

EXECUTIVE SUMMARY
PENELITIAN DOSEN PEMULA



**IDENTIFIKASI KADAR DEOKSIPRIDINOLIN DALAM CAIRAN KREVIKULAR
GINGIVA SEBAGAI PARAMETER KERUSAKAN TULANG PENDERITA
PERIODONTITIS DISERTAI OSTEOPOROSIS**

Tahun 1 dari Rencana 1 Tahun

TIM PENGUSUL

drg. Agustin Wulan Suci D, MSc

0014087908

**UNIVERSITAS JEMBER
DESEMBER, 2014**

didanai DIPA Universitas Jember Tahun Anggaran 2014

No. DIPA-023.04.2.414995/2014

Judul : **Identifikasi Kadar Deoksipiridinolin dalam Cairan Krevikular Gingiva sebagai Parameter Kerusakan Tulang Penderita Periodontitis disertai Osteoporosis**

Peneliti/Pelaksana
Nama Lengkap : drg. Agustin Wulan Suci D, MDSc
NIDN : 0014087908
Sumber Dana : DIPA Universitas Jember
Diseminasi : belum ada
Alamat surel (e-mail) : agustinwulan.fkg@unej.ac.id
Perguruan Tinggi : Universitas Jember

Jember, 10 November 2014

Pembina Peneliti
Fakultas Kedokteran Gigi

Ketua,

Dr. drg. Banun Kusumawardani, M.Kes
NIP. 197005091999032001

drg. Agustin Wulan Suci D, MDSc
NIP. 197908142008122003

Menyetujui,
Ketua Lembaga Penelitian
Universitas Jember

Mengetahui,
Dekan
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Jember

Prof. Ir. Achmad Subagio, M.Arg., PhD
NIP. 196905171992011001

drg. Hj. Herniyati, M.Kes
NIP. 195909061985032001

IDENTIFIKASI KADAR DEOKSIPIRIDINOLIN DALAM CAIRAN KREVIKULAR GINGIVA SEBAGAI PARAMETER KERUSAKAN TULANG PENDERITA PERIODONTITIS DISERTAI OSTEOPOROSIS

Agustin Wulan Suci D

Bagian Biomedik Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember
E-mail: agustinwulan.fkg@unej.ac.id

ABSTRACT

Disorders related bone resorption is called silent disease, because bone destruction is identified in late stage, such as osteoporosis and periodontal disease. Bone is connective tissue that most of them is consisted by type I collagen that bound by pyridinium crosslink, such as deoxypyridinoline. This crosslink can be used as detector of bone resorption, because it is specific, not remethylated, and not influenced by diet. Aim of this study was to identify deoxypyridinoline level in gingival crevicular fluid as predictor of bone destruction in subjects with periodontitis related osteoporosis. This study was analytic observational. The subjects were divided based on ages or hormonal phase of women. Before sampling of gingival crevicular fluid, the subject were examined their intra oral condition and their calculus was removed. Gingival crevicular fluid sampling used paper-point that inserted into periodontal pocket for 30 seconds. The result showed that deoxypyridinoline level enhanced fluctuating that following of ages, the peak was in 51-55 years. The conclusion was deoxypyridinoline in gingival crevicular fluid can be used as biochemical parameter of bone destruction in periodontal disease related osteoporosis.

Keywords: Deoxypyridinoline, menopause, GCF, osteoporosis, periodontal disease

ABSTRAK

Penyakit yang berhubungan resorpsi tulang dikenal sebagai “silent disease”, karena kerusakan tulang sering teridentifikasi sudah pada tahap lanjut, salah satunya osteoporosis dan penyakit periodontal. Tulang merupakan jaringan ikat yang mayoritas tersusun oleh kolagen tipe I yang diikat oleh ikatan piridinium, salah satunya deoksipiridinolin. Ikatan ini dapat digunakan sebagai deteksi adanya resorpsi tulang dan bersifat spesifik, karena tidak diremetabolisme dan tidak dipengaruhi oleh diet makanan. Tujuan penelitian ini adalah mengidentifikasi kadar deoksipiridinolin dalam GCF sebagai prediksi kerusakan tulang pada penderita periodontitis yang disertai osteoporosis. Penelitian observasional analitik. Subyek penelitian dikelompokkan berdasarkan usia atau masa hormonal dari wanita. Sebelum dilakukan pengambilan cairan krevikular gingival, subyek penelitian dilakukan pemeriksaan klinis intra oral dan dibersihkan untuk menghilangkan plak supragingiva dan cairan saliva. Pengambilan GCF dengan menggunakan paperpoint yang dimasukkan ke dalam poket dan dibiarkan selama 30 detik. Hasil penelitian menunjukkan kadar deoksipiridinolin mengalami perubahan yang fluktuatif seiring dengan

