

# IDENTIFIKASI KADAR KORTIKOSTERON DAN KALSIMUM-FOSFOR DALAM SERUM TIKUS DENGAN KELAINAN DISHARMONI OKLUSI

Suhartini

Bagian Biomedik Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember

E-mail: [suhartini.fkgunej@gmail.com](mailto:suhartini.fkgunej@gmail.com)

## Abstrak

Adanya gangguan pada komponen stomatognati seperti berkurangnya kontak oklusal gigi akan menyebabkan terjadinya kelainan disharmoni oklusi. Disharmoni oklusi dikenali tubuh sebagai stresor yang mempengaruhi homeostasis didalam tubuh, terutama pengeluaran hormon kortikosteron dan mineral tulang. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar kortikosteron dan minral kalsium-fosfor dalam serum tikus yang mengalami kelainan disharmoni oklusi. **Metode.** Penelitian dilakukan pada tikus 3 ekor tikus putih jantan Sprague dawley untuk masing-masing kelompok. Pada kelompok perlakuan dilakukan pengurangan oklusal di seluruh gigi molar sebesar 2 mm. Sedangkan untuk kelompok kontrol tidak dilakukan apa-apa. Pada hari ke-1, ke-7, ke-14 dan ke-21 dilakukan pengambilan darah melalui vena infraorbita sebanyak 2 cc. Identifikasi kadar kortikosteron dilakukan melalui serum dengan teknik Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Pengukuran kadar kalsium-fosfor dengan spektrofotometer. **Hasil.** Hasil uji anova pada kadar kortikosteron menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok ( $p < 0.05$ ). Uji Tukey HSD menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kontrol hari ke-1 dengan kelompok perlakuan hari ke-7 ( $p < 0.05$ ). Uji Anova pada kadar kalsium menunjukkan perbedaan yang signifikan sedangkan kadar fosfor tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p > 0.05$ ). Terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan hari ke-21 dengan semua kelompok kontrol juga dengan kelompok perlakuan pada hari ke-7 dan hari ke-21 ( $p < 0.05$ ). **Kesimpulan.** Hasil penelitian menyimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar kortikosteron dan kalsium pada serum tikus yang mengalami kelainan disharmoni oklusi.

Keyword: disharmoni oklusi, kortikosteron, kalsium, fosfor

## Abstract

A disturbance in any one components of stomatognaty system such as reduced occlusal contacts of teeth will cause occlusal disharmony disorders. Occlusal disharmony identified as stressors that affect homeostasis in the body, especially the regulatory of corticosterone hormone and minerals of bone. **The aim.** The aim of this study was to determine the levels of corticosterone and calcium-phosphorus in the serum of rats with occlusal disharmony. **Method.** There were 3 adult male Sprague dawley rats for each group. The occlusal disharmony group and the no treatment (control) group. In the occlusal disharmony group, the molar cusps were cut off (occlusal grinding) 2 mm with fissure bur. The blood samples in heparinized tubes were received from infraorbital vein of rats in each group at

1st day, 7th day, 14th day and 21st. Serum samples were separated by centrifugation. Levels of serum corticosterone were determined using a highly sensitive ELISA kit. The measurement of calcium-phosphor serum levels were determined using spectrofotometre. **Results.** The statictically (Anova) results showed that there were significant differences of corticosterone serum levels between groups ( $p < 0.05$ ). Tukey HSD test showed that there were significant differences between the treatment and control of 1st day and the treatment group on 7th day ( $p < 0.05$ ). ANOVA test on calcium levels showed that there were a significant difference while phosphorus levels showed that there were no significant differences ( $p > 0.05$ ). There were significant differences between the treatment groups on 21st day with all the control group also with the treatment group on 7th day and 21st day ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** The conclusion of this study showed there was significant difference of corticosterone and calcium levels of rats serum with occlusal disharmony.

