

PERBEDAAN EFEKTIVITAS ANTARA PEMBERIAN SECARA SISTEMIK CIPROFLOKSASIN DAN AMOKSISILIN SETELAH SCALING & ROOT PLANING PADA PERIODONTITIS KRONIS PENDERITA HIPERTENSI

Tinjauan pada *Probing Depth*, *Bleeding on Probing*, dan *Clinical Attachment Level*

Ade Ismail Abdul Kodir*, Dahlia Herawati**, dan Kwartarini Murdiastuti**

*Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis, Program Studi Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

**Bagian Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Latar Belakang. Periodontitis merupakan suatu penyakit inflamasi destruktif pada jaringan penyangga gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik, yang menghasilkan kerusakan lanjut ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan terbentuknya poket, resesi gingiva, maupun keduanya. Inflamasi mengakibatkan disfungsi endotel sehingga pengaturan keseimbangan antara vasodilator dan vasoconstrictor terganggu dan memicu terjadinya hipertensi. *Scaling* dan *root planing* (SRP) telah lama diketahui sangat efektif dalam perawatan penyakit periodontal. Pemakaian antibiotik diperlukan bagi pasien yang tidak berhasil dengan perawatan SRP dan pada pasien dengan penyakit periodontal akibat penyakit sistemik.

Tujuan. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui efektivitas antara pemberian ciprofloksasin dan amoksisilin setelah SRP pada periodontitis kronis penderita hipertensi dilihat dari parameter *probing depth* (PD), *bleeding on probing* (BOP), dan *clinical attachment level* (CAL).

Metode Penelitian. Penelitian dilakukan terhadap 20 penderita periodontitis kronis dengan hipertensi, yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu SRP + Ciprofloksasin dan SRP + amoksisilin. Pengukuran PD, BOP dan CAL dilakukan sebelum perlakuan dan pada hari ke-9.

Hasil. Hasil analisis uji *paired t-test* menunjukkan perbedaan yang bermakna nilai penurunan PD ($p=0,042$), peningkatan CAL ($p=0,002$) dan penurunan BOP ($p=0,035$).

Kesimpulan. Ciprofloksasin lebih efektif dalam menurunkan PD, peningkatan CAL, dan penurunan BOP dibandingkan dengan Amoksisilin pada periodontitis kronis penderita hipertensi.

Kata kunci: *probing depth*, *clinical attachment level*, *bleeding on probing*, periodontitis, hipertensi, ciprofloksasin, amoksisilin.

ABSTRACT

Back ground. Periodontitis is a destructive inflammatory disease in the tooth-supporting tissue caused by specific microorganisms, resulting in further damage to the periodontal ligament and alveolar bone with pocket formation, gingival recession, or both. Inflammation resulting in endothelial dysfunction so that the balance between vasodilator and vasoconstrictor regulation disrupted and lead to hypertension. *Scaling* and *root planing* (SRP) has long been known to be very effective in the treatment of periodontal disease. The use of antibiotics is needed for patients who are not successful with SRP and treatment of periodontal disease in patients with systemic disease.

The purpose. The purpose of this study was to determine the effectiveness of the administration of ciprofloxacin and amoxicillin after SRP in chronic periodontitis patients with hypertension seen from the parameter *probing depth* (PD), *bleeding on probing* (BOP), and *clinical attachment level* (CAL).

Methods. The study was conducted on 20 patients with chronic periodontitis with hypertension, who were divided into two groups: SRP + ciprofloxacin and SRP+ amoxicillin. Measurement of PD, CAL and BOP performed before treatment and on day 9.

Results. Results of paired t-test analysis showed significant difference test value on PD decreased ($p=0,042$), CAL increased ($p=0,002$) and BOP decreased ($p=0,035$).

Conclusion. The conclusion indicated that ciprofloxacin was more effective than amoxicillin on reducing PD, BOP and improved the CAL in chronic periodontitis patients with hypertension.