peningkatan usia, dengan puncak pada usia 51-55 tahun. Kesimpulan dari penelitian ini adalah deoksipiridinolin pada GCF dapat digunakan sebagai parameter biokimia kerusakan tulang pada penderita penyakit periodontal disertai dengan osteoporosis.

Kata kunci: deoksipiridinolin, usia menopause, GCF, osteoporosis, penyakit periodontal

PENDAHULUAN

Penyakit yang berhubungan resorpsi tulang dikenal sebagai “silent disease”, karena kerusakan tulang sering teridentifikasi sudah pada tahap lanjut, sehingga semakin meningkatkan resiko fraktur tulang. Penyakit tulang dapat disebabkan oleh kondisi patologis seperti paparan bakteri dan virus; dan fisiologis seperti penurunan hormon pada proses penuaan. Prevalensi penyakit tulang cukup tinggi, terutama terjadi pada penyakit periodontal yang disebabkan oleh bakteri. Penyakit periodontal ini diketahui telah berkorelasi positif dengan kejadian osteoporosis.¹ Kedua kelainan tersebut memiliki kemiripan yang ditandai dengan penurunan massa tulang dan perubahan mikro struktur tulang, sehingga mengakibatkan peningkatan resorpsi tulang. Pada kasus penyakit periodontal, osteoporosis dapat memicu terjadinya resorpsi tulang alveolar, kehilangan perlekatan gingiva dan kehilangan gigi.² Wanita dengan usia lebih dari 40 tahun mempunyai resiko yang besar untuk mengalami osteoporosis.³

Tulang merupakan jaringan ikat yang mayoritas tersusun oleh kolagen tipe I yang diikat oleh ikatan piridinium, salah satunya deoksipiridinolin.⁴ Ikatan ini bersifat spesifik, karena tidak diremetabolisme dan tidak dipengaruhi oleh diet makanan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa deoksipiridinolin pada cairan sulkus gingiva (gingival crevicular fluid/GCF) meningkat seiring dengan peningkatan keparahan penyakit periodontal.⁵ Selanjutnya ditemukan bahwa terdapat peningkatan kadar deoksipiridinolin pada saliva penderita penyakit periodontal yang disertai osteoporosis. Namun, pendeteksian deoksipiridinolin pada saliva kurang spesifik karena ternyata banyak dipengaruhi faktor perancu, seperti karies gigi, produk metabolisme dan peradangan.¹

Saat ini sedang dikembangkan alat diagnostik dengan menggunakan cairan tubuh, terutama cairan rongga mulut, karena bersifat non invasif, dan tidak

menimbulkan rasa sakit. Hasil yang diperoleh cukup akurat dan spesifik.⁶ Dibandingkan dengan saliva, GCF lebih spesifik karena menggambarkan keadaan resorpsi tulang alveolar secara spesifik.⁷ Penelitian ini mempunyai tujuan khusus untuk mengidentifikasi kadar deoksipiridinolin dan kalsium dalam GCF penderita periodontitis yang disertai osteoporosis, sebagai biomarker resorpsi tulang.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional analitik. Sebelum melakukan penelitian disiapkan dahulu *ethical clearance* yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Subyek penelitian harus mengisi *informed consent* dan mengisi kuisioner sebagai penelusuran riwayat penyakit. Subyek penelitian dilakukan pemeriksaan klinis untuk menentukan penyakit periodontal, berdasarkan periodontal indeks modifikasi Russel. Kriteria subyek penelitian yaitu wanita dengan usia 30 – 70 tahun, menderita penyakit periodontal dengan indeks periodontal modifikasi russel 0-7, tidak mempunyai kebiasaan merokok, tidak menggunakan obat kumur, antibiotik, atau obat yang mempengaruhi metabolisme kalsium minimal 6 bulan terakhir, BMI tidak lebih dari 30 kg/m², tidak sedang dalam perawatan periodontal minimal 6 bulan terakhir, kurang lebih 12 bulan tidak menstruasi. Subyek penelitian dikelompokkan seperti pada tabel 1.

