

---

## **Analisis Faktor-Faktor Risiko Penurunan Kepekaan Rasa Manis Pada *Diabetes Mellitus* Tipe 2**

### **Analysis Of Risk Factors Decrease Sweet Taste In Type 2 Diabetes Mellitus**

**Dwi Suhartiningtyas<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Departemen Biomedis KG Program Studi Pendidikan Dokter Gigi, FKIK, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

<sup>2</sup>Post-Graduate Student Programme Master of Dentistry Gadjah Mada University Yogyakarta

Corresponding : wwik\_baby@yahoo.com

#### **Abstrak**

Pengecapan merupakan komponen penting fungsi oral, namun sejauh ini penurunan kepekaan rasa (PKR) manis pada *diabetes mellitus* (DM) tipe 2 kurang dianggap sebagai suatu rintangan yang serius bila dibandingkan dengan penurunan pendengaran dan penglihatan. Sejumlah faktor seperti jenis kelamin, usia, kadar glukosa darah (KGD), durasi DM tipe 2, merokok, status nutrisi dan medikasi telah dikaitkan dengan PKR manis pada DM tipe 2. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor-faktor risiko yang berperan dalam PKR manis pada DM tipe 2. Penelitian ini terdiri dari 120 penyandang DM tipe 2 (67 laki – laki dan 53 wanita), berusia  $\geq 40$  tahun yang datang ke Poliklinik Penyakit Dalam di Rumah Sakit Umum Daerah Kota Yogyakarta dari bulan Juli 2013 - Oktober 2013. Skrining pasien dilakukan berdasarkan rekam medis. Data tentang faktor-faktor risiko PKR manis diperoleh dari anamnesis, pengukuran dan pemeriksaan laboratorium. Evaluasi fungsi pengecapan menggunakan gustometri kimia. Data dianalisis dengan uji *chi-square* dan uji multipel regresi logistik dengan tingkat signifikansi 95% ( $p < 0,05$ ). Analisis statistik menunjukkan durasi DM tipe 2 dan usia secara signifikan sebagai faktor risiko yang berperan dalam PKR manis pada DM tipe 2 ( $p < 0,05$ ), tetapi tidak untuk KGD, jenis kelamin, status nutrisi, merokok, dan medikasi ( $p > 0,05$ ). Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa, durasi DM tipe 2 dan usia merupakan faktor risiko PKR manis pada DM tipe 2.

**Kata kunci :** manifestasi oral, *diabetes mellitus* tipe 2, penurunan kepekaan rasa, gustometri kimia

#### **Abstract**

The tasting is an important component of oral function, but so far the decrease of sweet taste in type 2 diabetes mellitus is not considered a serious handicap when compared with hearing and visual deficiency. A number of factors such as gender, age, blood glucose level (BGL), duration of type 2 DM, smoking, nutritional status, and medication has been associated with decrease of sweet taste in type 2 DM. This study aimed to analyze the risk factors that plays a role in the decrease of sweet taste in type 2 DM. The study was conducted on 120 subjects of type 2 diabetes (67 males and 53 females), ages  $\geq 40$  years who come to the internist clinic in Kota Yogyakarta Hospital, from July 2013 to October 2013. Medical record was used for screening subjects. Data on risk factors acquired from medical history, measurements and laboratory tests. Evaluation of taste function was tested by chemical gustometry. Data was analyzed by chi-square test and multiple logistic regression test with significant level of 95% ( $p < 0.05$ ). Statistical analysis showed that duration of diabetes and

.....

age were significantly as risk factors that play a role in the decrease of sweet taste in type 2 DM ( $p < 0.05$ ), but they were not significantly to blood glucose levels, gender, nutritional status, smoking, and medication. It can be concluded that the duration of diabetes and age are risk factors for decreased of sweet taste in type 2 diabetes.

