

PENGARUH MEROKOK TERHADAP LAJU ALIRAN SALIVA

THE EFFECT OF SMOKING TO SALIVARY FLOW RATE

Lisma Yendri^{✉1}, Surya Nelly², Yustini Alioes³

ABSTRAK

Merokok merupakan suatu kebiasaan yang lazim ditemukan pada manusia saat ini dan merupakan ancaman terbesar bagi masa depan kesehatan dunia. Nikotin adalah komponen toksik yang paling banyak ditemukan pada rokok. Paparan nikotin yang berkepanjangan pada kelenjar ludah menjadi faktor penyebab proses patologis atau kelainan morfologi dan fungsional kelenjar ludah, terutama sel-sel asinar dan sel-sel mioepitel.

Tujuan penelitian ini untuk melihat gambaran laju aliran saliva pada perokok serta mengetahui pengaruh lama merokok dan jumlah rokok yang dihisap terhadap laju aliran saliva. Jenis penelitian ini adalah survei analitik dengan rancangan cross sectional. Jumlah sampel penelitian 90 orang yang diambil secara proporsional dan dibagi menjadi 9 kriteria. Pengumpulan unstimulated saliva menggunakan metode Spitting. Analisis data menggunakan uji Kruskal-Wallis dengan Pos Hoc Mann-Whitney.

Rata-rata laju aliran saliva pada perokok adalah $0,36 \text{ SD} \pm 0,207 \text{ ml/menit}$. Uji Kruskal-Wallis untuk melihat pengaruh merokok terhadap laju aliran saliva menunjukkan nilai $p < 0,05$ ($p=0,012$). Terdapat pengaruh yang signifikan antara lama merokok dan jumlah rokok yang dihisap dengan laju aliran saliva.

Kata kunci : lama merokok, jumlah rokok, laju aliran saliva.

ABSTRACT

Smoking is a habit which is commonly found and it is the biggest threat for future world's health. Nicotine is toxic components that is the most widely contained in cigarette. Prolonged exposure to nicotine on salivary gland is a causative factor of pathological processes or morphological and functional abnormalities of salivary gland, especially acinar cells and myoepithelial cells.

The purpose of research to know the representation salivary flow rate smokers and the influence of smoking duration and number of cigarettes which are smoked to the salivary flow rate. This study was an analytical survey with cross sectional design. Total samples 90 persons were taken proportionally and divide into 9 criteria. Collecting unstimulated salivary used spitting method. Data analysis used the kruskal-wallis test and pos hoc mann-whitney.

The mean ($\text{SD} \pm$) salivary flow rate were $0,36 (\pm 0,207) \text{ ml/min}$ in smokers and kruskal-wallis test to looked the influences of salivary flow rate showed a value of $p < 0,05$ ($p=0,012$). The study showed that there were significant influence between smoking duration and number of cigarettes which are smoked with the salivary flow rate.

Key Words : duration smoking, number of cigarette, salivary flow rate

^{1,2,3)} Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Andaalas Padang Sumatera Barat Indonesia

✉ : yendrilisma17@gmail.com

PENDAHALUAN

Merokok merupakan suatu kebiasaan yang lazim ditemukan pada manusia saat ini dan merupakan ancaman terbesar bagi masa depan kesehatan dunia.¹⁻³ *World Health Organization* (WHO) menyebutkan terdapat sekitar 1,2 miliar perokok di dunia, 80% dari perokok tersebut tinggal di Negara berpenghasilan menengah kebawah.³ Persentase perokok dunia saat ini, 50% laki-laki dan perempuan.⁴ Indonesia merupakan Negara ketiga dengan jumlah perokok terbanyak di dunia.⁵ Dibandingkan dengan Negara di Asia Tenggara, Indonesia merupakan Negara yang mengkonsumsi rokok terbesar 46,16%.