Pengumpulan GCF dilakukan pada pukul 08.00–13.00. Sebelum dilakukan pengambilan GCF, subyek penelitian dilakukan pemeriksaan intra oral meliputi jumlah gigi yang tersisa pada rongga mulut (minimal 20 gigi tersisa), derajat kehilangan perlekatan, perdarahan saat probing, dan kedalaman probing. Cairan krevikular gingiva diambil pada elemen gigi dari subyek penelitian berdasarkan pemeriksaan klinis dan foto rontgen untuk menentukan keparahan penyakit periodontal, terutama gigi posterior rahang atas.⁸

Tabel 1. Pengelompokan Usia Subyek Penelitian Berdasarkan Masa Hormonal

Kelompok	Kategori Usia	Masa Hormonal	Penyakit periodontal
A	31-35	Produktif	Gingivitis
B			Periodontitis grade 1
C			Periodontitis grade 2
D	36-40	Premenopause	Gingivitis
E			Periodontitis grade 1
F			Periodontitis grade 2
G	41-45	Menopause Awal	Gingivitis
H			Periodontitis grade 1
I			Periodontitis grade 2
J	46-50	Menopause	Gingivitis
K			Periodontitis grade 1
L			Periodontitis grade 2
M	51-55	Menopause Akhir	Gingivitis
N			Periodontitis grade 1
O			Periodontitis grade 2
P	Lebih 55 tahun	Post Menopause	Gingivitis
Q			Periodontitis grade 1
R			Periodontitis grade 2

Sebelum dilakukan pengambilan cairan krevikular gingivanya, elemen gigi dibersihkan dengan cotton roll untuk menghilangkan plak supragingiva dan cairan saliva. Dua paperpoint dimasukkan ke dalam poket secara paralel dan dibiarkan selama 30 detik. Masing – masing paperpoint dipindahkan dan dimasukkan pada eppendorf tube 1,5 ml dan ditutup serta diberi selotip paraffin. Kemudian eppendorf tube dimasukkan dalam ice box dan disimpan dalam deep freezer - 300C untuk uji deoksipiridinolin dengan teknik ELISA.

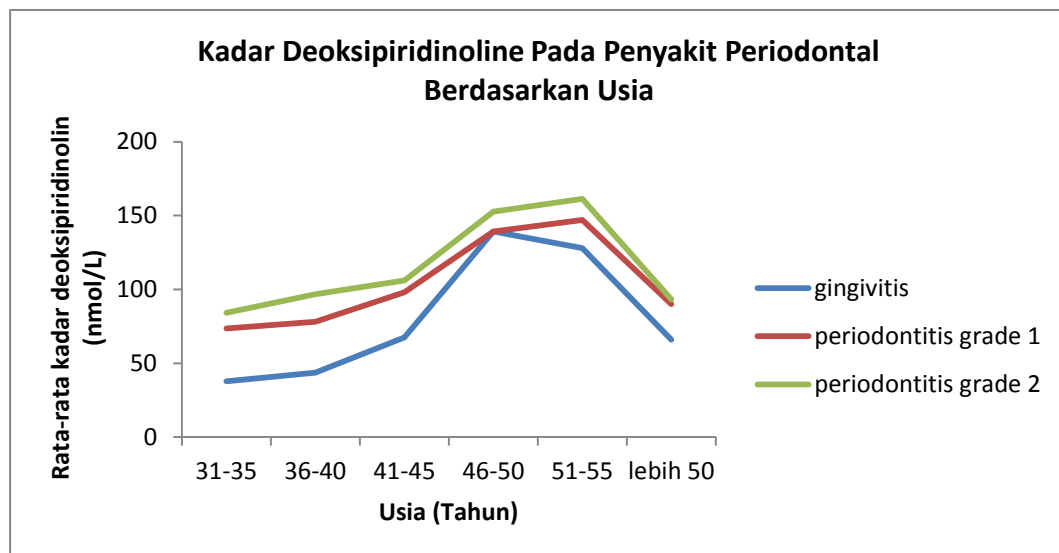
HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian menunjukkan kadar deoksipiridinolin penelitian ini berdasarkan kategori usia dan keparahan penyakit periodontal. Gingivitis diasumsikan sebagai subyek normal, dan periodontitis sebagai subyek dengan kelainan penyakit periodontal.

