia¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman

Email: tadityapp@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes melitus termasuk dalam penyakit tidak menular yang kronis disebabkan oleh gangguan metabolisme di organ pankreas ditandai dengan peningkatan kadar gula darah melebihi normal. Wilayah Asia Tenggara yang didalamnya termasuk negara Indonesia menempati peringkat ke-3 di dunia dengan prevalensi penderita diabetes melitus mencapai 11.3%. Sementara itu, Indonesia menempati peringkat ke-7 di antara 10 negara dengan penderita diabetes melitus terbanyak mencapai 10,7 jiwa. Diabetes melitus dapat bermanifestasi menjadi penyakit lain salah satunya kelainan-kelainan di rongga mulut. Bentuk manifestasi diabetes melitus di rongga mulut yang umum ditemui antara lain, *Oral Infection* (Candidiasis), *Xerostomia*, *Penyakit Periodontal*, *Recurrent Dental Caries*, *Burning mouth sensation* (berkaitan dengan xerostomia), *Taste Dysfunction*, *Oral Mucosa Alteration* (Lichen Planus), *Poor Oral Wound Healing*. Dalam tinjauan literatur ini menjelaskan mengenai penyakit sistemik diabetes melitus, pemeriksaan penunjang diagnosis dan tatalaksana manifestasi oral diabetes melitus. Tatalaksana manifestasi oral diabetes melitus tidak hanya berfokus pada penanganan penyakit yang ada di rongga mulut, namun lebih diutamakan untuk menghilangkan faktor etiologi serta menghindari faktor predisposisi.

Kata Kunci: *Oral Infection (Candidiasis), Xerostomia, Periodontal Disease, Recurrent Dental Caries, Burning Mouth Sensation, Taste Dysfunction, Oral Mucosa Alteration, Poor Oral Wound Healing*

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic non-communicable disease caused by metabolic disorders in the pancreas organ characterized by an increase in blood sugar levels beyond normal. The Southeast Asian region, which includes Indonesia, is ranked 3rd in the world with a prevalence of diabetes mellitus reaching 11.3%. Meanwhile, Indonesia is ranked 7th out of 10 countries with the most diabetes mellitus sufferers, reaching 10.7 people. Diabetes mellitus can manifest into other diseases, one of which is abnormalities in the oral cavity. Common manifestations of diabetes mellitus in the oral cavity include Oral Infection (Candidiasis), Xerostomia, Periodontal Disease, Recurrent Dental Caries, Burning mouth sensation (related to xerostomia), Taste Dysfunction, Oral Mucosa Alteration (Lichen Planus), Poor Oral Wound Healing. This literature review describes the systemic disease of diabetes mellitus, diagnostic investigations and management of oral manifestations of diabetes mellitus. Management of oral manifestations of diabetes mellitus does not only focus on treating diseases in the oral cavity, but it is more important to eliminate etiological factors and avoid predisposing factors.

Keyword: *Oral Infection (Candidiasis), Xerostomia, Periodontal Disease, Recurrent Dental Caries, Burning Mouth Sensation, Taste Dysfunction, Oral Mucosa Alteration, Poor Oral Wound Healing*

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan Penyakit kronis yang menjadi tantangan di Dalam dunia kesehatan. Diabetes mellitus merupakan salah satu Penyakit Tidak Menular (PTM) yang menyebabkan 1,6 juta kematian di dunia pada tahun 2010. Diabetes berhubungan dengan metabolisme kadar glukosa dalam darah. Secara medis, diabetes melitus meluas pada suatu kumpulan aspek gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh adanya peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia) akibat kekurangan insulin (Wulan et al., 2020)..

Diabetes melitus sangat erat kaitannya dengan mekanisme pengaturan gula normal. Peningkatan kadar gula darah ini akan memicu produksi hormon insulin oleh kelenjar pankreas. Diabetes melitus merupakan penyakit yang paling banyak menyebabkan terjadinya penyakit lain (komplikasi). Komplikasi yang lebih sering terjadi dan mematikan adalah serangan jantung dan stroke. Hal ini berkaitan dengan kadar gula darah meningkat secara terus-menerus, sehingga berakibat rusaknya pembuluh darah, saraf dan struktur internal lainnya. Zat kompleks yang terdiri dari gula di dalam dinding pembuluh darah menyebabkan pembuluh darah menebal. Akibat penebalan ini, maka aliran darah akan berkurang, terutama yang menuju ke kulit dan saraf (Wulan et al., 2020).

Komplikasi DM dapat mempengaruhi seluruh aspek kehidupan penderitanya dan memiliki peningkatan risiko terjadinya komplikasi seperti penyakit jantung, stroke, neuropati di kaki yang dapat meningkatkan kejadian ulkus kaki infeksi bahkan keharusan untuk amputasi, retinopati, gagal ginjal dan dapat mengancam jiwa bahkan kematian apabila tidak segera ditangani dan dilakukan pengontrolan yang tepat (Wulan et al., 2020).

Patofisiologi DM Tipe 1 ditandai dengan hilangnya sel β pankreas pada pulau-pulau Langerhans pankreas dikarenakan kelainan autoimun sel β pankreas. Reaksi autoimun ini bisa disebabkan oleh adanya infeksi pada tubuh, sehingga sel β pankreas menyerang dirinya sendiri, hal ini mengakibatkan sel β pankreas kehilangan fungsinya untuk memproduksi insulin dan berdampak pada menurunnya kadar hormon insulin normal di dalam tubuh. Patofisiologi DM Tipe 2 terjadi karena kegagalan atau ketidaksempurnaan fungsi sel β pankreas dalam memproduksi insulin yang akhirnya mengakibatkan resistensi tubuh terhadap insulin atau menurunnya sensitivitas tubuh terhadap insulin. Resistensi tubuh terhadap insulin adalah kondisi dimana tubuh dan organ hati menjadi kurang merespon “kebal” terhadap sinyal yang dihantarkan hormone insulin sehingga terjadi gangguan penyerapan glukosa pada lemak dan otot serta peningkatan produksi glukosa oleh hati dan mengakibatkan hiperglikemia, baik dalam keadaan puasa maupun *post-prandial* (Nuraeny, dkk., 2020; Paleva, 2019).

Gejala yang timbul pada penderita diabetes melitus berbeda-beda. Terdapat juga penderita diabetes melitus yang tidak menunjukkan gejala apapun. Gejala akut pada penderita diabetes melitus meliputi polipaghia (banyak makan), polidipsia (banyak minum), poliuria (banyak kencing), berat badan turun dengan cepat walaupun nafsu makan bertambah (5-10 kg dalam 2-4 minggu), dan mudah lelah. Gejala kronis pada penderita diabetes melitus meliputi kesemutan, kulit terasa kebas dan muncul rasa terbakar atau seperti tertusuk jarum, kram, mudah lelah, mudah mengantuk, pandangan mulai kabur, kemampuan seksual menurun, keguguran bahkan kematian pada janin, serta berbagai kelainan yang muncul di rongga mulut (Riyanto, 2018).