**Keywords:** oral manifestations, diabetes mellitus type 2, decrease in taste sensitivity, chemical gustometry

## Pendahuluan

*Diabetes mellitus* merupakan sindroma metabolik yang dapat mempengaruhi sistem dalam tubuh dan menimbulkan berbagai komplikasi lanjut pada pembuluh darah, syaraf serta jaringan ikat<sup>1</sup>. Sejumlah manifestasi oral yang dikaitkan dengan kejadian dan perkembangan diabetes, diantaranya penurunan kepekaan rasa (PKR)<sup>2,3</sup>. Penurunan kepekaan rasa pada DM tipe 2 terjadi pada keempat rasa dasar dan perubahan rasa yang paling spesifik adalah rasa manis<sup>4</sup>. Etiologi yang mendasari PKR pada diabetes banyak dikemukakan, namun patofisiologi yang melatarbelakangi belum jelas<sup>4,5</sup>. Sejumlah faktor yang dikaitkan dengan PKR manis pada DM tipe 2 diantaranya medikasi yang digunakan untuk terapi DM tipe 2 dan komplikasinya<sup>6,7</sup> kadar glukosa darah (KGD), durasi DM tipe 2, usia, status nutrisi, merokok dan jenis kelamin<sup>1,8</sup>.

Pengendalian KGD berperan penting dalam mencegah kerusakan sel-sel  $\beta$  pancreas<sup>9</sup> dan menghambat kerusakan berbagai organ dan progresitas penyakit lebih serius, tidak terkecuali di rongga mulut<sup>10</sup>. Durasi panjang menyandang DM tipe 2 berpotensi meningkatkan terjadinya komplikasi mikroangiopati dan neuropati<sup>11</sup>. Mikroangiopati dan neuropati dapat mempengaruhi komponen-komponen yang berperan dalam kepekaan rasa, yaitu saliva, *taste buds*, saraf, dan otak sebagai pusat

persepsi rasa<sup>12,13,14</sup> (Perros, dkk. 1996; Abdulrahman, 2006; Khovidhunkit, dkk. 2009). Perubahan pada salah satu komponen tersebut dapat menyebabkan PKR.

Usia dipandang sebagai faktor yang berperan dalam PKR. Bertambahnya usia maka secara perlahan beberapa fungsi biologis akan mengalami kemunduran, termasuk kemampuan jaringan untuk regenerasi dan mempertahankan struktur serta fungsi normalnya<sup>15</sup>. Status nutrisi telah dilaporkan turut berperan dalam PKR manis<sup>16</sup>. Individu obesitas dianggap memiliki preferensi yang lebih besar untuk makan makanan manis dibandingkan individu yang memiliki berat badan normal.

Merokok juga dipandang sebagai faktor yang turut berperan dalam PKR<sup>8</sup>. Kandungan nikotin dalam rokok dapat menekan aktifitas saraf di otak yang berhubungan dengan sensasi rasa. Penurunan kepekaan rasa pada DM tipe 2 dikaitkan juga dengan jenis kelamin. Dey dan Inandar<sup>17</sup> dalam penelitiannya melaporkan bahwa wanita lebih banyak mengalami PKR dibandingkan laki-laki meskipun secara statistik tidak berbeda.

Mengingat bahwa PKR manis pada DM tipe 2 dilaporkan terkait sejumlah faktor dengan hasil yang bervariasi, maka penelitian ini ditujukan untuk menganalisis faktor-faktor risiko yang berperan dalam PKR manis pada DM tipe 2.

## Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan secara *cross sectional*. Responden merupakan pasien rawat jalan di Rumah Sakit Umum Daerah Kota Yogyakarta dengan kriteria inklusi : penyandang DM tipe 2, usia  $\geq 40$  tahun dan bersedia ikut penelitian dengan mengisi *informed consent*. Semua variabel yang diteliti berasal dari hasil pencatatan data demografi, data personal dan riwayat DM tipe 2 serta pemeriksaan ekstra oral dan intra oral.

Setelah subjek penelitian ditetapkan, selanjutnya dilakukan uji kepekaan rasa manis (UKRM) dengan metode gustometri kimia. Larutan uji berupa larutan sukrosa 0,15M; 0,225M; 0,375M. Uji kepekaan rasa manis dilakukan antara jam 08.00-11.00 di ruangan yang nyaman. Satu jam sebelumnya pasien diminta tidak makan dan minum kecuali air putih, tidak merokok, tidak menggosok gigi dan melepas protesa. Sebelum UKRM pasien disuruh berkumur dengan air putih. Uji kepekaan dilakukan dengan meneteskan larutan sukrosa (3 tetes) dari konsentrasi terendah hingga konsentrasi tinggi (0,15m; 0,225M; 0,375M) pada ujung dorsal lidah. Setelah 10 detik, subjek ditanya tentang rasa yang didapat. Ulangi hingga subjek dapat mengenali rasa dengan pasti. Setelah subjek mengenali rasa dengan pasti pada konsentrasi tertentu, maka dengan *single blind* dan acak penetesan diulang 5x (3x dengan larutan sukrosa dan 2x dengan plasebo). Selanjutnya jawaban subjek di skor dengan ketentuan skor 0 bila tidak mengenali rasa atau salah; skor 1 bila mengenali rasa pada konsentrasi 0,375M; skor 2 bila mengenali rasa pada konsentrasi 0,225M dan skor 3

bila mengenali rasa pada konsentrasi 0,15M. Penetapan kriteria penurunan kepekaan rasa (kurang peka) bila total skor  $< 3$ .