Keyword: occlusal disharmony, corticosterone, calcium, phosphor

## **Pendahuluan**

Sistem stomatognati merupakan kesatuan organ yang memiliki fungsi berkaitan satu sama lainnya. Organ-organ tersebut meliputi mandibula, maksila, sendi temporo mandibula (TMJ), struktur gigi dan struktur pendukung lainnya seperti otot-otot pengunyah, otot wajah serta kepala dan leher. Sistem stomatognati ini berperan aktif dalam proses mastikasi atau pengunyah. Pada kondisi normal, terjadi hubungan dan integritas dari semua komponen system pengunyahan seperti gigi geligi, otot-otot, TMJ, bibir, pipi, palatum, lidah dan sekresi saliva [1].

Gerakan rahang yang normal pada aktivitas pengunyahan tidak hanya ke atas dan ke bawah, tetapi juga ke samping, kedepan dan kebelakang. Pergerakan rahang ini juga didukung oleh aktifitas otot-otot leher dan punggung, serta berhubungan pula dengan aktivitas otot-otot di sekitar sendi rahang. Kondisi gigi-geligi yang tersusun dengan baik pada lekung geligi akan menempatkan kedua kondilus sendi berada pada bagian tengah diskus artikularis. Keadaan ini akan menyebabkan fungsi pengunyahan dapat berlangsung dengan efektif [2].

Adanya gangguan pada salah satu komponen dari sistem tersebut akan berdampak pada oklusi [1]. Oklusi merupakan hubungan dalam rahang dimana gigi geligi dari setiap rahang akan berhubungan dalam rahang dimana gigi geligi dari setiap rahang akan berhubungan pada kurva garis oklusi. Oklusi ini penting

untuk proses pengunyahan, bicara, dan menelan. Oklusi dipengaruhi oleh keadaan fisiologis dan patologis. Keadaan patologis oklusi yang dikenal oleh disharmoni oklusi dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti kehilangan gigi, karies, atrisi, kelainan jaringan periodontal, bruksisme, dan kebiasaan mengunyah satu sisi[3]. Serangkaian kelainan disharmoni oklusi ini dapat menyebabkan kelainan sistemik seperti penyakit kardiovaskuler, kelainan pernafasan, perubahan nutrisi, diabetes, abnormalitas postur tubuh dan osteoporosis[4]. Akan tetapi, mekanisme keadaan tersebut masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa disharmoni oklusi dapat mempengaruhi serangkaian proses homeostasis di dalam tubuh, terutama pengaturan hormon kortikosteron dan metabolisme tulang [5]. Hal ini diduga pengenalan disharmoni oklusi sebagai stresor yang mempengaruhi fisiopsikologi seseorang, dan merangsang aktivitas sistem hipopituitari aksis [6]. Keadaan ini dimungkinkan dapat meningkatkan sekresi *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) yang berdampak pada sekresi kortikosteron, sehingga dapat menekan sistem imun [7]. Sistem imun sendiri dapat meningkatkan aktivitas peningkatan sitokin inflamatori, seperti interleukin(IL)-1,IL-6, *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), yang mengaktifasi peran osteoklas. Osteoklas adalah sel yang mengikis tulang, melarutkan tulang dan menghambat remodeling tulang [8] . Keadaan ini dapat menyebabkan menurunnya kadar mineral pada rahang. Oleh karena itu, apabila kelainan disharmoni oklusi ini tidak segera dicegah atau dirawat, dalam jangka waktu tertentu dimungkinkan dapat menyebabkan gangguan sistemik sehingga dapat menurunkan kualitas hidup seseorang.

Tujuan penelitian adalah untuk menggali, mengidentifikasi dan membandingkan kadar kortikosteron, kalsium dan fosfor pada serum pada hewan coba yang dilakukan pengurangan oklusal sebagai salah satu kelainan disharmoni oklusi. Pengukuran kadar kortikosteron dan mineral kalsium –fosfor dilakukan pada rentang waktu yang berbeda untuk mengetahui trend apabila terjadi peningkatan pada masing-masing variabel. Hal ini penting mendeteksi dan mengidentifikasi secara dini, kelainan yang disebabkan disharmoni oklusi khususnya pada kesehatan tulang dan gigi.