Manifestasi klinis berdasarkan tipenya, pada penderita diabetes melitus tipe I meliputi polipaghia, polidipsia, poliuria, kelelahan, dan somnolen beberapa hari atau seminggu. Timbulnya ketoasidosis diabetikum dan dapat berakibat fatal jika tidak segera mendapat penanganan. Pada penderita diabetes melitus tipe I ini perlu terapi insulin untuk mengontrol kadar gula dalam darah. Manifestasi klinis pada penderita diabetes melitus tipe II ini jarang ditemukan adanya gejala klinis yang muncul. Diagnosa diabetes melitus muncul setelah pemeriksaan laboratorium dan kemudian dapat timbul gejala seperti pada penderita diabetes melitus tipe I meliputi polipaghia, polidipsia, poliuria, kelelahan, somnolen, serta ketoasidosis diabetikum pada penderita diabetes melitus tipe II. Di dalam literature review ini akan dibahas lebih lanjut mengenai manifestasi oral dari diabetes melitus (Amalia, 2020).

PEMBAHASAN

Manifestasi Oral Diabetes Melitus

Xerostomia

Gambaran Umum

Xerostomia merupakan suatu kondisi di mana mulut terasa kering akibat terjadinya penurunan sekresi saliva di rongga mulut oleh kelenjar saliva, atau sering disebut dengan hiposalivasi. Hiposalivasi merupakan kondisi di mana laju alir saliva di bawah 0,1 mL/menit tanpa stimulasi atau 0,7 mL/menit dengan stimulasi. Pada pria penderita DM, laju alir saliva rata-rata adalah 0,15-0,27 mL/menit, sementara pada wanita penderita DM yaitu 0,13-0,22 mL/menit. Prevalensi xerostomia pada penderita DM tipe 1 adalah sebesar 53% sedangkan pada DM tipe 2 adalah sebesar 14-62%. (Kurniawan dkk, 2020).

Penderita xerostomia umumnya dapat merasa kesulitan dalam mengunyah, menelan, berbicara, mengecap, serta merasakan sakit pada lidah. Xerostomia juga dapat

menyebabkan karies gigi, eritema mukosa oral, pembengkakan kelenjar parotid, angular cheilitis, mukositis, inflamasi pada lidah dan mukosa bukal, candidiasis, sialadenitis, halitosis, serta ulserasi pada rongga mulut (Pinatih dkk, 2019).

Penurunan produksi saliva pada pasien DM dipengaruhi oleh penuaan, kadar glukosa dalam darah, hiperglikemia berkepanjangan, serta polyuria yang dapat menyebabkan dehidrasi yang akan memicu penurunan produksi saliva. Penurunan laju alir saliva diduga dipicu oleh efek samping penggunaan obat-obatan seperti misalnya penggunaan obat metformin. Senyawa kimia yang berlebihan pada kelenjar saliva dapat menyebabkan toksisitas jaringan sehingga mengganggu kinerja kelenjar saliva (Kurniawan dkk., 2020).

Patofisiologi

Xerostomia atau yang sering dikenal sebagai kondisi mulut kering dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Xerostomia paling umum dapat dipicu oleh obat-obatan xerogenic, radioterapi kepala dan leher, serta penyakit sistemik. Kurniawan dkk mengatakan, salah satu penyakit sistemik yang dapat menyebabkan xerostomia adalah diabetes melitus. Diabetes melitus dapat memicu xerostomia karena pada penderita diabetes melitus terjadi dehidrasi akibat hiperglikemia berkepanjangan serta polyuria. Diabetes melitus juga memicu perubahan neuropati pada saraf otonom sehingga terjadi perubahan struktur jaringan glandula saliva yang menyebabkan terganggunya fungsi glandula saliva (hipofungsi) dan juga perubahan mikrosirkulasi saliva. Hal ini sejalan dengan pendapat Sung dan Hernawan (2018) bahwa sekresi saliva diatur oleh sistem saraf otonom baik simpatis dan parasimpatis yang keduanya bekerja sinergis pada glandula saliva dalam mengatur sekresi saliva.

Sejalan dengan pendapat tersebut, penelitian lain juga menunjukkan bahwa pada diabetes melitus baik tipe I maupun tipe II terjadi komplikasi pada neuropati (sistem saraf otonom) sehingga dapat mengubah struktur glandula saliva. Selain itu terjadi inflamasi akibat hiperglikemia yang dapat menurunkan laju alir saliva dan komposisi saliva (saliva menjadi lebih kental). Xerostomia pada pasien diabetes dapat berkembang menjadi dysgeusia, karies, penyakit periodontal, rasa sakit pada gigi dan dysphagia (Ahmad dan Haque, 2021).

Penelitian Chavez dkk (2001) dalam Obradors dkk (2017) menyebutkan terjadi kaitan antara diabetes melitus terhadap laju alir saliva. Dilakukan penelitian terhadap 30 pasien diabetes melitus dan 30 pasien non diabetes melitus. Didapatkan bahwa 80% dari penderita diabetes mengalami xerostomia sementara hanya 10% dari pasien non diabetes yang mengalami xerostomia. Pada pasien diabetes melitus didapat bahwa terjadi kenaikan jumlah urea dan glukosa di dalam mulut. Kadar glukosa yang tinggi dalam saliva dapat memicu proliferasi dan kolonisasi bakteri dalam rongga mulut.

Xerostomia juga dapat disebabkan oleh penggunaan obat-obatan antidiabetes. Penelitian Sung dan Hernawan (2018) bahwa pada pasien penderita diabetes yang mengonsumsi metformin berkepanjangan ditemukan laju alir saliva tanpa stimulasi sebesar 0,02 mL/menit yang artinya menunjukkan terjadinya penurunan laju alir saliva. Penurunan laju alir saliva ditandai dengan laju alir saliva tanpa stimulasi kurang dari 0,1mL/menit atau dengan stimulasi kurang dari 0,7 mL/menit. Metformin terakumulasi dalam beberapa organ dan jaringan tubuh seperti pada saliva. Adanya metformin dalam saliva ditandai dengan munculnya rasa pahit seperti logam yang dirasakan oleh penderita akibat adanya metformin yang persisten. Akumulasi senyawa asing seperti metformin dalam glandula saliva dapat

memicu terjadinya toksisitas dan gangguan fungsi glandula saliva. Penyerapan metformin dalam saliva dipengaruhi oleh mekanisme *Organic Cation Transporter 3* (OTC 3). OTC 3 dapat mengekspresikan metformin dalam saliva sehingga terjadi akumulasi metformin yang meningkatkan toksisitas obat pada sel epitel glandula saliva. Oleh karena itu penggunaan metformin berkepanjangan dapat menyebabkan disfungsi glandula saliva, inflamasi pada glandula saliva, menunjang terjadinya hiposalivasi serta xerostomia.

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang diagnosis xerostomia dapat dilakukan dengan pemeriksaan sialometri. Pemeriksaan sialometri dilakukan untuk memeriksa laju alir saliva yang diproduksi oleh kelenjar parotis, submandibula, sublingual, serta total produksi kelenjar saliva. Pemeriksaan *whole saliva* dapat dilakukan dengan beberapa teknik yaitu *draining*, *suction*, *spitting*, dan *absorbent*. Teknik *spitting* adalah teknik yang paling sering digunakan (Sung dan Hernawan, 2018).