Semua data yang diperoleh pada penelitian ini merupakan data nominal. Analisis faktor-faktor risiko yang berperan dalam PKR manis pada DM tipe 2 menggunakan multipel regresi logistik. Sebelumnya masing-masing variabel dilakukan uji bivariat, yaitu dengan uji *Chi-square* (uji  $x^2$ ). Variabel dengan uji bivariat yang mempunyai nilai  $p < 0,25$  dianalisis lebih lanjut dengan analisis multipel regresi logistik. Signifikansi apabila memenuhi kriteria  $p < 0,05$ .

## Hasil Penelitian

Setelah dilakukan uji kepekaan rasa manis pada seluruh subjek penelitian, maka rangkuman hasil penilaian PKR manis dari setiap komponen yang diteliti dapat dilihat pada Tabel 1.

Secara diskriptif pada tabel 1 terlihat, bahwa jumlah subjek kurang peka pada rasa manis (93 orang) tampak lebih besar bila dibandingkan subjek yang peka. Selanjutnya untuk menentukan variabel-variabel yang merupakan faktor-faktor risiko PKR manis pada DM tipe 2 dilakukan analisis multivariat. Tidak semua variabel yang diteliti dilakukan analisis multivariat, hanya variabel yang mempunyai nilai  $p < 0,25$  pada analisis bivariat (uji *chi-square*) yang akan dilakukan analisis multivariat. Hasil uji *chi-square* terangkum dalam Tabel 2.

Dari tabel 2 terlihat bahwa variabel yang mempunyai nilai  $p < 0,25$  pada uji *chi-square* adalah jenis kelamin, usia, durasi, KGD, kebiasaan merokok dan status nutrisi, sehingga variabel-variabel tersebut me-

menuhi syarat untuk dilakukan analisis multivariat.

Uji selanjutnya untuk menentukan faktor-faktor risiko yang berperan dalam

PKR manis pada DM tipe 2 dilakukan analisis multipel regresi logistik. Secara lengkap hasil uji multipel regresi logistik tersaji dalam Tabel 3 di bawah.

**Tabel 1. Rangkuman hasil penilaian PKR manis dari setiap komponen yang diteliti**

Aspek yang diteliti	Peka		Krg Peka	
	$\Sigma n$	%	$\Sigma n$	%
<b>Jenis Kelamin :</b>				
Pria	20	16,70%	47	39,20%
Wanita	7	5,80%	46	38,30%
<b>Usia :</b>				
< 60 tahun	20	16,70%	34	28,30%
$\geq$ 60 tahun	7	5,80%	59	49,20%
<b>Durasi DM tipe 2 :</b>				
$\leq$ 6 tahun	19	15,80%	29	24,20%
> 6 tahun	8	6,70%	64	53,30%
<b>Kadar glukosa darah :</b>				
Terkontrol	17	14,20%	31	25,80%
Tidak terkontrol	10	8,30%	62	51,70%
<b>Kebiasaan merokok:</b>				
Tidak	4	3,30%	31	25,80%
Ya	23	19,20%	62	51,70%
<b>Status nutrisi :</b>				
Normal	12	10%	23	19,20%
> Normal	15	12,50%	70	58,30%
<b>Medikasi mempengaruhi PKR :</b>				
Tidak	2	1,70%	8	6,70%
Ya	25	20,80%	85	70,80%

**Tabel 2. Rangkuman hasil uji *chi-square* variabel jenis kelamin, usia, durasi, KGD, kebiasaan, status nutrisi dan efek medikasi terhadap PKR manis.**