## **METODE PENELITIAN**

Jenis penelitian ini merupakan eksperimental laboratoris dengan pendekatan *post control group design*. Penelitian telah mendapatkan persetujuan dari komisi etik dan advokasi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Penelitian ini menggunakan 3 ekor tikus putih jantan strain *Sprague Dawley* pada masing-masing kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, umur 8 minggu dan berat 200-250 gram, serta dalam keadaan sehat. Selama penelitian, hewan coba ditempatkan dalam kandang dengan suhu kamar, penyinaran yang cukup 12 jam terang dan 12 jam gelap secara teratur, dan diberi makan dan minum *ad libitum*. Sebelum diberi perlakuan hewan coba harus diadaptasi dengan lingkungan sekitar kurang lebih 1 minggu.

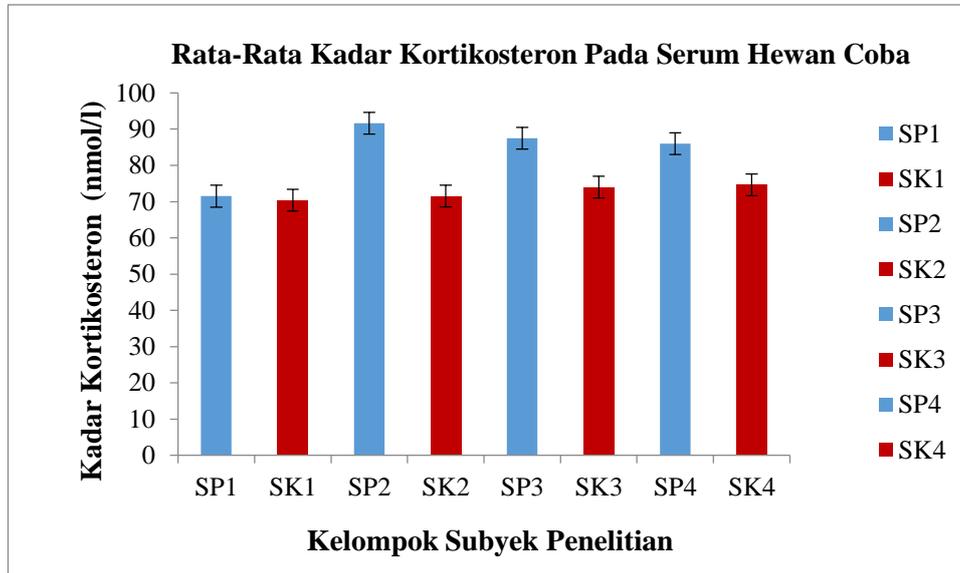
Pada kelompok perlakuan dilakukan pengurangan oklusal gigi dengan menggunakan bur fissure *diamond low speed*. Pengurangan oklusal sebanyak 2 mm pada semua gigi molar hewan coba dan tidak sampai terjadi perforasi pada pulpa. Tindakan pengurangan dilakukan tanpa anastesi di atas *rat dental chair*. Sedangkan untuk kelompok kontrol tidak dilakukan pengurangan oklusal.

Pada hari ke-1, 7, 14 dan 21, dilakukan pengambilan darah melalui vena infraorbita sebanyak 2 cc. Selanjutnya darah dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi dan dilakukan sentrifugasi 1500 rpm selama 20 menit untuk mendapatkan serum. Serum tersebut disimpan dalam *deep freezer* dengan suhu -70°C sampai semua sampel serum terkumpul dan siap dilakukan pemeriksaan kadar kortikosteron, kalsium, dan fosfor.

Identifikasi kadar kortikosteron pada serum menggunakan teknik *sandwich enzyme linked immunosorben assay* (ELISA). Pengukuran kadar kalsium dengan menghitung kadar kalsium dan fosfor menggunakan teknik spektrofotometer dengan *catridge reagen flex* (Model 35, Perkin-Elmer, Norwalk, CT, USA). Hasil penelitian dilakukan analisis statistik dengan One Way Anova dan dilanjutkan uji Tukey HSD dengan nilai signifikansi ditentukan sebagai  $p < 0,05$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian mendapatkan kadar kortikosteron, kalsium dan fosfor seperti yang ditunjukkan pada gambar.