Treatment

Pencegahan dan perawatan terhadap xerostomia ditujukan untuk mengurangi gejala dan meningkatkan aliran saliva, serta mencegah komplikasi penyakit oral lain yang distimulasi oleh penurunan sekresi saliva. Sekresi saliva dapat distimulasi dengan pemberian permen karet xylitol, yaitu pemanis alami yang berfungsi mengurangi jumlah bakteri di dalam mulut, menghambat plak, dan memicu remineralisasi gigi. Xylitol diketahui juga dapat menyeimbangkan kadar insulin secara alami dan tidak memicu peningkatan kadar glukosa. Konsumsi permen karet xylitol dapat memicu proses mastikasi sehingga dapat merangsang produksi saliva (Kurniawan dkk., 2020). Xylitol juga memiliki aroma yang segar sehingga dapat merangsang stimulasi glandula saliva secara kimiawi (Usman dan Hernawan, 2017).

Bagi penderita diabetes melitus perlu dilakukan upaya pencegahan dan perawatan untuk mengurangi gejala yang ditimbulkan akibat xerostomia. Pasien perlu diedukasi untuk mengatur pola makan, menjaga berat badan yang ideal, memperhatikan kadar insulin dalam darah, menjaga kebersihan gigi dan mulut, minum banyak air putih, mengonsumsi buah dan sayur, menghindari minuman manis, dan membersihkan lidah. Hindari penggunaan antihistamin karena dapat memperburuk gejala, kurangi rokok dan kafein, serta lakukan kunjungan rutin kepada dokter gigi minimal 6 bulan sekali (Kartika dkk, 2018).

Perawatan xerostomia juga dapat dilakukan dengan pemberian obat kumur chlorine dioxide lemon mint dan dry mouth gel. Obat kumur chlorine dioxide lemon mint mengandung oxygen yang berfungsi mencegah infeksi pada luka, kemudian aloe yang berfungsi mengurangi nyeri, iritasi dan inflamasi, serta campuran lemon dan mint yang dapat merangsang kelenjar saliva untuk memproduksi saliva, sehingga obat kumur ini dapat meningkatkan oral hygiene pasien. Sementara dry mouth gel bermanfaat sebagai pengganti saliva yang berfungsi melindungi gigi dan jaringan rongga mulut. Dry mouth gel mengandung carboxymethyl cellulose yang memiliki viskositas mirip dengan saliva, muciposacc aride dan base polimer gliseat yang dapat melembabkan mukosa. Penggunaan gel ini dilakukan ketika rongga mulut terasa kering (Usman dan Hernawan, 2017).

Oral Candidiasis

Gambaran Umum

Manifestasi oral pada penderita diabetes melitus meliputi oral lesion yang disebabkan oleh adanya biofilm. Pasien dengan diabetes melitus umumnya mengonsumsi

obat sistemik yang menyebabkan penurunan laju saliva sehingga meningkatkan akumulasi dari biofilm tersebut (Fernandes dkk., 2020). Biofilm tersebut dapat menyebabkan terjadinya oral candidiasis. Oral candidiasis merupakan penyakit yang sering terjadi di dalam rongga mulut yang disebabkan oleh pertumbuhan *Candida albicans* yang berlebihan. *Candida albicans* dapat bersifat patogen pada pasien dengan penyakit sistemik salah satunya diabetes melitus (Astri dan Dewi, 2019).

Candida albicans merupakan mikroorganisme paling umum dalam biofilm penyebab candidiasis oral. *Candida albicans* merupakan jamur polimorfik yang dapat menembus mukosa mulut dan hifanya dapat menembus aliran darah. Dalam studi in vitro menunjukkan bahwa kadar glukosa dalam darah pada orang normal (0,1%) cukup untuk meningkatkan tingkat ekspresi gen pada hifa *Candida albicans*. Akibatnya, terjadi peningkatan ekspresi hifa pada penderita diabetes melitus karena kadar gula darah yang tinggi. Prevalensi oral candidiasis berkisar antara 6,8% hingga 31% pada pasien diabetes melitus (Fernandes dkk., 2020).

Patofisiologi

Oral candidiasis disebabkan oleh mikroorganisme *Candida albicans*. Dalam keadaan normal *Candida albicans* sebenarnya memiliki kemampuan patogenesis yang lemah. Infeksinya hanya bersifat superfisial yang artinya hanya mempengaruhi aspek luar mukosa mulut dan kulit yang terkena. Faktor predisposisi yang menyebabkan *Candida albicans* menjadi patogen dapat bersifat lokal maupun sistemik. Faktor lokal diantaranya yaitu disfungsi saliva, kebersihan gigi tiruan yang buruk, penggunaan gigi tiruan yang terlalu lama, gigi tiruan yang tidak pas, terapi kortikosteroid topikal, dan kebiasaan merokok. Faktor sistemik antara lain imunosupresi terkait usia, penggunaan antibiotik spektrum luas, kemoterapi, kondisi imunokompromis, kekurangan nutrisi, dan disfungsi endokrin (Vila dkk., 2019).

Pada penderita diabetes melitus glukosa dan fruktosa berperan penting dalam pertumbuhan *Candida sp.* Konsentrasi glukosa sangat berpengaruh pada pertumbuhan *Candida albicans* yang mungkin berkaitan dengan infeksi jamur yang sering terjadi pada pasien diabetes melitus yang tidak terkontrol. Senyawa karbon lain seperti sukrosa, maltosa, dan laktosa meningkatkan kepadatan populasi jamur dan menurunkan aktivitas antijamur. Candidiasis oral dapat didiagnosis dengan pola diferensial dari perubahan mukosa seperti plak eritematosa, pseudomembran, dan seperti biofilm. Tingkat kolonisasi *Candida sp.* pada pasien diabetes melitus tipe I persentase sebesar 84%, sedangkan pada pasien diabetes melitus II persentase sebesar 68%. persentase pada pasien non diabetes melitus sebesar 27% saja (Rodrigues dkk., 2019).

Pemeriksaan Penunjang

Dalam penentuan diagnosis oral candidiasis, pemeriksaan penunjang untuk menegaskan diagnosis yang dapat dilakukan diantaranya adalah pemeriksaan mikroskopis yang dilakukan dengan swab pada area yang terinfeksi yang selanjutnya diamati secara mikroskopis, pemeriksaan menggunakan media kultur dengan media isolasi dengan SDA, dan biopsi untuk pemeriksaan lanjutan pada infeksi *Candida* pada kasus *chronic hyperplastic candidiasis* (Sharma, 2019). Selain itu, pemeriksaan penunjang yang dilakukan adalah pemeriksaan kadar gula darah (Astri dan Dewi, 2019).

Treatment

Pengobatan pada candidiasis oral perlu didasarkan pada empat dasar yaitu membuat diagnosis infeksi dini dan akurat, mencegah faktor predisposisi atau penyakit yang mendasari, mengevaluasi jenis infeksi Candida, dan menggunakan obat antijamur yang tepat (Sharma, 2019). Terdapat tiga kategori agen antifungal yang dapat digunakan pada perawatan oral candidiasis yaitu poliene (nystatin dan amfoterisin B), inhibitor biosintesis ergosterol azole (miconazole, clotrimazole, ketoconazole, itraconazole, dan fluconazole), dan agen antifungal baru seperti caspofungin. Terapi yang dapat diberikan pada pasien candidiasis oral yaitu nystatin drops yang diteteskan pada bagian yang terinfeksi jamur atau bagian dorsum lidah (Astri dan Dewi, 2019).