Berdasarkan data riskesdas (2013), proporsi perokok laki-laki di Indonesia mencapai 64,9% sedangkan perempuan 2,1%. Prevalensi perokok di Indonesia berdasarkan tingkat pendidikan lebih banyak pada kalangan berpendidikan rendah, sedangkan berdasarkan tingkat pendapatan, prevalensi perokok di Indonesia lebih banyak pada kalangan pendapatan rendah.⁷ Berdasarkan kawasan tempat tinggal, prevalensi perokok di Indonesia lebih banyak dikawasan rural 39,1%, sedangkan dikawasan urban 33,0%. Menurut Riskesdas (2013) berdasarkan jenis pekerjaan, petani/nelayan/buruh merupakan perokok aktif setiap hari yang mempunyai proporsi terbesar 44,5% dibandingkan kelompok pekerjaan lainnya.⁷ Perilaku merokok banyak ditemui pada usia 15 tahun keatas. Kebiasaan ini cendrung meningkat dari 34,2% menjadi 36,3% dengan rerata rokok yang dihisap perhari adalah 12,3 batang perhari (setara dengan 1 bungkus rokok).⁷

Merokok merupakan penyebab terbesar kedua kematian dunia, sekitar 9 juta orang/tahun.⁶ Penyebab kematian akibat rokok antaranya yaitu kanker paru (27%), penyakit paru obstruktif kronik (35%) dan serangan jantung (13%).⁹ Rokok mengandung lebih dari 4.000 bahan kimia diantaranya tar, nikotin, karbon monoksida, hidrogen sianida, hidrokarbon aromatik, ammonia, piridina, aseton. Lebih dari 50 dari zat yang diketahui ini bersifat karsinogenik bagi manusia.¹⁰

Rongga mulut merupakan gerbang utama masuk zat racun dari rokok, sedangkan saliva merupakan cairan biologis utama yang terpapar asap rokok yang berisi berbagai komposisi racun yang bertanggung jawab untuk perubahan struktural dan fungsional dalam saliva. Perokok jangka panjang akan merubah laju aliran saliva dan pH saliva. Laju aliran saliva berubah, memiliki peranan penting dalam pathogenesis penyakit gigi dan mulut.¹¹

Penelitian oleh Mala et al (2016), menyebutkan bahwa terdapat penurunan laju aliran saliva dan pH saliva sebagai efek jangka panjang dari merokok.¹¹ Penelitian yang dilakukan oleh Maryam et al (2010) juga menyebutkan merokok jangka panjang mengurangi laju aliran saliva dan meningkatkan gangguan gigi dan mulut seperti mulut kering, karies gigi, gingivitis, mobilitas gigi, kalkulus dan halitosis.¹² Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Ghulam et al (2010), menyatakan bahwa merokok jangka panjang tidak mempengaruhi resptor rasa dan laju aliran saliva.¹³ Penelitian tentang pengaruh jumlah rokok yang dihisap/hari terhadap laju aliran saliva perokok belum ada dilakukan.

Saliva adalah cairan tubuh yang kompleks dan sangat penting untuk kesehatan rongga mulut. Saliva diproduksi oleh 3 kelenjar saliva utama yaitu kelenjar parotid, submandibular dan sublingual serta beberapa kelenjar minor lainnya.⁷ Saliva berfungsi sebagai digesti, proteksi (virus, jamur dan bakteri), sensasi rasa, melindungi mukosa mulut, keseimbangan pH, remineralisasi gigi. Saliva mempunyai peranan penting dalam proses homeostasis rongga mulut.¹¹⁻¹²

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan survey analitik dengan rancangan *cross sectional* yaitu suatu penelitian untuk mempelajari faktor resiko dengan cara pendekatan, observasi atau pengumpulan data sekaligus pada suatu saat tertentu (*point time approach*). Dalam penelitian ini dilakukan wawancara langsung pada perokok dengan panduan kuisioner untuk mengetahui lama merokok dan banyak rokok yang dihisap

perhari. Selanjutnya dilakukan pengukuran laju aliran saliva. Jumlah sampel diambil dengan menggunakan rumus : numerik berpasangan

$$n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = n_5 = n_6 = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)}{X_1 - X_2} S \right]^2$$

jadi untuk pengambilan sampel dengan metode proporsional sampel, akan disilangkan antara lama merokok dan jumlah rokok yang dihisap sehingga di dapat 9 kriteria yang masing-masing berjumlah 10 dan jumlah total sampel pada penelitian ini adalah 90.