**Gambar 1. Rata-Rata Kadar Kortikosteron Pada Serum Hewan Coba**

Keterangan :

SP1 : Kelompok perlakuan pada hari ke-1

SK1 : Kelompok kontrol pada hari ke-1

SP2 : Kelompok perlakuan pada hari ke-7

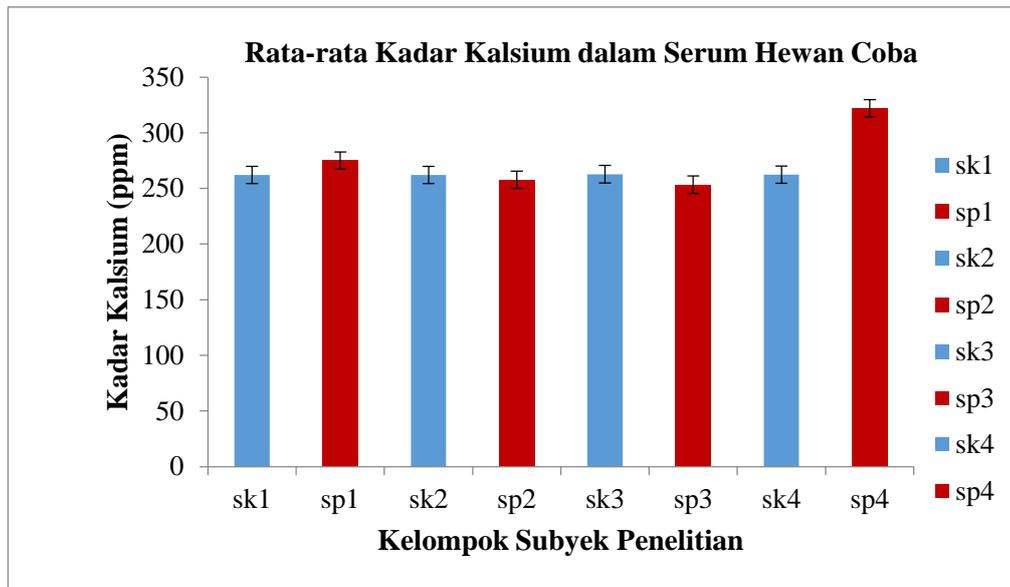
SK2 : Kelompok kontrol pada hari ke-7

SP3 : Kelompok perlakuan pada hari ke-14

SK3 : Kelompok kontrol pada hari ke-14

SP4 : Kelompok perlakuan pada hari ke-21

SK4 : Kelompok kontrol pada hari ke-21



**Gambar 2. Rata-Rata Kadar Kalsium dalam Serum Hewan Coba**

Keterangan :