Recurrent Dental Caries

Gambaran Umum

Penderita diabetes melitus dapat memiliki resiko karies yang tinggi. Terutama di penderita diabetes melitus tipe 1 yang lebih tinggi resikonya terkena manifestasi oral. Defisiensi insulin dalam hal ini pasien mempromosikan penurunan saliva sekresi dan kadar glukosa yang tinggi dalam air liur secara langsung menyebabkan peningkatan insiden karies pada pasien diabetes. Karies gigi adalah infeksi kronis umum yang dihasilkan dari bakteri kariogenik yang melekat pada gigi, terutama *Streptococcus Mutans*, yang memetabolisme gula untuk menghasilkan asam, demineralisasi struktur gigi dari waktu ke waktu. Kegiatan ini menjelaskan tentang evaluasi dan pengelolaan karies gigi serta menyoroti peran tim interprofessional dalam mengevaluasi dan merawat pasien karies gigi (Rathee, 2021).

Patofisiologi

Karies adalah infeksi jaringan keras gigi (enamel dan dentin) yang memiliki prevalensi yang tinggi di masyarakat. Penyakit diabetes mellitus kronis yang tidak terkontrol berpengaruh terhadap pembentukan karies gigi karena kadar glukosa di dalam cairan cleviculer ginggiva (GCF) lebih tinggi dibandingkan dengan penderita Diabetes mellitus terkontrol atau non Diabetes Mellitus. Hal ini akan menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah bakteri di dalam mulut sehingga mempercepat pembentukan biofilm dan plak pada permukaan gigi yang akan memudahkan terjadinya karies gigi (Endriani, 2020; Rathee, 2021).

Hipotesis plak ekologis percaya bahwa karies gigi tidak disebabkan oleh jenis mikroorganisme tertentu yang bekerja sendiri tetapi merupakan hasil dari pergeseran mikrobiota biofilm gigi menuju spesies yang lebih kariogenik. Kondisi asam oral dari konsumsi gula biasa memilih bakteri yang lebih berempati dengan lingkungan ini dan menghilangkan spesies jinak yang tidak mentolerir kondisi seperti itu (Rathee, 2021).

Karbohidrat yang dapat difermentasi dimetabolisme oleh bakteri biofilm yang menghasilkan asam organik, terutama asam laktat. Produk akhir metabolisme bakteri ini terakumulasi dalam fase cairan biofilm, menyebabkan penurunan pH dan demineralisasi lapisan permukaan gigi (Rathee, 2021).

Porositas email meningkat, ruang antara kristal melebar, dan permukaan melunak, yang memberikan kesempatan bagi asam untuk masuk lebih dalam ke dalam struktur gigi dan demineralisasi di bawah permukaan (Rathee, 2021).

Pada titik ini, produk reaksi demineralisasi - kalsium dan fosfat - menumpuk di permukaan email dan dapat melindunginya dari kehilangan mineral lebih lanjut. Selain itu,

fluoride yang tersedia dapat membantu melindungi dari demineralisasi permukaan (Rathee, 2021).

Gula ditelan dan dibersihkan oleh air liur yang dapat mengembalikan pH biofilm ke netral berkat kapasitas buffernya; kalsium, fosfat, dan fluoride sekarang remineralisasi permukaan gigi (Rathee, 2021).

Jika kondisi asam berlanjut, penurunan pH akan terus mencapai titik ketika tingkat kehilangan mineral di bawah permukaan lebih tinggi dari permukaan, yang mengakibatkan lesi di bawah permukaan. Ketika ada kehilangan mineral yang cukup, bintik putih menjadi terlihat secara klinis (Rathee, 2021).

Jika karies berkembang lebih lanjut, mikrokavitas terbentuk di email karena porositas permukaan yang meningkat. Lesi permukaan akan runtuh seiring waktu, meninggalkan lubang makroskopik. Meskipun tingkat keparahan lesi pada titik ini, lesi masih dapat ditahan, tetapi rongga akan tetap ada (Rathee, 2021).

Pemeriksaan Penunjang

Menurut Endriani (2020), pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk penegakan diagnosis antara lain, Radiografi, Tes GCF, Tes Kadar Glukosa Darah, Tes Laboratorium Diabetes Melitus.

Treatment

Penatalaksanaan karies gigi harus ditujukan untuk 1) mendeteksi lesi awal, 2) menentukan aktivitas karies, 3) melakukan penilaian risiko karies, 4) mencegah lesi karies baru, 5) melestarikan jaringan gigi, dan 6) memelihara gigi untuk waktu yang lama. mungkin (Endriani, 2020).

Karies yang ada pada awalnya harus dikelola dengan prosedur non-invasif (misalnya, remineralisasi, penghilangan biofilm, penyegelan) daripada membuang jaringan gigi. Lesi kavitas harus dihentikan atau dikontrol dengan pendekatan minimal invasif, misalnya, memperbaiki restorasi yang rusak daripada menggantinya (Endriani, 2020).

Penyakit Periodontal

Gambaran Umum

Rohani (2019) menyatakan bahwa terdapat peningkatan insiden prevalensi penyakit periodontal pada diabetes satu dan dua. Prevalensi periodontitis berat pada pasien diabetes dibandingkan dengan yang non diabetes adalah 59,6% :39%. Kerentanan terhadap penyakit periodontal disebabkan karena adanya perubahan dalam pertahanan host (seperti disfungsi neutrophil), komposisi mikloflora sublingual, struktur dan metabolisme kolagen, vaskularisasi dan cairan sulcus gingiva, struktur dan metabolisme kolagen, vaskularisasi, gingival crevicular, dan pola hereditas.

Periodontitis merupakan penyakit periodontal berupa inflamasi kronis yang terjadi pada jaringan penyangga gigi yang disebabkan oleh bakteri obligat anaerobic gram negatif. Proses kerusakan jaringan periodontal pada periodontitis diawali akumulasi plak yang mengandung bakteri dan toksin yang bersifat patogenik. Interaksi antara bakteri plak dan produknya serta respon tubuh sel penjamu memicu respon inflamasi yang dapat menyebabkan ulserasi pada gingiva, kerusakan jaringan ikat, kehilangan tulang alveolar hingga kehilangan gigi (Indriani dan Chairunnisa, 2019; Missnova dan Oktawati, 2018).

Patofisiologi

Faktor yang menyebabkan manifestasi oral periodontitis pada diabetes mellitus diantaranya karena diabetes militus menyebabkan penebalan pembuluh darah yang dapat menghambat aliran nutrisi, oksigen dan hasil sisa dari tubuh yang berakibat pada turunnya kemampuan tubuh dalam melawan infeksi bahkan memperparah kondisi (Kurniawan & Satrio, 2020).

Kerusakan pada jaringan periodontal dapat melemahkan perlekatan gusi ke gigi dan juga kerusakan pada tulang sehingga jika dibiarkan akan menyebabkan gigi goyang. Penderita periodontitis biasanya ditandai warna gusi yang mengkilat, tekstur kulit *stippling* atau seperti jeruknya hilang, kantong gusi yang dalam, adanya kerusakan tulang di sekitar gigi, gigi goyang yang mudah lepas, dan gusi yang mudah berdarah (Kurniawan & Satrio, 2020).

Gangguan perdarahan abnormal dapat disebabkan karena adanya abnormalitas pada fibrinosis yang akan mengganggu hemostasis sistem vaskuler yang menyebabkan perdarahan abnormal (Mersil, 2021). Pasien dengan penyakit periodontitis dengan gusi berdarah harus lebih berhati-hati karena darah yang keluar dapat membawa bakteri pathogen, kemudian selanjutnya akan terjadi peningkatan kadar faktor inflamasi dalam darah (Notohartoyo, 2018).