Kriteria Inklusi perokok minimal 1 batang perhari dan sudah merokok minimal 1 tahun usia 20 – 45 tahun, bersedia mengikuti penelitian sedangkan kriteria eksklusi memakai gigi tiruan lepasan, pernah melakukan radioterapi pada kepala dan leher, perokok dengan penyakit sistemik yang mempengaruhi laju aliran saliva, perokok dengan penyakit kelenjer saliva, mengkonsumsi alcohol, mengkonsumsi tembakau dalam bentuk apapun (tembakau tanpa asap) , mengkonsumsi obat-obatan yang mempengaruhi laju aliran saliva, demam dan diare. Alat yang dibutuhkan *Stopwatch*, gelas ukur 10 ml (tabung penampung), *funnel*, tisu, masker dan *handscoot*. Bahan yang dibutuhkan *informed consent*, kuisioner, air.^{11,12,13}

Prosedur kerja hari Pertama (Persiapan Responden Penelitian) responden diinformasikan kegiatan apa yang akan dilakukan kepadanya dan diminta untuk mengisi lembaran *informed consent* sebagai tanda persetujuan, peneliti melakukan pemilihan sampel berdasarkan criteria inklusi dan eksklusi dengan ternik wawancara langsung terstruktur, subjek penelitian diminta untuk menggosok gigi setelah sarapan pagi pada hari pengumpulan *unstimulated saliva*, subjek penelitian tidak makan, minum, menggosok gigi, merokok selama 1 jam sebelum penelitian. Hari Kedua (Pengumpulan Unstimulated Saliva) subjek duduk membungkuk kedepan dengan posisi rileks, subjek penelitian diminta untuk menelan sebanyak 1 kali untuk membuang sisa air dalam mulut, lidah diletakkan pada permukaan

palatal gigi insisivus atas, saliva dikumpulkan didasar mulut dan subjek diinstruksikan untuk membuang saliva kedalam wadah penampungan setiap kali ingin menelan saliva, saliva dikumpulkan selama 5 menit, laju aliran saliva ditentukan dengan membagi skala volume saliva yang terkumpul dengan lama waktu pengumpulan saliva dengan satuan (ml/menit).

Analisa Univariat dilakukan untuk melihat distribusi frekuensi dari masing-masing variabel independen dan variabel dependen. Data disajikan dalam bentuk tabel dan diinterpretasikan. Analisa Bivariat untuk melihat pengaruh variable dependen (laju aliran saliva) menggunakan uji *one way ANOVA*. Nilai yang digunakan untuk melihat ada tidaknya pengaruh dua variabel adalah nilai p, bila $p < 0,05$ berarti terdapat korelasi bermakna. Uji alternatif uji *Kruskal-Wallis*.

HASIL PENELITIAN

Data hasil penelitian berupa laju aliran saliva pada perokok yang diperoleh dari sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 90 orang. Penelitian dilakukan pada tanggal 2-14 Maret 2016 di PT. Andalas Berlian Motor Bypass Padang, di Satuan Polisi Pamong Praja Kota Padang, di Komplek Kuala Nyiur II Tabing. Kegiatan penelitian meliputi penjelasan kepada responden mengenai penelitian yang akan dilakukan, pengesian *informed consent*, melakukan wawancara dengan panduan kuisioner, pemilihan sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan menginformasikan ketentuan sebelum pengumpulan *unstimulated saliva* serta pengumpulan *unstimulated saliva*. Pengumpulan *unstimulated saliva* dengan metode *spitting*

Analisis bivariat dilakukan untuk melihat pengaruh dari variabel independen (lama merokok dan jumlah rokok) terhadap variabel dependen (laju aliran saliva) adalah *One Way Anova* namun karena data tidak berdistribusi normal digunakan uji *Kruskall-Wallis*.

Tabel 1 Tes Normalitas Pengukuran Laju Aliran Saliva dan Kebiasaan Merokok
(Lama Merokok dan Jumlah Rokok).

Variabel	One Sample Kolmogorov-Smirnov Test		
	Nilai Z	n	Nilai p
Lama Merokok	2,103	90	0,00
Jumlah Rokok	2,103	90	0,00
Laju Aliran Saliva	1,710	90	0,006

Berdasarkan tabel 1, dari ketiga variabel didapatkan nilai p masing-masing variabel yaitu lama merokok dan jumlah rokok dengan nilai p 0,00 serta nilai p variabel laju aliran saliva 0,006. Hal ini menunjukkan nilai $p < 0,05$, maka distribusi data lama merokok, jumlah rokok serta laju aliran saliva tidak berdistribusi normal. Oleh karena itu, analisis data yang digunakan untuk mengetahui pengaruh merokok terhadap laju aliran saliva adalah uji alternatif *Kruskal-Wallis*.