Keywords: *probing depth*, *clinical attachment level*, *bleeding on probing*, periodontitis, hypertension, ciprofloxacin, amoxicillin.

PENDAHULUAN

Periodontitis merupakan suatu penyakit inflamasi destruktif pada jaringan penyangga gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik, yang menghasilkan kerusakan lanjut ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan terbentuknya poket, resesi gingiva, maupun keduanya¹. Periodontitis biasanya berkembang dari gingivitis yang sudah terjadi, walaupun tidak semua gingivitis berkembang menjadi periodontitis. Perubahan komposisi dan potensi patogenik dari mikroorganisme plak terhadap faktor resistensi pejamu dan jaringan sekitarnya menentukan perubahan dari gingivitis menjadi periodontitis dan keparahan kerusakan jaringan periodontal².

Ada tiga bakteri utama penyebab penyakit periodontal yang banyak ditemukan pada plak subgingiva pasien dengan periodontitis kronis. Ketiga bakteri tersebut adalah *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* dan *Bacteroides forsythus*³. Pemeriksaan kondisi jaringan periodontal dilakukan untuk menentukan derajat keparahan suatu penyakit periodontal antara lain pengukuran kedalaman poket (*probing depth*), *clinical attachment level*, dan *bleeding on probing*⁴.

Hipertensi adalah suatu keadaan dimana pasien mengalami kenaikan tekanan darah sistol lebih dari 140 mmHg dan atau tekanan darah diastol lebih dari 90 mmHg⁵. Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskuler yang paling sering ditemukan dan mempengaruhi lebih dari 50 juta warga Amerika, serta kebanyakan tidak terdiagnosis⁶.

Inflamasi merupakan komponen respon imun terhadap adanya bakteri patogen, kerusakan sel dan rangsang inflamatori lainnya. Selain sebagai pertahanan tubuh yang vital, inflamasi dapat juga mengakibatkan kerusakan sel setempat. Pada pembuluh darah, inflamasi akan meningkatkan permeabilitas vaskular dan mengganggu sel endotel, sehingga fungsi endotel sebagai pengontrol kesehatan vaskular menjadi terganggu⁵.

Tujuan perawatan gingivitis dan periodontitis adalah mengontrol bakteri sebagai faktor lokal dan meminimalkan pengaruh sistemik sebagai bentuk perawatan penyakit periodontal non bedah. Perawatan periodontal non bedah meliputi pemeliharaan kebersihan mulut, SRP

dan pemberian antibiotik untuk mencegah dan mengurangi penyakit periodontal⁷. *Initial phase therapy* yang merupakan terapi awal perawatan penyakit periodontal, merupakan tindakan yang paling penting untuk semua pasien dengan kelainan periodontal⁸. Tujuan utama SRP adalah mengembalikan kondisi gingiva menjadi sehat kembali dengan mengeluarkan faktor-faktor yang menyebabkan inflamasi gingiva seperti plak, kalkulus, endotoxin⁹. Pemberian antibiotik secara sistemik, mempunyai potensi yang besar untuk mengontrol bakteri ini, karena bisa menjangkau daerah subgingiva melalui cairan sulkus gingiva¹⁰. Pemakaian antibiotik diperlukan bagi pasien yang tidak berhasil dengan perawatan SRP, serta pada pasien dengan penyakit periodontal akibat penyakit sistemik sebagai profilaksis pada tindakan periodontal non bedah¹¹. Keuntungan terapi antibiotik secara sistemik yaitu dapat memberantas dan mencegah infeksi bakteri patogen periodontal yang menyerang jaringan periodontal atau yang berkoloni di dalam rongga mulut¹².