Pasien dengan penyakit diabetes melitus umumnya mengalami kecenderungan gangguan respon imun karena pada kondisi hiperglikemia akan menyebabkan terjadinya gangguan transpor nutrisi dan migrasi sel imun menuju jaringan periodontal. Selain itu, kondisi hiperglikemia pada pasien diabetes melitus juga mempengaruhi aktivitas fagositosis sel polimorfonuklear (PMN) yang merupakan komponen penting dengan peran sebagai pertahanan lini pertama sistem imun tubuh oleh penyakit periodontal. Sehingga meskipun diinisiasi oleh bakteri yang sama, penyakit periodontal pada pasien DM diketahui lebih progresif. Bakteri akan menghasilkan produk metabolit yang menyebabkan terjadinya inflamasi. Terdapat beberapa mediator inflamasi yang sangat berperan dalam patogenesis penyakit periodontal, yaitu interleukin (IL) -1 β , prostaglandin (PG) E₂, tumor necrosis factor (TNF) - α dan matriks metalloproteinase (MMPs) (Sari dkk, 2017). Pada keadaan diabetes militus, menyebabkan terjadinya penurunan fungsi PMB yang bisa memperparah destruksi jaringan periodontal dengan mekanisme rongga mulut berupa peradangan pada jaringan periodontal (Kurniawan & Satrio, 2020).

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan berupa pengecekan gula darah puasa dan rontgen panoramic guna melihat gambaran gigi dan jaringan lunak sekitarnya untuk mengetahui ada atau tidaknya kelainan periodontal (Ariflana, 2019).

Treatment

Treatment perawatan periodontitis pada pasien diabetes militus diantaranya dengan memberikan edukasi dan instruksi menjaga oral hygiene seperti sikat gigi dua kali sehari. Hal ini dapat memberikan efek positif pada kontrol metabolik penderita. Pada akhirnya diharapkan agar *score gingival crevicular fluid* (GCF) dan *score fasting gingival crevicular fluid* (FGBL) dapat berkurang. Dapat juga dilakukan scalling atau pembersihan plak gigi dan perencanaan perawatan saluran akar, serta diet DM untuk membantu mengontrol kadar gula darah pada pasien diabetes militus. (Ariflana, 2019).

Poor Oral Wound Healing

Gambaran Umum

Poor Oral Wound Healing atau penyembuhan luka yang buruk baik pada jaringan lunak maupun jaringan keras rongga mulut merupakan manifestasi oral dari penyakit sistemik diabetes melitus yang umumnya ditemui pada pasien selama operasi mulut. Berdasarkan beberapa penelitian terdahulu, faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka berkepanjangan pada pasien DM antara lain, vaskularisasi yang tertunda sehingga aliran darah berkurang dan hipoksia, penurunan sistem imun bawaan, penurunan produksi faktor pertumbuhan dan kondisi stres psikologi (Montero, *et al.*, 2019). Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Lede, dkk. (2018) dengan judul “Pengaruh Kadar Gula Darah terhadap Penyembuhan Luka *Diabetes Mellitus* di Puskesmas Dinoyo Malang” bahwa seluruh responden yang menderita DM (100%) dalam status *wound regeneration*. Penyembuhan luka yang tertunda dikaitkan dengan beberapa faktor seperti: 1) suplai oksigen menurun mempengaruhi peran leukosit dalam menghancurkan bakteri dan fibroblast dalam menstimulasi sintesis kolagen. 2) Stres, kecemasan, dan depresi, terbukti menurunkan efisiensi dari sistem imunitas tubuh sehingga proses penyembuhan luka terganggu. 3) Gangguan sensasi dan gerakan, tekanan dan gesekan benda asing pada pembuluh darah kapiler dapat menyebabkan jaringan mati pada tingkat lokal. 4) Status nutrisi, kadar albumin yang rendah menurunkan difusi dan membatasi kemampuan neutrofil dalam membunuh bakteri. Pendapat serupa dikemukakan oleh Spampinato, *et al.* (2020) dalam publikasi ilmiah “*The Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes: Looking among Old Drugs*” bahwa gangguan penyembuhan luka pada pasien DM merupakan manifestasi dengan patofisiologi kompleks yang melibatkan komponen vaskular, neuropatik, sistem imunitas, dan senyawa biokimia dalam tubuh. Hiperglikemia memiliki korelasi dengan kekakuan pembuluh darah yang berdampak pada sirkulasi darah lebih lambat dan disfungsi mikrovaskular sehingga proses oksigenasi jaringan menurun. Pada pasien DM terdapat perubahan pembuluh darah yang menyebabkan menurunnya migrasi leukosit ke dalam luka sehingga lebih rentan terkena infeksi. Neuropati perifer yang dialami pasien DM menyebabkan mati rasa atau berkurangnya kemampuan merasakan nyeri dimana hal ini seringkali menyebabkan kronisasi luka tidak segera diketahui dan ditangani dengan baik. Selain itu, Perubahan fungsi motorik dan simpatis menyebabkan deformasi fisik dan peningkatan tekanan plantar, serta kekeringan kulit berlebihan yang selanjutnya dapat menyebabkan luka kecil atau lesi fisura.

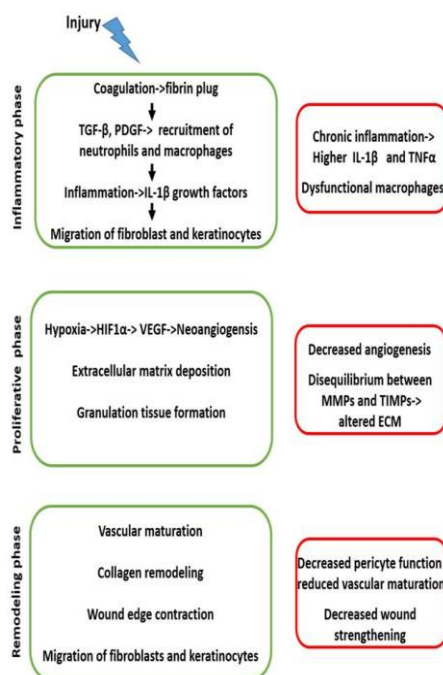
Penyembuhan luka adalah proses fisiologis kompleks dan dinamis yang berlangsung ketika tubuh kehilangan integritas kulit dimana fungsi sawar kulit terganggu. Penyembuhan luka berlangsung dalam tiga fase meliputi: fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling. Fase inflamasi, kulit merespon luka melalui aktivasi kaskade pembekuan darah melalui rekrutmen trombosit dan membentuk fibrin. Akumulasi trombosit dalam bekuan darah menjadi dasar perekrutan sel-sel inflamasi melalui pelepasan beberapa sitokin dan faktor pertumbuhan, termasuk *platelet-derived growth factor (PDGF)* dan *transforming growth factor β (TGF β)*. *Keratinocytes* bermigrasi ke area luka dan fibroblas memulai proliferasi lokal. Proses ini berlangsung cepat setelah cedera sehingga dalam waktu 48-72 jam telah terekrut semua sel-sel yang berperan dalam pembentukan jaringan granulasi. Fase proliferasi dan remodeling, jaringan granulasi, bersama keratinosit yang bermigrasi, *extracellular matrix (ECM)*, dan miofibril hadir menginisiasi kontraksi luka, demikian

adalah tahapan pertama dari penutupan luka. Selanjutnya, peran fibroblas menjadi sangat sentral karena melepaskan kolagen yang menandai dimulainya pembentukan kembali area yang terluka. Ketika tubuh mengalami hipoksia akan menginisiasi aktivasi *hypoxia inducible factor (HIF-1 α)* dan menstimulasi *vascular endothelial growth factor (VEGF-A)*. Demikian dimulainya proliferasi sel aktif endotel yang merupakan dasar dari neo angiogenesis. VEGF-A menyebabkan peningkatan densitas kapiler pada luka dan pemulihan aliran darah yang mendorong penyembuhan luka (Spampinato, *et al.*, 2020).