	P	OR	IK 95%
<b>Jenis Kelamin :</b>			
Laki-laki	0,030*	2,796	1,079 - 7,244
Perempuan			
<b>Usia :</b>			
< 60 tahun	0,001*	4,958	1,901- 12,931
≥ 60 tahun			
<b>Durasi DM tipe 2 :</b>			
≤ 6 tahun	0,000*	5,241	2,057-13,355
> 6 tahun			
<b>Kadar Glukosa Darah :</b>			
Terkontrol	0,006*	3,4	1,393-8,298
Tidak terkontrol			
<b>Kebiasaan merokok :</b>			
Tidak	0,062*	2,875	0,914-9,043
Ya			
<b>Status nutrisi :</b>			
Normal	0,047*	2,435	0,996-5,949
> Normal			
<b>Medikasi mempengaruhi PKRM :</b>			
Tidak	0,843	0,85	0,170-4,263
Ya			
			* Nilai p < 0,25

Dari Tabel 3 dapat diketahui bahwa :

1. Usia dan durasi DM tipe 2 secara statistik berpengaruh terhadap KPR manis pada DM tipe 2 ( $p < 0,05$ ).
2. Kadar gula darah, kebiasaan merokok, jenis kelamin, dan status nutrisi secara statistik tidak berpengaruh terhadap PKR manis pada DM tipe 2 ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 3. Rangkuman hasil uji multipel regresi logistik variabel jenis kelamin, usia, durasi, KGD, kebiasaan merokok dan status nutrisi terhadap PKRM**

	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I for Exp(B)
Usia	0,003*	5,504	1,810 - 16,736
Durasi DM tipe 2	0,004*	4,844	1,665 - 14,088
Kadar Glukosa Darah	0,051	2,836	0,995 - 8,084
Kebiasaan merokok	0,306	2,424	0,444 - 13,229
Jenis Kelamin	0,52	1,572	0,396 - 6,236
Status nutrisi	0,266	1,832	0,631 - 5,321

\* Signifikan pada  $p < 0,05$

## Pembahasan

Hasil uji kepekaan rasa manis pada penelitian ini menunjukkan bahwa penyandang DM tipe 2 pada semua variabel yang diteliti, memiliki status kurang peka pada rasa manis lebih besar bila dibandingkan dengan status peka (Tabel 1). Hal tersebut menunjukkan bahwa penyandang DM tipe 2 rentan terhadap PKR manis (Pedersen, 2004), meskipun demikian patofisiologi yang melatarbelakangi belum jelas (Gondivkar, dkk. 2009; Khobragade, dkk., 2012).

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa durasi DM tipe 2 dan usia merupakan faktor risiko PKR manis. Durasi DM tipe 2 sebagai faktor risiko dimungkinkan karena durasi panjang penyakit merupakan eksposur yang berpotensi sebagai paparan lingkungan merugikan terhadap terjadinya komplikasi diabetes di kemudian hari (Song dan Hardisty, 2009). Komplikasi diabetes seperti mikroangiopati dan neuropati dapat

menyebabkan kerusakan pada komponen-komponen pengecap (saliva, sel reseptor pengecap, saraf dan otak sebagai pusat persepsi rasa. Dilaporkan bahwa komplikasi DM mulai timbul setelah 5-10 tahun menyangkut DM (Nathan, 1993).

Penelitian ini menunjukkan bahwa, usia juga merupakan faktor risiko PKR manis pada DM tipe 2. Bahkan usia merupakan faktor risiko yang paling signifikan terhadap PKR manis. Hal tersebut dapat terjadi oleh karena proses menua tidak dapat dicegah dan pasti akan terjadi. Bertambahnya usia maka beberapa fungsi biologis dan fungsi fisik akan mengalami kemunduran. Proses ini akan tetap berjalan dan bersifat irreversibel, demikian juga halnya dengan komponen-komponen pengecap (Finkelstein dan Schiffman, 1999). Perubahan degenerasi pada sel dan organ tubuh menyebabkan terjadinya kehilangan fungsi organ dan berkurangnya kemampuan adaptabilitas secara progresif. Perubahan vaskuler terjadi karena hilangnya elastisitas pembuluh

.....

luh vaskuler disertai proses degeneratif. Fungsi saraf dan sekresi kelenjar saliva menurun, namun tidak menimbulkan kondisi patologis (Greenberg, dkk.,2008). Hilangnya rasa akibat proses penuaan normal karena adanya perubahan fungsi pada saluran ion dan reseptor di membran sel pengecap (Boyce dan Shone, 2006). Ketika gangguan sistemik seperti DM muncul, perubahan pada vaskuler, fungsi saraf dan kelenjar saliva yang sudah ada akibat proses menua dan bersifat fisiologis, akan semakin meningkat dan akan menimbulkan kondisi yang bersifat patologis (Greenberg, dkk., 2008).