Ciprofloksasin merupakan antibiotik generasi kedua derivat fluoroquinolon, aktif pada jangkauan yang luas bakteri gram negatif dan gram positif fakultatif patogen periodontal¹³. Ciprofloksasin merupakan quinolon yang aktif pada bakteri gram negatif batang, termasuk pada bakteri anaerob *putative & facultative* patogen periodontal direkomendasikan diberikan sehari dua kali selama 8 hari¹⁴. Ciprofloksasin memiliki masa paruh eliminasi yang panjang, sehingga obat ini cukup diberikan 2 kali sehari. Hemodialisis hanya sedikit mengeluarkan fluoroquinolon dari tubuh sehingga penambahan dosis tidak diperlukan¹⁵. Uji sensitivitas bakteri menunjukkan ciprofloksasin merupakan satu-satunya antibiotik yang dapat masuk jaringan lunak dan menekan semua strain *A. actinomycetemcomitans* pada perawatan periodontal. Pemberian ciprofloksasin pada perawatan penyakit periodontal dapat menembus jaringan lunak dan mencapai konsentrasi tinggi dalam cairan sulkus gingiva 4 – 8 kali dari pada dalam serum darah¹⁶. Fluoroquinolon harus dihindari pada kehamilan, pada ibu menyusui dan pada anak berusia kurang dari 18 tahun karena erosi kartilago artikular (artropati) terjadi pada hewan percobaan yang belum dewasa. Pada orang dewasa, kadang-kadang dapat menyebabkan rupture tendon¹⁷.

Amoksisilin merupakan salah satu golongan penisilin, selain ampisilin, karbenisilin, dan

lain-lain. Absorpsi amoksisilin di saluran cerna jauh lebih baik daripada ampisilin. Dengan dosis per oral yang sama, amoksisilin mencapai kadar dalam darah yang tingginya kira-kira 2 kali lebih tinggi daripada yang dicapai ampisilin, sedang masa paruh kedua obat ini hampir sama¹⁸. Penisilin menghambat pembentukan mukopeptida yang diperlukan untuk sintesis dinding sel mikroba. Akibat adanya tekanan osmotik di dalam sel kuman lebih tinggi dari pada di luar sel maka kerusakan dinding sel ini akan menyebabkan lisis, yang merupakan dasar efek bakterisidal pada kuman yang peka¹⁹.

Berdasarkan uraian tersebut timbul permasalahan, apakah pemberian secara sistemik ciprofloksasin lebih efektif dibandingkan dengan amoksisilin setelah SRP pada periodontitis kronis penderita hipertensi dilihat dari parameter *probing depth*, *bleeding on probing*, dan *clinical attachment level*?

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas antara pemberian secara sistemik ciprofloksasin dan amoksisilin setelah SRP pada periodontitis kronis penderita hipertensi dilihat dari parameter *probing depth*, *bleeding on probing*, dan *clinical attachment level*.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian adalah penelitian eksperimental dengan pendekatan klinis dan rancangan penelitian adalah pre dan post test design, dengan variable-variabel :

- a. Variabel pengaruh : pemberian secara sistemik ciprofloksasin & SRP, dan amoksisilin & SRP
- b. Variabel terpengaruh : penyembuhan jaringan periodontal dengan parameter : poket depth, clinical attachment level, dan bleeding on probing pada penderita hipertensi.
- c. Variabel terkendali : laki-laki dan perempuan umur antara 30 – 65 th, hipertensi tahap 1 (sesuai JNC-7), dan poket periodontal kedalaman antara 5 – 10 mm.
- d. Variabel tidak terkendali : kooperatif pasien dalam penelitian.

Bahan dan alat

1. Bahan : poket periodontal, ciprofloksasin, amoksisilin, kapas.
2. Alat : Probe UNC 15, *Ultra Sonic Scaler* (USS), *Diagnostic set*, stetoskop, tensimeter.