Gambaran Klinis

Manifestasi oral paling umum pada penderita DM dengan *poor oral wound healing* adalah ulserasi (Hidayat, dkk., 2018). Selain itu, dapat juga ditemui gingivitis dan periodontitis. Hal ini dikarenakan resistensi jaringan gingival dan periodontal menurun akibat perubahan komposisi kolagen dan regulasi kadar gula darah didukung *oral hygiene* yang buruk. Manifestasi lain dapat berupa *median rhomboid glossitis* dengan faktor predisposisi supresi imun, *burning mouth syndrome* dengan faktor predisposisi defisiensi nutrisi, dan xerostomia yang merupakan efek dari hiperglikemia karena terjadi peningkatan jumlah sekresi urin sehingga mengosongkan cairan ekstraseluler termasuk penurunan sekresi saliva (Nuraeny, dkk., 2020).

Patofisiologi



Gambar 1 Rangkaian proses yang terjadi secara berurutan selama penyembuhan luka fisiologis normal (kiri, hijau) dan penyembuhan luka pada diabetes (kanan, merah) (Spampinato, *et al.* 2020).

Penyembuhan luka pada penderita diabetes melitus memiliki karakter seperti: kronisasi kondisi inflamasi, proses angiogenik terganggu, sel progenitor endotel berkurang, dan ketidakseimbangan regulasi matriks ekstraseluler. Secara fisiologis, sebagaimana penyembuhan luka pada umumnya, pada pasien DM neutrofil dan makrofag masih bisa masuk ke area luka dibantu oleh kemokin dan kemotaktik yang meningkat pada kondisi DM. Namun, pada kondisi DM sintesis beberapa faktor pertumbuhan mengalami gangguan. Contohnya, kadar IGF-1 dan TGF β pada pasien DM mengalami penurunan, padahal IGF-1 memiliki peran dalam granulasi dan reepitelisasi luka, sementara TGF β manifestasi oral pada pasien diabetes mellitus (**aditya priagung prakosa**)

berperan merekrut sel imun, keratinosit, fibroblas, dan sel vaskular yang berkontribusi dalam angiogenesis serta pembentukan ECM. Sel infiltrasi akan melepaskan sitokin seperti interleukin 1β (IL- 1β) dan *tumor necrosis factor α* (TNF- α) yang kadarnya meningkat di area luka untuk jangka waktu yang lama tidak hanya selama fase inflamasi yang artinya terjadi respon inflamasi yang berkepanjangan. Pada kondisi DM, keseimbangan antara inisiasi pembentukan pembuluh darah maupun proses pematangannya terganggu. Oleh karena sel endotel terpapar hiperglikemia dan pada area luka densitas kapiler juga tidak mencukupi angiogenesis mengalami disfungsi. Kondisi hiperglikemia juga mempengaruhi stabilitas dan aktivasi HIF- 1α yang akan menekan target HIF- 1α seperti VEGF. Kemudian, makrofag sebagai sumber utama VEGF mengalami gangguan fagositosis dan terjadi perubahan fenotipe berdampak pada gagalnya perbaikan jaringan. Pada akhirnya, produksi faktor proangiogenik dan maturasi vaskuler yang tidak teratur, menyebabkan penurunan kadar sel progenitor endotel dalam sumsum tulang dan berdampak pada penyimpangan penyembuhan luka (Spampinato, *et al.*, 2020).

Pada akhirnya, terjadi gangguan regulasi ECM dimana pembentukan ECM dipengaruhi oleh *modulated metalloproteinase (MMPs)* dan *tissue inhibitor metalloproteinase (TIMPs)*. Pada pasien DM kadar MMPs lebih tinggi karena tingginya kadar gula darah. Bersamaan kenaikan MMPs kadar gula darah tinggi juga menginduksi pengurangan TIMPs sehingga proses penyembuhan mengalami gangguan (Spampinato, *et al.*, 2020). Pendapat tersebut didukung oleh Hidayat, dkk. (2018), bahwa pada proses penyembuhan luka normal, harus tercapai keseimbangan antara MMPs dan TIMPs. Karena secara fisiologis, MMPs akan berperan dalam mendegradasi ECM dan pembentukan ECM baru. MMPs juga memegang peran penting pada masa pertumbuhan dan perkembangan karena mempengaruhi proliferasi, regulasi *growth factor*, diferensiasi, migrasi, adhesi, dan regenerasi jaringan. Pada penderita DM meningkatnya kadar glukosa darah akan meningkatkan MMP-9 dan menurunkan ekspresi TIMP. Peningkatan MMP-9 mempengaruhi sitokin proinflamasi seperti IL-8 yang dapat meningkatkan kemoatraktan terhadap neutrofil, dampak dari mekanisme ini adalah melambatnya proses penyembuhan luka pada pasien DM.

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis antara lain pemeriksaan kadar gula darah sewaktu (KGD sewaktu), kadar gula darah puasa (KGD puasa), KGD 2 jam PP, tes toleransi glukosa oral, dan pemeriksaan HbA1C. Kadar gula darah yang normal antara lain: KGD sewaktu: $<200\text{mg/dL}$, KGD puasa: $<100\text{ mg/dL}$, KGD 2 jam PP: $<140\text{ mg/dL}$. *The American Diabetes Association* dan *World Health Organization* menjelaskan bahwa penegakkan diagnosis DM maupun manifestasi penyakit yang disebabkan oleh DM adalah dengan ditemukannya minimal 2 hasil dari pemeriksaan penunjang yang mendukung hasil pemeriksaan klinis (Nuraeny, dkk., 2020)

Treatment

Upaya menanggulangi penyembuhan luka yang buruk antara lain dengan mengendalikan sumber infeksi bersamaan dengan debridement, off loading untuk mengurangi tekanan terutama pada pasien DM dengan kasus ulkus kaki diabetik, pemeliharaan luka yang lembab. Pengobatan ditujukan untuk mencegah terjadinya infeksi dan membersihkan area luka dari bahan atau jaringan yang non-vital, karena infeksi rentan sekali terjadi pada area yang mengalami kehilangan sawar kulit dan dipastikan akan

mengganggu proses penyembuhan. Dengan demikian diharapkan debridement akan meningkatkan lingkungan jaringan sehat dimana sel-sel akan bermigrasi dan berkembang biak memperbaiki area luka. Terdapat beberapa metode debridement antara lain enzimatis dengan *self-activation* dari enzim endogen yang terlibat degradasi fibrin, dan metode mekanis maupun bedah (Spampinato, *et al.*, 2020). Kemudian penatalaksanaan yang bertujuan untuk meregulasi gula darah, pada DM tipe I pasien edukasi untuk memperhatikan diet, olahraga, dan terapi insulin. Sedangkan pada DM tipe II pasien dapat diedukasi untuk memperhatikan diet, olahraga, serta meregulasi gula darah dengan obat-obatan hipoglikemia atau terapi insulin. Kunci keberhasilan perawatan pasien DM adalah kontrol teratur kadar gula darah agar tetap dengan keadaan normal (Nuraeny, dkk., 2020).