Kadar glukosa darah menunjukkan hasil yang tidak bermakna. Perbedaan hasil pada penelitian ini mungkin disebabkan penetapan hasil pemeriksaan KGD yang digunakan sebagai acuan kurang tepat. Penetapan KGD terkontrol dan tidak terkontrol pada penelitian ini menggunakan parameter KGD puasa dan 2 jam PP. Parameter ini tidak dapat mewakili profil KGD harian, karena adanya variasi profil glukosa darah dari hari ke hari. Selain itu faktor lain yang mungkin berkontribusi adalah persiapan pasien sebelum pemeriksaan KGD puasa dan 2 jam PP. Tes KGD puasa adalah mengukur KGD setelah berpuasa selama 8-10 jam. Sulit mengawasi pasien untuk benar-benar dalam tenggang waktu 8-10 jam untuk tidak makan dan minum. Standarisasi pemeriksaan KGD 2 jam PP sulit dilakukan, oleh karena makanan yang dikonsumsi baik jenis maupun jumlahnya tidak dapat dibakukan, (Yullizar, 2005). Pemantauan KGD dengan pemeriksaan HbA1c lebih akurat karena memberikan gambaran rata-rata KGD selama periode 6 -12 minggu sebe-

lumnya, sehingga akurasi hasil pemeriksaan lebih dapat dipertanggungjawabkan (Saudek, 2009).

Status nutrisi, jenis kelamin, dan kebiasaan merokok bukan sebagai faktor risiko PKR manis pada DM tipe 2. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Floch (1989) bahwa, status nutrisi dan jenis kelamin tampaknya tidak memiliki pengaruh terhadap PKR karena status nutrisi dan jenis kelamin tidak terkait dengan diabetes. Hasil sedikit berbeda untuk kebiasaan merokok antara penelitian ini dengan penelitian sebelumnya. Penelitian sebelumnya menyebutkan merokok mempengaruhi PKR meskipun pengaruh tersebut tidak signifikan. Perbedaan hasil ini mungkin disebabkan penetapan kriteria kelompok yang memiliki kebiasaan merokok, kurang tepat karena pasien DM tipe 2 yang pernah merokok/mantan merokok dianggap sebagai perokok. Kemungkinan lain adalah konsumsi jumlah rokok perhari juga tidak diamati secara rinci. Padahal kedua faktor tersebut dapat berpengaruh pada PKR, seperti pendapat Vennemann (2008) bahwa merokok lebih dari 20 batang/hari yang memiliki peningkatan risiko untuk PKR.

Bila mencermati hasil penggunaan medikasi untuk terapi DM tipe 2 maupun komplikasinya tercatat bahwa PKR manis pada penelitian ini tidak signifikan. Kemungkinan ini dapat terjadi karena pengaruh obat-obatan terhadap kepekaan rasa terjadi dengan mekanisme yang belum sepenuhnya dipahami. Efek obat bersifat *self limiting* dan reversibel dalam beberapa bulan meskipun obat tersebut masih dipergunakan (Abdollahi, 2008).

## Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa faktor-faktor risiko yang berperan dalam PKR manis pada DM tipe 2 adalah durasi menyandang DM tipe 2 dan usia.

## Saran

Mengingat bahwa penurunan kepekaan rasa pada diabetes yang paling spesifik adalah rasa manis, maka perlu penelitian yang lebih rinci tentang faktor lokal yang sifatnya dominan terhadap penurunan kepekaan rasa manis.