Pasien diperiksa dan di anamnesis. Dua puluh pasien periodontitis kronis hipertensi dengan kedalaman poket periodontal antara 5 – 10 mm, sebagai subjek penelitian diminta mengisi informed consent. Kelompok ciprofloksasin 10 orang dan kelompok amoksisilin 10 orang kemudian dilakukan pengukuran *probing depth*, *bleeding on probing*, dan *clinical attachment level* sebelum perlakuan. Kelompok ciprofloksasin dilakukan SRP dan pemberian ciprofloksasin 500 mg per oral, dua kali sehari selama 8 hari. Kelompok amoksisilin dilakukan SRP dan pemberian amoksisilin 500 mg per oral, tiga kali sehari selama 8 hari. Kemudian dilakukan pengukuran *probing depth*, *bleeding on probing*, dan *clinical attachment level* pada hari ke-9. Data yang diperoleh dianalisis dengan paired t-test dengan tingkat kepercayaan 95 % untuk menilai perbedaan *probing depth*, *bleeding on probing*, dan *clinical attachment level* sebelum dan setelah perlakuan.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini tentang perbedaan efektivitas antara pemberian secara sistemik Ciprofloksasin dan Amoksisilin setelah *Scaling* dan *Root planing* pada periodontitis kronis yang dilakukan pada 20 penderita hipertensi. Tinjauan penelitian dilakukan dengan memeriksa *probing depth*, *bleeding on probing*, dan *clinical attachment level*, sebelum dan 9 hari kemudian.

Perbandingan *probing depth* pasien periodontitis kronis penderita hipertensi antara pemberian ciprofloksasin dan amoksisilin setelah *Scaling* dan *Root planning* dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 terlihat hasil uji statistik menggunakan *Wilcoxon Sign Rank Test* pada derajat kepercayaan 95%, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan *probing depth* antara pemberian amoksisilin dengan nilai $p=0,023$ ($p \leq 0,05$) serta terdapat perbedaan *probing depth* pada pemberian ciprofloksasin dengan nilai $p=0,004$ ($p \leq 0,05$).

Berdasarkan Tabel 1 terlihat hasil uji statistik menggunakan *Mann Whitney Test* pada derajat kepercayaan 95%, menunjukkan bahwa pada awal penelitian tidak terdapat perbedaan *probing depth* antara kelompok ciprofloksasin dan amoksisilin dengan nilai $p=0,453$ ($p > 0,05$), serta pada akhir penelitian tidak terdapat perbedaan *probing depth* dengan nilai $p=0,685$ ($p > 0,05$).

Tabel 1. Rerata *Probing Depth* antara Kelompok Ciprofloksasin dan Amoksisilin pada Periodontitis kronis Penderita Hipertensi

Variabel	Kelompok				Nilai p ^{*)}
	Amoksisilin (n=10)		Ciprofloksasin (n=10)		
	Rerata ±SD	Median (Rentang)	Rerata ±SD	Median (Rentang)	
PD hari ke-1	5,30±0,67	5,00(4-6)	5,90±1,52	5,50(4-8)	0,453
PD hari ke-9	4,50±0,52	4,50(4-5)	4,40±1,07	4,00(3-6)	0,685
Nilai p ^{*)}	0,023		0,004		
Penurunan PD	0,80±0,78	1,00(0,00-2,00)	1,50±0,52	1,50(1-2)	0,042
Penurunan PD (%)	14,00±13,40	16,66(0,00-33,33)	25,04±4,34	25,00(20,00-33,33)	0,031

Keterangan : PD:Probing Depth ^{*)} Wilcoxon Sign Rank Test ^{**)} Mann Whitney Test

Tabel 2. Rerata *clinical attachment level* antara kelompok ciprofloksasin dan amoksisilin periodontitis kronis penderita hipertensi

Variabel	Kelompok				Nilai p ^{*)}
	Amoksisilin (n=10)		Ciprofloksasin (n=10)		
	Rerata±SD	Median (Rentang)	Rerata±SD	Median (Rentang)	
CAL hari ke-1	5,50±1,71	5,50(3-8)	6,70±1,88	7,00(4-9)	0,144
CAL hari ke-9	5,10±1,28	5,50(3-7)	5,20±1,87	5,00(3-9)	0,907
Nilai p ^{*)}	0,102		0,006		
Peningkatan CAL	0,40±0,69	0,00(0,00-2,00)	1,50±0,70	2,00(0,00-2,00)	0,005
Peningkatan CAL (%)	5,35±9,10	0,00(0,00-25,00)	23,26±8,96	25,00(0,00-33,33)	0,002

Keterangan : CAL: *Clinical attachment level* ^{*)} Wilcoxon Sign Rank Test ^{**)} Mann Whitney Test

Hasil uji statistik menggunakan *Mann Whitney Test* pada derajat kepercayaan 95%, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna nilai penurunan *probing depth* antara pemberian ciprofloksasin dan amoksisilin dengan nilai $p=0,042$ ($p \leq 0,05$).