Taste dysfunction

Gambaran umum

DM sangat mengganggu hemostasis pada rongga mulut dengan mengubah fungsi pada saliva dan komposisi saliva bahkan dalam pasien yang terkontrol dengan baik. Disfungsi saliva kelenjar yaitu fenomena yang sangat umum pada DM. (Seethalakshmi C, 2017) telah dilaporkan bahwa air liur pada pasien diabetes mengandung suatu konsentrasi protein yang lebih tinggi dari pada kontrol. Demikian pula, glukosa yang sangat tinggi dan konsentrasi kalium ditemukan pada orang dengan diabetes. Disfungsi pada saliva ini mengubah rasa sensasi, dan efeknya itu terutama di pasien diabetes yang tidak terkontrol dengan baik (Al-Maskari AY, 2019)

Pengenalan rasa makanan itu memiliki peran penting dalam kepribadian seseorang pilihan makanan, nutrisi, kualitas hidup dan bahkan mungkin bertanggung jawab untuk perkembangan penyakit kronis. Ada lima modalitas sensasi pada rasa yang termasuk manis, asam, pahit, asin, dan umami (Kinnamon, 2019). Indera pengecap diindera oleh sel-sel reseptor pengecap yang ada di pengecap dan papila di rongga mulut. Mengikuti antar-aksi antara molekul rasa dan reseptor rasa, sinyal ditransmisikan menggunakan saraf kranial ke otak. Dalam kasus disfungsi satu atau lebih reseptor rasa yang mengubah persepsi rasa, dapat menyebabkan kebiasaan makan yang tidak sehat. Studi telah menunjukkan bahwa perbedaan dan pengenalan penurunan sensasi rasa pada Diabetes Melitus (tipe 1 dan tipe 2). 39–41 Penurunan rasa juga telah diamati pada individu diabetes tanpa neuropati. (Puhnaloni, 2020)

Disfungsi rasa dapat terjadi karena pasien dengan diabetes yang tidak terkontrol ini. Dalam studi cross-sectional, diantara pasien diabetes atau pradiabetes, ada 5,7% memiliki gangguan rasa asin. Disfungsi saliva dapat menyebabkan perubahan sensasi rasa atau peningkatan ambang deteksi (Khan T, 2018). Neuropati juga meningkatkan ambang rasa. Disfungsi sensorik ini dapat menghambat kemampuan untuk mempertahankan diet yang baik untuk menyebabkan regulasi glukosa yang buruk. (Cicmil S, 2018).

Pemeriksaan penunjang

Menurut Alief (2019), ditemukan sebagai berikut: Test Toleransi Glukosa (TTG) memanjang (200mg/dl). Gula darah puasa normal (70-15 mg/dl) atau diatas normal (>115mg/dl). Gula darah 2 jam post prandial (PP) > 140mg/dL. Essei hemoglobin glikolisat diatas rentang normal (5-6%). Urinalisis positif terhadap glukosa dan keton, berat jenis dan osmolalitas urin mungkin meningkat. Kolesterol dan trigliserida serum dapat meningkat.

Elektrolit (mungkin normal, menurun atau bahkan meningkat). Natrium: mungkin normal, menurun, atau meningkat. Kalium: mungkin normal atau terjadi peningkatan semu akibat perpindahan seluler, selanjutnya akan menurun. Insulin darah (mungkin menurun

bahkan sampai tidak ada). Hb Glikolizat kadarnya meningkat 2-4 kali lipat dari normal yang mencerminkan kontrol diabetes mellitus kurang selama 4 bulan terakhir. Trombosit darah (Ht) mungkin meningkat (dehidrasi) atau normal, leukositosis hemokonsentrasi merupakan respon terhadap stress atau infeksi.

Treatment

Hingga saat ini, tidak ada obat-obatan atau terapi khusus untuk gangguan pengecapan yang menurun. secara umum bertujuan untuk mengatasi penyebab utamanya dan bukan secara spesifik mengatasi suatu keluhan pada pasien tersebut dikarenakan secara umum keluhan tersebut akan mengalami perbaikan seiring teratasinya penyebab utamanya.

Untuk saat ini, pasien tetap disarankan untuk mengonsumsi obat-obatan seperti yang dianjurkan dokter anda meskipun keluhan masih dirasakan. Anda juga disarankan untuk tetap makan makanan yang bergizi cukup dan seimbang setiap hari meskipun terdapat gangguan pengecapan untuk memastikan gizi anda terpenuhi. Tingkatkan asupan sayur dan buah, serta pastikan asupan cairan anda minimal 2 liter perharinya. (Kamala, 2018).

KESIMPULAN

Kondisi kadar gula darah yang tinggi pada penderita diabetes melitus dapat mempengaruhi fungsi organ yang lain sehingga bermanifestasi menjadi beberapa kelainan, salah satunya kelainan di rongga mulut. Tatalaksana terhadap manifestasi oral diabetes melitus tidak dapat dilakukan hanya dengan berfokus penanganan penyakit yang ada di rongga mulut, namun diperlukan juga penanganan terhadap faktor sumber penyakit yakni diabetes melitus.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, R. dan Haque, M. 2021. Oral health messiers: diabetes mellitus relevance. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2021:14 3001–3015.
- Ali, M. M., Aswad, F. D., Mahmood, A. S. 2018. The Effect of Carrageenan on Burning Mouth Syndrome in Diabetes Patient Type 2, IL-1 and Candida Species Studies. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. 7 (9): 149-157.
- Andriani, I., Hartanti. 2019. Perawatan periodontal pasca abses periodontal. *Clinical Dental Journal UGM*. 5(3):70-75.
- Arifiana, F.D., Prandita, N. 2019. Penatalaksanaan periodontitis kronik pada penderita diabete mellitus. *Stomatognathic (J.K.G Unej)*. 16(2) : 59-63.
- Arifiana, F.D., Prandita, N. 2019. Penatalaksanaan periodontitis kronik pada penderita diabete mellitus. *Stomatognathic (J.K.G Unej)*. 16(2) : 59-63.
- Azizah, S. A., Novrianti, I. 2020. Pharmacotherapy of diabetic mellitus: a review. *Journal of Pharmacy and Science*. 5(2): 80-91.
- Balamanikandan, P. Shetty P., Shetty U. 2021. Diabetic Tongue- a Review. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 28(2): 218-222.
- Djais, A. N. 2018. Perawatan pasien dengan abses periodontal. *Makassar Dental Journal*. 1-4.
- Endriani, Rita, Rafni, Fajri. 2020. Pola bakteri pada karies gigi pasien diabetes melitus. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjajaran*. 32(1):34-40.
- Fatkurochman., Gayatri, A. 2019. Type 2 diabetes mellitus with oral abscess and obesity I. *Review Primary Care Practice and Education*. vol 2(3): 115118.