SP1 : Kelompok perlakuan pada hari ke-1

SK1 : Kelompok kontrol pada hari ke-1

SP2 : Kelompok perlakuan pada hari ke-7

SK2 : Kelompok kontrol pada hari ke-7

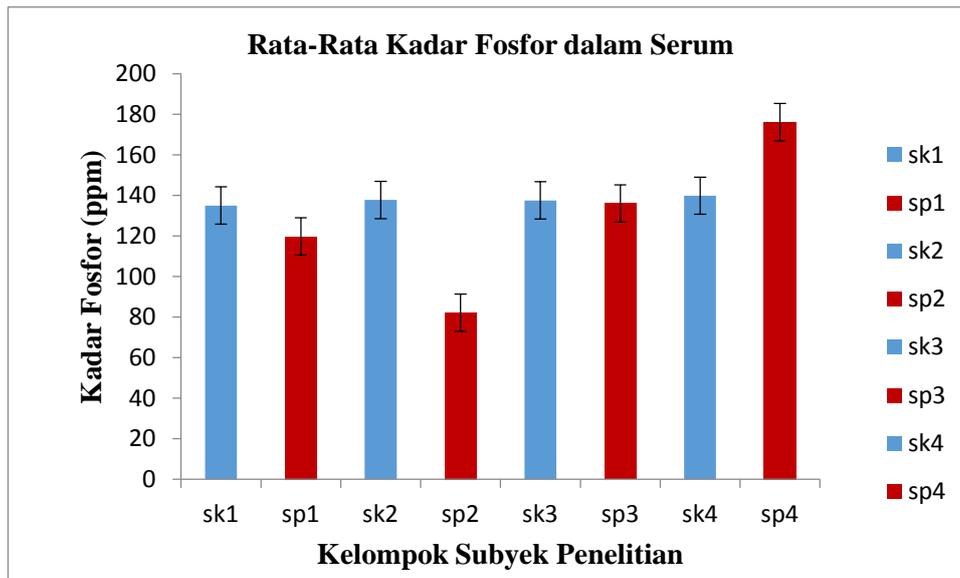
SP3 : Kelompok perlakuan pada hari ke-14

SK3 : Kelompok kontrol pada hari ke-14

SP4 : Kelompok perlakuan pada hari ke-21

SK4 : Kelompok kontrol pada hari ke-2

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar kortikosteron pada serum mulai mengalami peningkatan pada kelompok perlakuan di hari ke-7 dan mulai mengalami penurunan di kelompok perlakuan ke-14 dan ke-21 (Gambar 1). Kadar kalsium mengalami peningkatan pada kelompok perlakuan hari ke-21 (Gambar 2) sedangkan kadar fosfor juga mengalami peningkatan kadar tertinggi pada kelompok perlakuan hari ke-21 (Gambar 3).



**Gambar 3. Rata-Rata Kadar Fosfor dalam Serum Hewan Coba**

Keterangan :

SP1 : Kelompok perlakuan pada hari ke-1

SK1 : Kelompok kontrol pada hari ke-1

SP2 : Kelompok perlakuan pada hari ke-7

SK2 : Kelompok kontrol pada hari ke-7

SP3 : Kelompok perlakuan pada hari ke-14

SK3 : Kelompok kontrol pada hari ke-14

SP4 : Kelompok perlakuan pada hari ke-21

SK4 : Kelompok kontrol pada hari ke-21

Selanjutnya dilakukan uji statistik Anova dan dilanjutkan uji Tukey HSD untuk mengetahui perbedaan rata-rata pada masing-masing kelompok perlakuan. Hasil uji Anova menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata kadar kortikosteron pada serum hewan coba dengan nilai  $p = 0.003$  ( $p < 0.05$ ). Hasil uji statistik pada kadar kalsium menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang mengalami disharmoni oklusi dengan nilai  $p = 0.010$  ( $p < 0.05$ ), sedangkan untuk kadar fosfor dihasilkan tidak ada perbedaan yang signifikan dengan nilai  $p = 0.337$ .

Untuk mengetahui perbedaan kadar kortikosteron antar kelompok, data selanjutnya diuji dengan menggunakan uji Tukey HSD. Hasil uji Tukey HSD ditunjukkan pada tabel 1.

**Tabel 1. Ringkasan Hasil Uji Tukey HSD Kadar Kortikosteron pada Serum**

<b>Kelp.</b>	<b>SP1</b>	<b>SK1</b>	<b>SP2</b>	<b>SK2</b>	<b>SP3</b>	<b>SK3</b>	<b>SP4</b>	<b>SK4</b>
<b>SP1</b>	-	1.000	0.034*	1.000	0.179	1.000	0.291	1.000
<b>SK1</b>	1.000	-	0.021*	1.000	0.119	1.000	0.204	0.999
<b>SP2</b>	0.034*	0.021*	-	0.035*	0.999	0.098	0.992	0.125
<b>SK2</b>	1.000	1.000	0.035*	-	0.183	1.000	0.297	1.000
<b>SP3</b>	0.179	0.119	0.999	0.183	-	0.387	1.000	0.454
<b>SK3</b>	1.000	1.000	0.098	1.000	0.387	-	0.552	1.000
<b>SP4</b>	0.291	0.204	0.992	0.297	1.000	0.552	-	0.624
<b>SK4</b>	1.000	0.999	0.125	1.000	0.454	1.000	0.624	-