Tabel 2. Rata-rata Kadar Deoksipiridinolin Berdasarkan Tingkat Keparahan Penyakit Periodontal dan Usia (nmol/l)

	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	> 50
gingivitis	37.85	43.59	67.44	139.31	128.02	66
periodontitis grade 1	73.59	78.17	98	139.24	147.07	90.04
periodontitis grade 2	84.16	96.67	106.01	152.6	161.41	93.23

Gambar 1 menunjukkan bahwa kadar deokdipiridinolin pada subyek penelitian dengan penyakit periodontal mengalami perubahan yang fluktuatif seiring dengan peningkatan usia, dengan puncak pada usia 51-55 tahun, kemudian mengalami penurunan, kecuali pada penderita gingivitis yang mengalami puncaknya pada usia 46-50 tahun.



Gambar 1. Fluktuasi Kadar Deoksipiridinolin pada Penyakit Periodontal

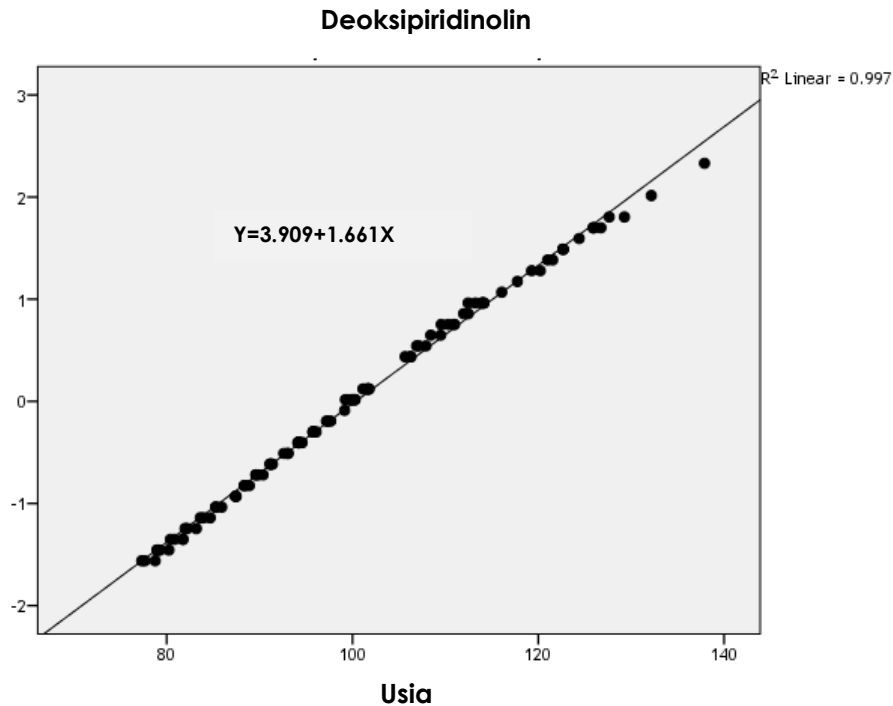
Hasil uji *one way anova* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata kadar kalsium deoksipiridinolin pada GCF kelompok subjek penelitian ($p < 0.05$). Hasil uji Tuckey HSD menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rata-rata kadar deoksipiridinolin antar kelompok penyakit periodontal berdasarkan kategori usia yang signifikan ($p < 0.05$) kecuali pada antar penderita gingivitis; penderita gingivitis kategori usia 36-40 tahun dengan penderita periodontitis grade 1 dan grade 2 kategori usia 36-40 tahun; penderita gingivitis kategori usia 41-45 tahun dengan penderita periodontitis grade 1 dan 2 kategori usia 41-45 tahun; penderita gingivitis kategori usia 46-50 tahun dengan penderita periodontitis grade 1 dan 2 kategori usia 46-50 dan 51-55 tahun (tabel 3).