Tabel 2 Peringkat rata-rata pengaruh Kebiasaan Merokok (Lama Merokok dan Jumlah Rokok) terhadap Laju Aliran Saliva

	KRITERIA GABUNGAN	N	Peringkat rata-rata
LAJU ALIRAN SALIVA 1	BARU-RINGAN	10	61.50
	BARU-SEDANG	10	51.30
	BARU-BERAT	10	50.75
	SEDANG-RINGAN	10	53.45
	SEDANG-SEDANG	10	51.30
	SEDANG-BERAT	10	45.40
	LAMA-RINGAN	10	41.65
	LAMA-SEDANG	10	28.25
	LAMA-BERAT	10	25.90
	Total	90	

Berdasarkan tabel 2, Peringkat rata-rata laju aliran saliva tertinggi yaitu pada perokok Baru-Ringan dan peringkat paling rendah pada perokok Lama-Berat. Pada tabel ini juga terlihat

semakin lama merokok laju aliran saliva semakin berkurang namun juga dipengaruhi oleh jumlah rokok yang dihisap/ hari.

Tabel 3 Pengaruh Kebiasaan Merokok (Lama Merokok dan Jumlah Rokok) terhadap Laju Aliran Saliva

Kriteria Gabungan	Laju Aliran Saliva				P Value
	Hiposalivasi 1	Rendah 46	Normal 29	Hipersalivasi 14	
					0,012

Berdasarkan tabel 3, hasil pengukuran laju aliran saliva dan kriteria gabungan (lama merokok dan jumlah rokok) memiliki nilai $p 0,012 < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa H1 diterima dan H0 ditolak, yang berarti ada pengaruh merokok (lama merokok dan jumlah rokok yang dihisap) terhadap laju aliran saliva.

Tabel 4 Pos Hoc Mann-Whitney

Laju Aliran Saliva		
Baru-Ringan	Baru-Sedang	P Value
	Baru-Berat	0.353
	Sedang-Ringan	0.190
	Sedang-Sedang	0.481
	Sedang-Berat	0.353
	Lama-Ringan	0.165
	Lama-Sedang	0.105
	Lama-Berat	0.011*
		0.009*
Baru-Sedang	Baru-Berat	0.912
	Sedang-Ringan	0.853
	Sedang-Sedang	1.000
	Sedang-Berat	0.631
	Lama-Ringan	0.436
	Lama-Sedang	0.052
	Lama-Berat	0.035*

Baru-Berat	Sedang-Ringan	0.684
	Sedang-Sedang	0.912
	Sedang-Berat	0.631
	Lama-Ringan	0.393
	Lama-Sedang	0.023*
	Lama-Berat	0.015*
Sedang-Ringan	Sedang-Sedang	0.853
	Sedang-Berat	0.481
	Lama-Ringan	0.353
	Lama-Sedang	0.043*
	Lama-Berat	0.029*
Sedang-Sedang	Sedang-Berat	0.631
	Lama-Ringan	0.436
	Lama-Sedang	0.052
	Lama-Berat	0.035*
Sedang-Berat	Lama-Ringan	0.739
	Lama-Sedang	0.123
	Lama-Berat	0.089
Lama-Ringan	Lama-Sedang	0.247
	Lama-Berat	0.165
Lama-Sedang	Lama-Berat	0.739

Uji *Mann-Whitney* pada tabel diatas dilakukan untuk melihat perbedaan yang bermakna dari kriteria gabungan yang dibandingkan satu sama lain. Nilai ($p<0.05$) menjelaskan bahwa terdapat perbedaan bermakna laju aliran saliva pada masing-masing criteria. Perbedaan terdapat antara kriteria baru-ringan dengan lama-sedang ($p=0.011$), antara kriteria baru-ringan dengan lama-berat ($p=0.009$), antara kriteria baru-sedang dengan lama-berat ($p=0.035$), antara kriteria baru-berat dengan lama-sedang ($p=0.023$), antara kriteria baru-berat dengan lama-berat ($p=0.015$), antara kriteria sedang-ringan dengan lama-berat ($p=0.043$), antara kriteria sedang-ringan dengan lama-berat ($p=0.029$) dan antara kriteria sedang-sedang dengan lama-berat ($p=0.035$).