- Glick, M., Greenberg, M. S., Lockhart, P. B., Challacombe, S. J. 2021. *Burket's Oral Medicine*. 13th Ed. USA: People's Medical Publishing House.
- Hellstein, J.W., Marek, C.L. 2019. Candidiasis: red and white manifestations in the oral cavity. *Head and Neck Pathology*. 13(1): 25-32.
- Hidayat, L. H., Hadi, P., Radithia, D. 2018. Pengaruh pemberian ZnSO₄ 1% topikal terhadap ekspresi mmp-9 dan jumlah fibroblas pada penyembuhan ulkus traumatik tikus wistar diabetes melitus. *E-Prodenta Journal of Dentistry*. 2(2): 163-171.
- Indriani, I. Chairunnisa, F. A., 2019. Periodontitis kronis dan penatalaksanaan kasus dengan kuretase. *Insisiva Dental Journal: Majalah Kedokteran Gigi Insisiva*. 8 (1):25-30.
- Kahn & Hall. 2018. *The ADA Practical Guide to Soft Tissue Oral Disease*. 2nd ed. USA: John Wiley & Sons, Inc.
- Karno, N.T.R., Muflikhah, D., Yuwono, B. 2018. Laporan Kasus : Abses Gingiva Akibat Traumatik Oklusi pada Pasien Pasca Kehamilan. *J.K.G Unej*. Vol. 15 (1); 8-12.
- Kartika, A. dkk. 2018. Penyakit Sistemik Diabetes Melitus dengan Penurunan Produksi Saliva (Xerostomia). *ARSA(Actual Research Science Academic*. 3(1): 6 – 12.
- Khasanah, I. 2019. Hubungan Kadar Gula darah dengan CPI (Community Periodontal Index) pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Usia 45-60 Tahun. Skripsi. Politeknik Kesehatan Kementrian Kesehatan Yogyakarta. Yogyakarta.
- Kiyani, A., Rana, B. K., Sohail, K., Saeed, M. H. 2020. An investigation to determine the association of burning mouth syndrome-like symptoms with diabetic peripheral neuropathy in patients with type II diabetes. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 33 (1): 89-92.
- Kurniawan A, dkk. Laporan Kasus: Xerostomia pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. *Stomatognathic (J.K.G Unej)*. 17(1): 33-36.
- Kurniawan, P., Satrio, R. 2020. Laporan Kasus: Kegoyangan Gigi pada Pasien disertai Diabetes Mellitus. *Stomatognathic (J.K.G Unej)*. 17(1): 46-48.
- Kurniawan, P., Satrio, R. 2020. Laporan Kasus: Kegoyangan Gigi pada Pasien disertai Diabetes Mellitus. *Stomatognathic (J.K.G Unej)*. 17(1): 46-48.
- Lede, M. J., Hariyanto, T., Ardiyani, V. M. 2018. Pengaruh kadar gula darah terhadap penyembuhan luka diabetes mellitus di puskesmas diyono malang. *Nursing News*. 3(1): 539-549.
- Mahmoud, A., Moneim, W. A., Fakhr, M., El-Sawy, S. S. Prevalence of Burning Mouth Syndrome in A sample of Egyptian Patients with Diabetic Neuropathy: A Cross Sectional Hospital-Based Study. 2 (2): 34-42.
- Missnova, Oktawati, S., 2018. Aplikasi bone graft dan platelet rich fibrin pada penanganan periodontitis agresif. *Makassar Dent Journal*. 7(2): 55-60.
- Montero, A. R., Dubin, J. S., Magee, M. F. 2019. Oral manifestations in patients with diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. 10(9): 485-589.
- Notohartono, I. T., Lestari, T. W., Intan, P. R. 2018. Gambaran kadar glukosa darah penderita diabetes mellitus tipe 2 dengan penyakit gigi dan mulut di Indonesia (analisis lanjut risekdas 2013). *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. 7(2):85-95.
- Nuraeny, N., Wahyuni, I. S., Hidayat, W. 2020. *Manifestasi Dan Tata Laksana Lesi Mulut Terkait Diabetes Melitus (Tinjauan Pustaka)*. Departemen Ilmu Penyakit Mulut FKG Unpad. Bandung. h. 1-17.
- Nurdiana., Mardia, I. S. 2019. Relationship Between Glycemic Control and Coated Tongue in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Xerostomia.

- Oberoi I., S., Chalkoo, A. F. 2021. Prevalence of Oral Lichen Planus in Patients with Diabetes Mellitus: Study. *Indian Journal of Contemporary Dentistry*. 9(2): 14-19.
- Obradors, E. M., dkk. 2017. Oral manifestations of diabetes mellitus. a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2(5):586-594.
- Odell, E. W. 2017. *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. 9th ed. China: Elsevier, Ltd.
- Oktawati, S., Misnova. 2018. Aplikasi bone graft dan platelet rich fibrin pada penanganan periodontitis agresif. *Makassar Dent J* . 7(2):55-60.
- Paleva, R. 2019. Mekanisme resistensi insulin terkait obesitas. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 10(2): 354-358.
- Ragunathan, M., Herawati, E., Epsilawati, L. 2019. Gambaran Klinis dan Faktor Predisposisi dari Coated Tongue pada Mahasiswa Klinik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran. *Jurnal Radiologi Dentomaksilofacial Indonesia*. 3(3): 17-20.
- Rathee, M., Sapra A. 2021. *Dental Caries*. Statpearls Publishing: Illinois.
- Rohani B. 2019. Oral Manifestations in Patients with Diabetes Mellitus. *World Journal of Diabetes*. 10(9): 485-489.
- Rohani, B. 2019. Oral manifestations in patients with diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. 10 (9): 485-489.
- Sabirin, P. R., Zhafarina, M. 2022. "Coated Tongue Treatment Using Tongue Scraper All Over The Surface Of Tongue Dorsum. *Journal of Health and Dental Sciences*, July, 177-84.
- Sari, N. dan Purnama, A. 2019. Aktivitas Fisik dan Hubungannya dengan Kejadian Diabetes Melitus. *Jurnal Kesehatan*. 2(4):368-381.
- Sari, R., Herawati, D., Nurcahyanti, R., & Wardani, P. K. 2017. Prevalensi periodontitis pada pasien diabetes mellitus (Studi observasional di poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. Sardjito). *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*. 3(2):98-104.
- Sharma, A. 2019. Oral candidiasis: an opportunistic infection: a review. *International Journal of Applied Dental Sciences*. 5(1): 23-57.
- Spampinato, S. F., Caruso, G. I., Pasquale, R. D., Sortino, M. A., Merlo, S. 2020. The treatment of impaired wound healing in diabetes looking among old drugs. *PubMed*. 13(4): 60.
- Sung, E & Hernawan, E. 2018. Tatalaksana serostomia akibat penggunaan metformin: laporan kasus (Management of metformininduced xerostomia: case 37 report). *Makassar Dent J*. 7(1): 14-20.
- Teruel, A., & Patel, S. 2019. Burning mouth syndrome: a review of etiology, diagnosis, and management. *General dentistry*, 67 (2): 24–29.
- Usman, N. A., dan Hernawan, I. 2017. Tata laksana xerostomia oleh karena efek penggunaan amlodipine: laporan kasus. *Insisiva Dental Journal*. 6(2):15-23.
- Wardhani, R., Dewi, T. S. 2018. Pendekatan psikologis pada penatalaksanaan burning mouth syndrome akibat konsumsi pil kontrasepsi. *MKGK*. 4 (2): 76-82.
- Wijaksana, I. K. E. 2016. Infectobesity dan periodontitis: hubungan dua arah obesitas dan penyakit periodontal. *Odonto Dental Journal*. 3(1):67-73.