Tabel 3. Rangkuman Uji Tuckey HSD Kadar Deoksipiridinolin pada Penderita Penyakit Periodontal Berdasarkan Kategori Usia

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
A		35.74	46.31*	5.74	40.32	58.82*	29.59	60.15*	68.16*	101.46*	101.39*	114.75*	90.16*	109.22*	123.56*	28.16	52.19*	55.38*
B			10.57	30.00	4.58	23.08	6.15	24.41	32.42	65.74*	65.65*	79.01*	54.43*	73.48*	87.82*	7.58	16.45	19.64
C				40.57	5.99	12.51	16.72	13.84	21.85	55.15*	55.08*	68.44*	43.85*	62.91*	77.25*	18.16	5.88	9.07
D					34.58	53.08*	23.85	54.41*	62.42*	95.72*	95.65*	109.01*	84.42*	103.48*	117.82*	22.41	46.44*	49.64*
E						-18.50	10.73	19.83	27.84	61.14*	61.07*	74.43*	49.84*	68.89*	83.24*	12.17	11.87	15.06
F							29.23	1.33	9.34	42.64*	42.57*	55.93*	31.34	50.39*	64.74*	30.67	6.64	3.44
G								30.56	38.57	71.87*	71.79*	85.16*	60.57*	79.63*	-93.97*	1.44	22.59	25.79
H									8.01	41.31	41.24	54.60*	30.01	49.07*	63.41*	32.00	7.97	4.77
I										33.30	33.23	46.59*	22.00	41.06	55.40*	40.01	15.97	12.78
J											0.07	13.29	11.30	7.76	22.10	73.31*	49.28*	46.08*
K												13.36	11.23	7.83	22.17	73.23*	49.20*	46.01*
L													24.59	5.53	8.81	86.59*	62.56*	59.37*
M														-9.06	33.40	62.01*	37.98	34.78
N															14.34	81.06*	57.03*	53.84*
O																95.41*	71.37*	68.18*
P																	24.03	27.23
Q																		3.19
R																		

Keterangan: *: terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$)

A : Gingivitis (31-35)	D : Gingivitis (36-40)	G : Gingivitis (41-45)	J : Gingivitis (46-50)	M : Gingivitis (51-55)	P : Gingivitis (>55)
B : Periodontitis gr 1 (31-35)	E : Periodontitis gr 1 (36-40)	H : Periodontitis gr 1 (41-45)	K : Periodontitis gr 1 (46-50)	N : Periodontitis gr 1 (51-55)	Q : Periodontitis gr 1 (>55)
C : Periodontitis gr 2 (31-35)	F : Periodontitis gr 2 (36-40)	I : Periodontitis gr 2 (41-45)	L : Periodontitis gr 2 (46-50)	O : Periodontitis gr 2 (51-55)	R : Periodontitis gr 2 (>55)



Gambar 2. Hubungan antara Kadar Deoksipiridinolin pada Penderita Penyakit Periodontal dengan Usia Subyek Penelitian

Persamaan garis lurus dengan korelasi R^2 sebesar 0,997 menunjukkan bahwa kadar deoksipiridinolin mempunyai hubungan yang sangat kuat dengan usia. Kadar deoksipiridinolin pada subyek dengan penyakit periodontal mengalami fluktuasi sesuai dengan pertambahan usia (Gambar 2).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada perubahan yang fluktuasi pada kadar deoksipiridinolin subyek penderita penyakit periodontal. Perubahan fluktuasi seiring dengan pertambahan usia. Puncak peningkatan kadar deoksipiridinolin dan kalsium pada GCF yaitu pada usia 51-55 tahun kemudian pada usia lebih dari 55 akan mengalami penurunan, walaupun penurunannya tidak terlalu tajam. Kadar deoksipiridinolin pada GCF ini juga mengalami perubahan secara fluktuatif seiring dengan tingkat keparahan penyakit periodontal disertai pertambahan usia. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh aktivitas penyakit periodontal yang dipicu oleh bakteri patogen penyebab penyakit periodontal, perubahan hormonal pada wanita, atau kombinasi bakteri patogen dan hormonal,

yang mana faktor tersebut menyebabkan perubahan respon host yang berakibat pada pelepasan GCF pada aliran darah dan keluar melalui GCF.