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan pada sampel perokok yang berjumlah 90 orang dengan umur 20-45 tahun. Pengambilan sampel yang umur 20-45 karena mempertimbang faktor penuaan yang terjadi mulai umur 30 tahun, dan akan berkurang sebanyak 1% setiap tahunnya.⁵³ Proses penuaan akan menyebabkan parenkim atropi dan akan mengakibatkan laju aliran saliva

berkurang.⁵⁴ Kriteria umur yang sama juga dilakukan oleh penelitian-penelitian lainnya. Penelitian yang dilakukan oleh Maryam R, et al (2010) dilakukan pada 100 orang subyek yang terdiri atas 96 orang laki-laki dan 4 orang perempuan dengan umur kurang dari 50 tahun.¹² Hal yang sama pada penelitian Robson N, et al (2010) yang melakukan penelitian pada 12 orang subyek, terdiri 9 orang laki-laki dan 3 orang perempuan yang berusia antara 22-54 tahun.⁵² Hal ini juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Mala et al (2016) yang dilakukan pada 35 orang sampel perokok yang berusia 20 - 50 tahun.¹¹

Kriteria lama merokok dan jumlah rokok yang dihisap perhari oleh responden sudah diambil secara seimbang. Proses pengambilan responden dengan melakukan proses penyilangan antara kriteria lama merokok dan jumlah rokok yang dihisap perhari. Penelitian ini membagi sampel atas 9 kriteria dimana masing-masing kriteria terisi oleh 10 orang responden yang memenuhi kriteria inklusi.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan didapatkan bahwa dari 90 orang responden perokok, mayoritas laju aliran saliva masuk kategori rendah yaitu sekitar 46 orang. Hal ini dipengaruhi oleh lama merokok dan jumlah rokok karena kategori rendah ini banyak ditemukan pada perokok kriteria Lama-Sedang dan Lama-Berat sebanyak 17 orang. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mala et al (2016) yang dilakukan pada 35 sampel perokok yang berusia 20-50 tahun menyebutkan bahwa terjadi penurunan laju aliran saliva dan pH saliva sebagai efek dari jangka panjang merokok.¹¹

Laju aliran saliva dengan kategori hipersalivasi ditemukan pada 14 orang responden yang didominasi oleh perokok dengan kriteria Baru-Ringan. Hasil penelitian ini sejalan dengan beberapa penelitian yang menyebutkan pada perokok baru akan terjadi peningkatan laju aliran saliva. Hal ini disebabkan karena pemberian nikotin jangka pendek akan meningkatnya Ca^{2+} masuk kedalam sel asinar.^{11-13,42} Meningkatnya jumlah Ca^{2+} masuk kedalam

sel asinar akan meregulasi pengaktifan channel K^+ dan Cl^- . Pelepasan K^+ ke interstisium dan Cl^- ke lumen sel asinar, hal ini merupakan prinsip utama pembentukan saliva primer.³¹⁻³³

Laju aliran saliva kategori hiposalivasi hanya ditemukan pada satu orang perokok dengan kriteria Lama-Berat. Laju aliran saliva hiposalivasi ini bisa dipengaruhi oleh faktor-faktor yang dapat mempengaruhi laju aliran saliva seperti derajat hidrasi seseorang karena langsung diambil ketika sampel baru bangun tidur.

Hasil penelitian ini menunjukkan semakin lama seseorang merokok maka laju aliran saliva akan berkurang, dan semakin banyak jumlah rokok yang dihisap maka laju aliran saliva juga akan berkurang. Hal ini berkaitan dengan kandungan nikotin yang terdapat dalam rokok.⁴⁴ Nikotin pada awalnya akan meningkatkan laju aliran saliva, namun dengan dosis selanjutnya mengurangi laju aliran saliva.¹¹ Hal ini terjadi karena efek nikotin pada rokok akan menyebabkan kelainan morfologi dan fungsional dari kelenjar saliva.^{28,34}