Keterangan :

- \* : menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan
- SP1 : Kelompok perlakuan pada hari ke-1
- SK1 : Kelompok kontrol pada hari ke-1
- SP2 : Kelompok perlakuan pada hari ke-7
- SK2 : Kelompok kontrol pada hari ke-7
- SP3 : Kelompok perlakuan pada hari ke-14
- SK3 : Kelompok kontrol pada hari ke-14
- SP4 : Kelompok perlakuan pada hari ke-21
- SK4 : Kelompok kontrol pada hari ke-21

Hasil uji HSD menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada kadar kortikosteron antara kelompok perlakuan hari ke-1 dan kelompok perlakuan hari ke-7. Perbedaan yang signifikan juga terjadi antara kelompok kontrol hari ke-1 dan kelompok perlakuan hari ke-7, serta kelompok perlakuan hari ke-7 dengan kelompok kontrol hari ke-7.

Untuk mengetahui perbedaan lebih lanjut antar kelompok maka juga dilakukan uji Tukey HSD pada kadar kalsium. Hasil uji statistik ditunjukkan pada tabel 2. Hasil uji Tukey HSD menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan hari ke-21 dengan semua kelompok kontrol juga dengan kelompok perlakuan pada hari ke-7 dan hari ke-21.

**Tabel 2. Ringkasan Hasil Uji Tukey HSD Kadar Kalsium pada Serum**

<b>Kelp.</b>	<b>SP1</b>	<b>SK1</b>	<b>SP2</b>	<b>SK2</b>	<b>SP3</b>	<b>SK3</b>	<b>SP4</b>	<b>SK4</b>
<b>SP1</b>	-	0.989	0.947	0.989	0.846	0.992	0.107	0.990
<b>SK1</b>	0.989	-	1.000	1.000	0.999	1.000	0.023*	1.000
<b>SP2</b>	0.947	1.000	-	1.000	1.000	1.000	0.013*	1.000
<b>SK2</b>	0.989	1.000	1.000	-	0.999	1.000	0.023*	1.000
<b>SP3</b>	0.846	0.999	1.000	0.999	-	0.998	0.008*	0.999
<b>SK3</b>	0.992	1.000	1.000	1.000	0.998	-	0.025*	1.000
<b>SP4</b>	0.107	0.023*	0.013*	0.023*	0.008*	0.025*	-	0.023*
<b>SK4</b>	0.990	1.000	1.000	1.000	0.999	1.000	0.023*	-

Keterangan :

\* : menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan

SP1 : Kelompok perlakuan pada hari ke-1

SK1 : Kelompok kontrol pada hari ke-1

SP2 : Kelompok perlakuan pada hari ke-7

SK2 : Kelompok kontrol pada hari ke-7

SP3 : Kelompok perlakuan pada hari ke-14

SK3 : Kelompok kontrol pada hari ke-14

SP4 : Kelompok perlakuan pada hari ke-21

SK4 : Kelompok kontrol pada hari ke-21

Disharmoni oklusi merupakan mal maloklusi yang akan mengurangi fungsi mastikasi dan dapat memicu terjadinya stress psikologi [9]. Stress didefinisikan sebagai respon psikofisiologis dari suatu organisme saat menerima gangguan atau tantangan [10]. Disharmoni oklusi dikenali tubuh sebagai stresor yang mempengaruhi fisiopsikologi seseorang dan merangsang aktivitas sistem hipopituitari aksis (Taga et al., 2012). Keadaan ini dapat meningkatkan sekresi *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) yang berdampak pada sekresi kortikosteron [7].