Perubahan kadar deoksipiridinolin ini dikaitkan dengan adanya perubahan remodeling tulang, yaitu deoksipiridinolin menunjukkan adanya perubahan proses resorpsi tulang. Perubahan remodeling tulang ini kemungkinan terjadi secara local yaitu pada tulang alveolar atau sistemik yaitu melibatkan semua tulang di seluruh tubuh. Hal ini disebabkan perubahan remodeling tulang itu merupakan gambaran umum dari penyakit periodontal dan osteoporosis, terutama terjadi osteopenia. Osteopenia yaitu penurunan massa tulang yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang, terutama peningkatan proses resorpsi tulang, yang memicu demineralisasi mineral tulang. Kedua penyakit periodontal dan osteoporosis sama-sama mengalami osteopenia.⁹

Osteopenia pada penyakit periodontal dan osteoporosis dipicu oleh beberapa faktor yaitu usia, defisiensi estrogen dan merokok. Faktor resiko tersebut berdampak secara langsung pada peningkatan aktivitas osteoklas baik secara local maupun sistemik.⁹ Pada penelitian ini faktor usia dan defisiensi estrogen berperan pada osteopenia pada penyakit periodontal dan osteoporosis. Hal ini dikaitkan dengan beberapa fase siklus wanita yang selalu dialami wanita yaitu reproduktif, klimakterium dan non produktif. Fase klimakterium merupakan fase perimenopause atau fase menopause transisi. Fase non reproduktif merupakan fase menopause yang diawali dengan fase premenopause sampai menopause.^{10,11,12} Selama fase-fase tersebut, akan terjadi perubahan hormonal yang fluktuatif, yaitu hormon perangsangan folikel (FSH), luteizing, estrogen dan paratiroid. Hormon-hormon tersebut mempunyai peran penting dalam regulasi mineral tulang dan proses remodeling tulang.

Pada wanita usia pertengahan akan terjadi penurunan jumlah hormon estrogen. Hormon estrogen ini mempunyai reseptor di jaringan periodontal dan tulang. Hormon estrogen pada jaringan periodontal dan tulang akan membantu dalam proses remodeling tulang dan jaringan periodontal terutama pada proses pembentukan. Estrogen akan meregulasi proliferasi fibroblast dan osteoblast. Penurunan jumlah estrogen akan memicu pengeluaran mediator peradangan

terutama prostaglandin E2 (PGE2). PGE2 merupakan stimulant utama aktivitas osteoklas.¹³

Pada dewasa muda tulang yang diresorpsi digantikan oleh jumlah yang seimbang jaringan tulang baru. Massa tulang rangka tetap konstan setelah massa puncak tulang sudah tercapai pada masa dewasa. Setelah usia 30 - 45 tahun, proses resorpsi dan formasi menjadi tidak seimbang, dan resorpsi melebihi formasi. Ketidakseimbangan ini dapat dimulai pada usia yang berbeda dan bervariasi pada lokasi tulang rangka yang berbeda; ketidakseimbangan ini terlebih-lebih pada wanita setelah menopause. Kehilangan massa tulang yang berlebih dapat disebabkan peningkatan aktivitas osteoklas dan atau suatu penurunan aktivitas osteoblas. Peningkatan rekrutmen lokasi remodeling tulang membuat pengurangan reversibel pada jaringan tulang tetapi dapat juga menghasilkan kehilangan jaringan tulang dan kekuatan biomekanik tulang panjang.¹⁴

Selama aktivitas osteoklast meningkat akan terjadi juga degradasi kolagen terutama kolagen tipe 1. Pengikat serabut kolagen tipe 1 yaitu deoxyypyridinoline akan juga terdegradasi dan keluar melalui aliran darah dan dibuang melalui urin, cairan crevicular gingival dan saliva.⁵ Pada jaringan periodontal yang mengalami kerusakan, enzim dan produk metabolisme akan dilepaskan secara meningkat melalui GCF, sehingga aktivitas remodeling tulang dan resorpsi tulang akan dapat diukur dan dideteksi melalui GCF.¹³

Hormon estrogen ini mempunyai peran penting dalam remodeling tulang oleh karena hormon estrogen mempunyai reseptor pada tulang. Estrogen berfungsi untuk memicu sintesis kalsitonin tulang untuk menghambat resorpsi tulang. Perubahan hormon terutama estrogen ini pada penyakit periodontal, osteoporosis dan penyakit periodontal yang disertai oleh osteoporosis menyebabkan kerusakan tulang dan jaringan periodontal yang dipicu oleh respon host terhadap faktor local.^{11,12}