Zat nikotin diserap kealiran darah melalui paru-paru, mukosa mulut, kulit dan usus kemudian bergerak menuju kardiovaskuler, endokrin, musculoskeletal dan sistem saraf. Nikotin yang diserap akan meningkatkan aliran darah, denyut nadi, mual dan *xerostomia*. Nikotin yang diserap didistribusikan ke kelenjar, seperti kelenjar adrenal dan kelenjar ludah. Paparan nikotin yang berkepanjangan pada kelenjar ludah menjadi faktor penyebab proses patologis kelenjar ludah terutama sel-sel asinar dan sel-sel mioepitel.⁴⁵

Paparan nikotin pada sel asinar akan menyebabkan pembengkakan pada sel-sel asinar, selain itu juga mengakibatkan jumlah granula sekretori intraasinar bertambah. Sebagian besar granula ini belum dewasa dan hanya berisi glikoprotein berkonsentrasi rendah, sedangkan granula gelap matang yang mengandung glikoprotein konsentrasi tinggi berkurang drastis. Paparan nikotin kronis pada kelenjar saliva akan menyebabkan kekelahan pada sel-sel asinar kelenjar saliva sehingga produksi saliva berkurang.⁵⁵ Sel mioepitel bertanggung jawab untuk sekresi air liur dan

untuk menstabilkan struktur kelenjar serta memproduksi berbagai protein yang bertanggung jawab untuk penindasan tumor.⁴⁵

Perokok kronis menyebabkan perubahan morfologi sel-sel mioepitel yang menyebabkan gangguan fungsi kelenjar saliva. Efek nikotin pada kelenjar ludah tergantung pada lama merokok.⁴⁵ Beberapa penelitian menunjukkan nikotin jangka pendek akan meningkatkan laju aliran saliva dengan meningkatnya Ca^{2+} masuk kedalam sel asinar, namun pada perokok kronis menurunkan laju aliran saliva.^{11-12,42}

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Sujatha & Shweta (2014) dilakukan pada 60 orang sampel yang rata-rata lama merokoknya >10 tahun dan rata-rata jumlah rokok yang dihisap perhari 6-9 batang, menyebutkan bahwa laju aliran saliva secara signifikan ($p < 0,001$) lebih rendah pada perokok.⁵⁴ Hasil ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mala et al (2016) yang dilakukan pada 35 sampel perokok dengan jumlah rokok 10-15 batang/hari yang berusia 20-50 tahun menyebutkan bahwa terjadi penurunan laju aliran saliva dan pH saliva secara signifikan ($p=0,00$) sebagai efek dari jangka panjang merokok.¹¹

Lama merokok dan jumlah rokok sama-sama mempengaruhi laju aliran saliva. Semakin banyak tumpukan nikotin dalam kelenjar saliva, semakin cepat terjadi patologis pada se-sel kelenjar saliva yang akan menyebabkan kelainan morfologi dan fungsional dari kelenjar saliva.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada 90 orang responden yang berdomisili di kota Padang, diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Rata-rata laju aliran saliva pada perokok adalah $0,36 \text{ SD} \pm 0,207$.
2. Terdapat pengaruh yang signifikan antara laju aliran saliva dengan lama merokok ($p = 0,12$) pada perokok yang berdomisili di kota Padang.
3. Terdapat pengaruh yang signifikan antara laju aliran saliva dengan jumlah rokok yang