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan kadar kortikosteron antara kelompok kontrol yang tidak mendapatkan perlakuan apapun dengan kelompok perlakuan yang mengalami pengurangan oklusal sebagai salah satu bentuk kelainan disharmoni oklusi. Peningkatan kadar kortikosteron terjadi pada hari ke-7 dan mulai mengalami penurunan pada hari ke-14 dan hari ke-21. Pada saat terjadi disharmoni oklusi, secara sistemik bagian tubuh yang menerima stresor adalah sistem syaraf pusat di otak. Didalam otak stresor diterjemahkan ke dalam suatu proses fisiologis sebagai respon pertahanan dari host. Bagian otak yang terstimulasi adalah hipotalamus, yang diketahui berperan penting dalam

merespon suatu stress. Sistem hormonal pada hipotalamus teraktivasi dimulai dari jalur HPA (*hypothalamic-pituitary-adrenal*) axis. Jalur HPA yang teraktivasi dapat menstimulasi hipotalamus untuk mensekresi *corticotropic releasing hormone* (CRH) kedalam aliran darah portal hipotalamus-hipofisis [11]. CRH menstimulasi hipofisis anterior untuk mensekresi ACTH. ACTH akan beredar didalam darah ke seluruh tubuh sampai pada korteks kelenjar adrenal. ACTH akan memicu korteks adrenal untuk mensekresi hormon-hormon glukokortikoid. Salah satu hormon glukokortikoid yang disekresi saat terjadi stress adalah kortikosteron. Sekresi kortikosteron sebagai hormon stress akan meningkat sebagai respon fisiologi secara seluler [12].

Kelainan disharmoni oklusi yang dialami hewan coba menyebabkan terjadinya peningkatan kadar kortikosteron sebagai indikator terjadinya stress psikologis [9]. Respon tubuh terhadap stres terdiri dari 3 tahap yaitu tahap pertama terjadi reaksi peringatan, tahap kedua terjadi tahap resistensi dan tahap ketiga terjadi tahap kelelahan [13]. Peningkatan tertinggi kadar kortikosteron mulai terjadi pada hari ke-7 setelah kelainan disharmoni terjadi. Hal ini di duga bahwa hewan coba berada pada fase resistensi, dimana hipofisis mulai mensekresi ACTH pada puncaknya sehingga terjadi sekresi kortikosteron juga mencapai kadar tertinggi. Selanjutnya respon tubuh akan mulai mengalami penurunan sebagai wujud dari resistensi terhadap stress yang terjadi. Hal ini ditunjukkan dengan terjadinya penurunan kadar kortikosteron mulai hari ke-14 dan hari ke 21.

Selain kadar kortikosteron, penelitian ini juga melihat kadar mineral an organik dalam serum yaitu kalsium dan fosfor. Kalsium dan fosfor merupakan mineral yang penting dalam pertumbuhan tulang [14]. Kalsium dalam tubuh tersimpan dalam dalam cairan intraseluler dan ektarseluler, cairan darah serta dalam tulang. Deposisi kalsium dalam tulang mencapai 99 % sedangkan fosfor yang biasanya terdapat dalam bentuk partikel ion fosfat mencapai 85% dalam tulang. Meningkatnya kadar kortikosteron pada hewan coba karena stress yang ditimbulkan oleh kelainan disharmoni oklusi di duga mempengaruhi sistem imun host. Pengaruh pada sistem imun dapat meningkatkan aktivitas peningkatan mediator inflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) dan tumor *necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) yang mengaktivasi peran osteoklas. Stimulasi

glukokortikoid yang mensekresi kortikosteron menghambat aktivitas osteoblas dan meningkatkan aktivitas osteoklas [15]. Osteoklas yang terstimulasi dapat menyebabkan terjadinya resorpsi tulang sehingga terjadi pelepasan kalsium dan fosfor. Pelepasan mineral tulang ini akan berdampak pada meningkatnya kadar kalsium dan fosfor dalam serum [16]. Selain itu, glukokortikoid yang mensekresi kortikosteron dapat bekerja menghambat absorpsi kalsium di saluran pencernaan [17]. Hal ini akan menyebabkan proses remodeling tulang juga akan berkurang.