Defisiensi estrogen merupakan faktor dominan penyebab patogenesis osteoporosis pada wanita. Estrogen secara langsung ataupun tidak langsung memodulasi sitokin regulator metabolisme tulang dan peradangan, seperti IL-1 β , TNF- α , dan makrofak colony-stimulating factor (M-CSF). Estrogen ini

menginisiasi peningkatan jumlah osteoklas, dan menurunkan aktivasi pembentukan osteoblas. Hal ini memicu ketidakseimbangan dalam proses remodeling tulang, dan menyebabkan penurunan massa mineral tulang. Periodontitis juga mengaktivasi respon host proinflammatory, dengan perekrutan sitokin dan prostanooids, dan memicu resorpsi tulang. Beberapa sitokin mengalami peningkatan pada peradangan gingiva, seperti IL-1 β , TNF- α , IL-6, dan IL-8, dan mempunyai kemampuan untuk resorpsi tulang.⁹

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar deoksipiridolin dan kalsium pada GCF penderita penyakit periodontal disertai dengan osteoporosis yang diukur melalui perbedaan kategori usia, dan deoksipiridolin pada GCF dapat digunakan sebagai parameter biokimia kerusakan tulang pada penderita penyakit periodontal disertai dengan osteoporosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suci-Dharmayanti. 2014. Deoksipiridinolin sebagai Salivary Biomarker Resorpsi Tulang Penderita Penyakit Periodontal disertai Osteoporosis. Laporan Dosen Pemula Universitas Jember. Belum dipublikasi.
2. Arina Y. M. D. 2008. "Analisis faktor-faktor yang mempengaruhi keparahan penyakit periodontal wanita menopause". *Dentika dental journal*, 13 (1): 93-97
3. Esfahanian V, Shamami MS, Shamami MS. Relationship between osteoporosis and periodontal disease: review of the literature. *J Dent (Tehran)*, 9(4): 256-64.
4. Suci Dharmayanti A W. 2013. Review: Pyridinoline cross link as biomarker alveolar bone destruction. *The Indonesian Journal of Dental Research. Proceeding of The International. Symposium on Oral and Dental Sciences. Oral Presentation.*
5. Suci Dharmayanti A. W. 2012a. Deoksipiridinolin level in gingival crevicular fluid as alveolar bone loss biomarker in periodontal disease. *Dental Journal*, 45(2): 102-106
6. Rabiei M, Irandokht Shenavar Masooleh, Ehsan Kazemnejad Leyli, Laia Rahbar Nikoukar. 2012. Salivary calcium concentration as a screening tool

for postmenopausal osteoporosis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 16 (2): 198–202

7. Suci Dharmayanti A W, Widjijono, and Suryono. 2012b. Comparison C – telopeptide pyridinoline level in gingival crevicular fluid and rontgen as detecting of alveolar bone destruction. The Second International Joint Symposium on Oral and dental sciences. Featuring: Next Generation of Regenerative Therapy in Dentistry. Yogyakarta, March 1 – 3, 2012. Proceeding book. Oral Presentation.
8. Reimseier, C. A., Janet, S. K., Amy, E. H., Thomas, B., James, V. S., Charlie, A. S., Lindsay, A. R., Huu, M. T., Anup, K. S., 2009, “Identification of Pathogen and Host Response Markers Correlated with Periodontal Disease”, *J Periodontol*; 80: 436 – 46.
9. Kim J, Salomon Amar. 2006. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology*; 94(1): 10–21.
10. Petranick K, Kris Berg. 1997. The effect of weight training on bone density of premenopausal, postmenopausal and elderly woman: A review. *Journal of strength and conditioning research*; 11 (3): 200-208.
11. Series Claudio de Novaes, Lee. 2001. The perimenopause, depressive disorders and hormonal variability. *San Paulo Med. J.*; 119 (2): 78-83.
12. Tarkilla L, Jussi F, Aila Tiitinen, Jukka H M. 2012. Saliva in perimeopausal women: 2 year follow up study. *Clin Oral Invest*; 16: 767-73
13. Dalai C, C. Dalai, F Bodog, Raluca Iurcov, Ioana Ignat Romanul, A C Romanul, Otilia Micle, Mariana Mureşan. 2012. Salivary and serum modifications of the Biochemical parameters in pregnant women with tooth disorders. *Acta Medica Transilvanica*, 2 (4): 302-305
14. Lindsay R C, Braunwald e, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Osteoporosis:. *Harrison’s principle of internal medicine 17 ed*: Mc Grow-Hill USA; 2008. p. 2397-408.