dihisap ($p = 0,12$) pada perokok yang berdomisili di kota Padang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yanbaeva, DG., Dentener, MA., Creutzberg, EC., Wesseling, G., Wouters, EFM. *Systemic Effect of Smoking*. Chest. 2002; 131(5).
2. Ng, Marie., Freeman, MK., Fleming, TD., Robinson, M., et al. *Smoking Prevalence and Cigarette Consumption in 187 Countries, 1980-2012*. JAMA:311(2); 183-192.
3. World Health Organization. Tobacco. Key Fact. 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/> diakses tanggal 05/05/2014.
4. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI (Infodatin). *Perilaku Merokok Masyarakat Indonesia*, 2013.
5. Buletin Data dan Informasi Kesehatan. *Penyakit Tidak Menular*. Kementerian Kesehatan RI, 2012.
6. Jha, Prabhat., Peto, Richard. *Global Effect of Smoking, of Quitting and of Taxing Tobacco*. The New Eng J of Med. 2014 ; 370: 60-8.
7. Riset Kesehatan Dasar. Laporan Nasional. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan, 2013.
8. Global Adult Tobacco Survey : *Indonesia Has Highest Male Smoking Rate in the Word*, 2012.
9. ASH. *Smoking Statistics –Illness and Death*, 2013.
10. Slaughter, e., Gerberg, RM., Wanatabe, K., Rudolp,J., Stransky, C., Novotny, TE. *Toxicity of Cigarette Butts, and Their Chemical Components, to Marine and Freshwater Fish*. Press Release. 2011 ; 20 (Suppl 1) : 125-129.
11. Singh, M., Ingle,NA., Kaur, N., Yadav, P., Ingle, E. *Effect long Term Smoking on Slivary Flow Rate and Salivary Ph*. Indian Ass of Pub Health Dent. 2016; 13 (1) IP: 180.254.129.183.
12. Rad, M., Kakoie, S., Brojeni, FN., Pourdamghan, N. *Effect Long-term Smoking on Whole mouth Salivary Flow Rate and Oral Health*. JDDD. 2010; Vol 4, No 4 Autum.
13. Khan, GK., Javed, M., Ishaq, M. *Effect of Smoking on Salivary Flow Rate*. Gomal J of Med Sci. 2010 ; Vol 8, No 2.
14. Sitepoe M. *Kekhususan Rokok Indonesia*. Jakarta : Grasindo, 2000
15. C Kolappan & P G Gopi. *Tobacco Smoking and Pulmonary Tuberculosis*. doi : 10.1136/thorax.57.11.964. Thorax 2002 57: 964-966.
16. Alkaisi, FA., Aikaisi, RO., Al-Safi, KA. *Effect of Cigarette Smoking on the Clinical Attachment Loss & Gingival Recession Among Sixth Tear Radical Student in Baghdad*. J Bagh College Dent. 2009; Vol 21 (4).
17. Kusuma, DA., Yuwono, SS., Wulan, SN. *Study Kadar Nikotin dan Tar Sembilan Merk Rokok Kretek Filter yang Beredar di Wilayah Kabupaten Nganjuk*. J Tek Pert ; 5(3) :151-155.
18. Singh, GH., Amit, B., Yasmin, S. *Smoking and Periodontal Disease*. JPSI.2013 ; 2 (2) : 7-13.
19. Johnson, NW., Bain, CA. *Tobacco and Oral Disease*. Brit Dent J. 2000 ; Vol 189, No 4.
20. Street, NW. *Smoking's Immediate Effect on The Body*. J of Wash DC Tobacco Free Kids. 2005 : 2.