## Daftar Pustaka

1. Shrimali, L., Astekar, M. and Sowmya G.V., 2011. Correlation of Oral Manifestations in Controlled and Uncontrolled Diabetes Mellitus, *Int J Oral Maxillofac Pathol*; 2(4):24-27.
2. Pedersen, A.M.L., 2004. Diabetes Mellitus and Related Oral Manifestations., *Oral Biosci Med*;1:229-248.
3. Bajaj, S., Prasad, S., Gupta, A. and Singh, V.B., 2013. Oral Manifestations in type 2 diabetes and related complications, *Indian J Endocrinol metab*, 16(5):777-779.
4. Gondivkar, S.M., Indurkar, A., Degwekar, S. and Bhowate, R., 2009., Evaluation of gustatory function in patients with diabetes mellitus type 2., *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*;108:876-880.
5. Khobragade, R.S., Wakode, S.L. and Kale, A.H., 2012. Physiological taste threshold in type 1 diabetes mellitus., *J Physiol Pharmacol Indian*, 56(1):42-47.
6. Al-Shehri, A.M., 2003. Taste Disturbance Because Of Drug Therapy Or Systemic Diseases, *J Otorhinolaryngol*;2 (1).
7. Varon, F., 2007. *Diabetes Mellitus, The American Academy of Oral Medicine*.
8. Floch J.P., Lievre G.L., Sadoun J., Perlemuter L., Peynegre R. and Hazard J., 1989. Taste Impairment and Related Factors in Type I Diabetes Mellitus Taste Impairment and Related Factors in Type I Diabetes Mellitus, *Diabetes care*;12:173-176.
9. Ryan, E.A., Imes, S. and Wallace, C., 2004. Short-Term Intensive Insulin Therapy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*; 27:1028-1032.
10. Tripathi B.K. and Srivastava, A.K.,2006. Diabetes mellitus: Complications and therapeutics, *Med Sci Monit*;12(7): RA130-147.
11. Fowler, M.J., 2008. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes, *Clin Diabetes*;26(2).
12. Perros P., MacFarlane T.W., Counsell C. dan Frier B.M., 1996., Altered taste sensation in newly-diagnosed NIDDM, *Diabetes Care*,19:768-70.
13. Abdulrahman, K.A., 2006. Diabetes Mellitus and Its Oral Complications: A Brief Review, *Pak Oral Dent Jr.*;26(1):97-100.
14. Khovidhunkit, S.P., Suwantuntula , T., Thaweboon, S., Mitirattanakul, S., Chomkhakhai, U. and Khovidhunkit, W., 2009. A Preliminary Study: Xerostomia, Hyposalivation, and Oral Microbiota in Type 2 Diabetic Patients, *J Med Assoc Thai*; 92 (9): 1220-8.
15. Saragih, R.W., 2012. *Lanjut Usia Peduli Membangun Harmoni Tiga Gen-*



- .....
- erasi*; Kementerian Sosial Republik Indonesia, Pusat Data dan Informasi - Kesejahteraan Sosial, Jakarta.
16. Stolbova, K., Hahn, A., Benes, B., Andel, M. and Treslova, L., 1999., Gustometry of Diabetes Mellitus Patients and Obese Patients, *Int Tinnitus J*; 5(2): 135-140.
  17. Dey, C.K. and Inamdar, R.S., 2011. A Gender Based Comparative Study of Different Taste Parameters in Diabetics, *Indian J App Bas Med Sci*; 13B(17) : 1-11.
  18. Song, S.H. dan Hardisty, C.A., 2009. Early onset type 2 diabetes mellitus: a harbinger for complications in later years—clinical observation from a secondary care cohort, *Q J Med*; 102:799–806.
  19. Nathan, D.M., 1993., Long-Term Complications of Diabetes Mellitus, *N Engl J Med*; 328(23) : 1676-85.
  20. Finkelstein, J.A. and Schiffmann, S.S., 1999. Workshop on taste and smell in the elderly: an overview, *Physiol Behav*, 66(2): 173-176.
  21. Greenberg, M.S., Glick, M. and Ship, J.A., 2008. *Burket's Oral Medicine*, Edisi ke-11, B.C. Decker Inc.
  22. Boyce, J.M. and Shone, G.R., 2006. Review : Effects of ageing on smell and taste, *Postgrad Med J* ;82:239–241.
  23. Yullizar, D., 2005. *Pedoman Pemeriksaan Laboratorium untuk Penyakit Diabetes Mellitus*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
  24. Saudek, C.D. and Brick, J.C., 2009. The Clinical Use of Hemoglobin A1c, *J Diabetes Sci Technol*;3(4):629-634.
  25. Vennemann, M.M., Hummel, T., and Berger, K., 2008. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population (abstract), *J Neurol* ; 255(8):pp1121-1126.
  26. Abdollahi, M., Rahimi, R., and Radfar, M., 2008. Current Opinion on Drug- induced Oral Reactions : A Comprehensive Review, *J Contemp Dent Pract*; 9(3): 1-31.