Pada penelitian terjadi peningkatan kadar kalsium pada pada hari ke-21, hal ini diduga sebagai akibat dari peningkatan kortikosteron yang terjadi mulai hari ke-7 setelah perlakuan. Diduga aktivitas kortikosteron pada sel-sel tulang mampu mendegradasi kalsium yang terdeteksi pada hari ke-21.

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa bahwa terdapat perbedaan kadar kortikosteron dan kalsium pada serum tikus yang mengalami kelainan disharmoni oklusi. Hal ini menunjukkan bahwa kelainan disharmoni oklusi yang ditimbulkan karena pengurangan oklusal gigi dapat mencetuskan stresor dan mempengaruhi sekresi kortison dan pelepasan kalsium.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Suhartini. 2011 a. Fungsi Pengunyahan pada Sistem Pengunyahan. *Stomatognathic Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Jember*, 8 (3): 122-126
2. Suhartini. 2011 b. Kelainan pada Temporo Mandibular Joint (TMJ). *Stomatognathic Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Jember*, 8 (2): 78-85
3. Sato, Slavicek. 2008. *The Masticatory Organ And Stress Management*. *J Stomat Occ Med*, 1: 51-57.
4. Teixeira F B, Luanna de Melo Pereira Fernandes, Patrycy Assis Tavarres Noronha, Marcio Antonio Raiol dos Santos, Wallace Goms-Leal, Cristiane do Socorro Ferraz Maia, Rafael Rodrigues Lima. 2014. *Masticatory Deficiency as a Risk Factor for Cognitive Dysfunction*. *Int. J. Md. Sci.*, 11 (2): 209-14.
5. Hwang YK, Chun JS, Yoo PD Ma JY, Hyun, BH, Kim SU, Chang KT, Lee SH. 2014. *Occlusal reduction of unilateral molars influences change of stress-related hormones in rats*. *Scand. J. Lab. Anim. Sci.*, 31 (2).
6. Taga H, Yukio Azuma, Kiyoshi Maehara, Shuichi Nomura. 2012. *Effects of Changes in Vertical Occlusal Dimension on Heart Rate Fluctuations in Guinea Pigs*. *In Vivo* 26: 177-182

7. Guyton AC, Hall. 2007. Textbook of Medical Physiology. 10<sup>th</sup> Ed. New York: WB Saunders Company.
8. Corwin EJ. 2009. Patofisiologi. Jakarta: EGC
9. Ekuni D, Yoneda T, Endo Y, Kasuyama K, Irie K, Mizutani S, Azuma T, Tomofuji T, Morita M, Occlusal Disharmony Accelerates The Initiation Of Atherosclerosis In Apoe Knockout Rats. 2014. Journal Lipids in Health and Disease. 13:144
10. Breivik T, Thrane PS, Murison R, Gjerno P. Emotional Stress Effect on Immunity, Gingivitis and Periodontitis. 1996.
11. Yoshihara T, Taneichi R, Yawaka Y,. Occlusal Disharmony Increases Stress Response In Rats. 2009. Neuroscience Letters Volume 452, Issue 2, 181–184
12. Liu W, Eunice Y. Yuen, Zhen Y,. Regulation of the GDI-Rab4 Complex and Glucocorticoid-inducible Kinase (SGK) pionic Acid (AMPA) Receptors via Serum-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepro Increases Synaptic The Journal of Biochemical Chemistry. 285:6101-6108.
13. Seyle, H. 1982. History and Present Status of The Stress Concept dalam Books of Stress Theoretical and Clinical aspect. Editor : Gold Belger and Broznitz S.
14. Walwadkar DS, Suryakar A.N., Katkam R.V., Kumbar K.M. and R.D. Ankush. 2006. Oxidative Stress And Calcium-Phosphorus Levels In Rheumatoid Arthritis. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 21 (2) 134-137
15. De Nijs RNJTL. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Rheumatic Disease. Thesis. University Medical Centre Utrecht. The Netherland
16. Saliba W, El Hadad B. 2009. Calcium and Phosphorus Homeostasis. Journal of The American Board of Family Medicine
17. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP.. 2007. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Pathophysiology And Therapy. Journal of Osteoporosis. 18(10):1319-28