21. Papathanasiou, G., Mamali, A., Papaflorates, S., Zerva, E. *Effect of Smoking on Cardiovascular Function: The Role Nicotine and Carbon Monoxide*. Health Sci J 2014 ; Vol 8 (2).
22. ASH. *Smoking and Respiratory Disease*. 2015
23. Fact Sheet. Smoking and Infertility. American Society For Reproductive Medicine. 2014. (From ReproductiveFact.org)
24. Pre-conception Heath Special Interest Group. *Effect of Caffeine, Alcohol and Smoking on Fertility*. The Fertility Society of Australia. 2013.
25. Mostafa, T. *Cigarette Smoking and Male Infertility*. J of Advan Res. 2009 ; 5 (2).
26. Yang, Teng-Yu rt al. *Role of Saliva Proteinase 3 in Dental Caries*. Int J of Oral Sci. 2015; 7: 174-178.
27. Pausen, F & J.Waschke. *Sabotta Atlas Anatomia Manusia* : Anatomi Umum dan Muskuloskeletal. Penerjemah : Brahm U. Penerbit. Jakarta: EGC.
28. Kusuma, N. *Fisiologi dan Patofisiologi Saliva*. Padang: Andalas University Press, 2015.
29. Witt, Robert I. *Salivary Gland Diseases Surgical and Medical Management*. New York: Thieme Med Publ. 2005.
30. Palomares, CF., Montagud, JVM., Sanchiz, V., Herreros, B., Hernandez, V., Minguez, M., Benages, A. *Unstimulated Salivary Flow Rate, Ph and Buffer Capacity of Saliva Healthy Volunteers*. Rev Esp Enferm Dig. 2004 ; Vol 96. No 11 : 773-783.
31. Pedersen AML. *Saliva*. Intitute of Odontology. University of Copenhagen, 2007.
32. Fejerskov, Ole & Kidd, Edwina. *Dental Caries The Disease and Clinical Management*. Second Edition. Australia : Blackwell, 2008.
33. Guyton & Hall. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Ed. 11. Jakarta : EGC, 2007.
34. Almeida, PDV., Gregio, AMT., Machado, MAN., Lima, AAS., Azedo, LR. *Saliva Composition and Function: A Comprehensive Review*. The J Contemporary Dent Pratice. 2008 ; Vol 3, No 3.
35. American Dental Assiciation Coincil on Scientific Affair. *Managing Xerostomia & Salivary Hypofunction*. 2015.
36. Navazesh, M., Kumar, SKS. *Measuring Salivary Flow Challenges and Opportunisities*. JADA. 2008; Vol 139.
37. Ettinger, RL. *Xerostomia : A Symptom which Acts Like A Diseases*. Age&againg. 1996;26:408-412.
38. Plemen,JM., et al. *Managing Xerostomia and Salivary Gland Hypofunction*. JADA.2014;145(8).
39. Wong, David T. *Salivary Diagnostic*. India : Wiley-Blackwell, 2008.
40. Dyasanoor, S., Saddu, SC. *Association of Xerostomia and Assement of Salivary Flow Using Modified Schirmer Test Among Smokers and Healthy Individuals : A Preliminetesary Study*. J of Crin and Diag Res. 2014 ; Vol 8 (1) : 211-213.
41. Sham, A., et al. *The Effect of Tobacco Use on Oral Health*. Hongkong Med J. 2003 ; 9 : 217-7.
42. Aditama, TY. *Rokok dan Kesehatan*. Jakarta : UI Press, 1997 : 17-25.

43. Aditama, TY. *Proses Berhenti Merokok.* Jurnal Cermin Dunia Kedokteran. 1995 : 102:37-9.
44. Kusuma, ARP. *Pengaruh Merokok terhadap Kesehatan Gigi dan Rongga Mulut.* Majalah Sultan Agung.
45. Jung,J-W., Choi,J-K., Byun, J-B. Effect of Chronic Nicotine Administration on Salivary Gland in Mice: Immunohistochemical Study. JOMC.2014; 39(3):83-89.
46. Alves, C., Branda, M., Andion, J., Menezes,R. *Use of Graduated Syringes for Measuring Salivary Flow Rate : A Pilot Study.* Braz Dent J. 2010; 21 (5).
47. V.Z, Fenol-Palomeres. C., et al. *Unstimulated Salivary Flow Rate, ph & Buffer Capacity of Saliva in Healthy Volunteer.* Rev Esp Enferm DIG. 2004; Vol 6 (11). 773-783.
48. Budiarto, Eko. Metodelogi Penelitian Kedokteran. EGC. 2004 ; Jakarta.
49. Dahlan, M Sopiyudin. *Besar Sampel dan Cara Pemilihan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan.* Salemba Medika. 2013. Jakarta. 3.
50. Budi, Triton Prawira. *SPSS 13.0 Terapan Rise Statistik Parametrik.* ANDI. 2006 ; Yogyakarta. 1.
51. Dahlan, M Sopiyudin. *Langkah – langkah Membuat Proposal Penelitian Bidang Kedokteran dan Kesehatan.* Salemba Medika. 2010. Jakarta. 2.
52. Robson, N., Bond, A.J., Wolff,K. *Salivary Nicotine and Cotinine Concentrations in Unstimulated and Stimulated Saliva.* African J & Pharm. 2010; Vol 4 (2).
53. Darmojo, R.B., Mariono, H. *GERIATRI (Ilmu Kesehatan Lanjut Usia).* Balai Penerbit FKUI.2004. Jakarta.3.
54. DyaSanoor, S., Saddu, SC. *Association of Xerostomia and Assessment of Salivary Flow Using Modified Schirmer Test Among Smokers and Healthy Individuals: A Apreliminaries Study.* J of Clin and Diag Res. 2014; Vol-8(1). 211-213.
55. H, Maier, I A, Born., G.Mall. *Effect of Chonic Ethanol and Nicotine Consumption on the Function and Morphology of Salivary Gland.* NCBI.1988;66 Suppl 11:140-50.