Pemberian ciprofloksasin setelah *Scaling* dan *Root planning* lebih efektif dalam menurunkan *probing depth* dibandingkan pemberian amoksisilin.

Perbandingan *clinical attachment level* antara kelompok ciprofloksasin dan amoksisilin dapat dilihat pada Tabel 2.

Hasil uji statistik menggunakan *Mann Whitney Test* pada derajat kepercayaan 95%, menunjukkan bahwa pada awal penelitian tidak terdapat perbedaan *clinical attachment level* antara kelompok ciprofloksasin dan amoksisilin dengan nilai $p=0,144$ ($p > 0,05$), serta pada akhir penelitian tidak terdapat perbedaan *clinical attachment level* dengan nilai $p=0,907$ ($p > 0,05$).

Hasil uji statistik menggunakan *Mann Whitney Test* pada derajat kepercayaan 95%, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai peningkatan *clinical attachment level* antara kelompok ciprofloksasin dan amoksisilin setelah dengan nilai $p=0,005$ ($p \leq 0,05$) serta terdapat perbedaan persentase peningkatan *clinical at-*

tachment level dengan nilai $p=0,002$ ($p \leq 0,05$).

Pemberian ciprofloksasin setelah *Scaling* dan *Root planning* lebih efektif dalam meningkatkan *clinical attachment level* dibandingkan pemberian amoksisilin setelah SRP pada periodontitis kronis penderita hipertensi.

Perbandingan *bleeding on probing* antara pemberian ciprofloksasin dan amoksisilin setelah *Scaling* dan *Root planning* dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. *Bleeding on probing* antara kelompok ciprofloksasin dan amoksisilin periodontitis kronis penderita hipertensi hari ke-9

Variabel	Kelompok				Nilai p ^{*)}
	Amoksisilin (n=10)		Ciprofloksasin (n=10)		
	n	%	n	%	
Penurunan BOP					0,035
Positif	7	77,8	2	22,2	
Negatif	3	27,3	8	72,7	

Keterangan : BOP: *Bleeding on probing*
^{*)} Chi Square Test

Berdasarkan Tabel 3, terlihat hasil uji statistik menggunakan *Chi Square Test* pada derajat

kepercayaan 95%, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna *bleeding on probing* antara kelompok ciprofloksasin dan amoksisilin setelah *Scaling* dan *Root planning* dengan nilai $p=0,035$ ($p\leq 0,05$).

Pemberian ciprofloksasin setelah *Scaling* dan *Root planning* lebih efektif dalam menurunkan *bleeding on probing* dibandingkan pemberian amoksisilin setelah SRP pada periodontitis kronis penderita hipertensi.

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian tentang perbedaan efektivitas antara pemberian secara sistemik ciprofloksasin dan amoksisilin setelah *Scaling* dan *Root planing* pada periodontitis kronis yang dilakukan pada 20 penderita hipertensi. Tinjauan penelitian dilakukan dengan memeriksa *probing depth*, *bleeding on probing*, dan *clinical attachment level*. Data hasil penelitian untuk kriteria *probing depth* dan *clinical attachment level* dianalisis menggunakan uji Wilcoxon dan uji Mann-Whitney serta untuk kriteria *bleeding on probing* dengan uji Chi-Square.

Pada parameter klinik *probing depth*, terdapat penurunan antara pemberian ciprofloksasin dan amoksisilin dengan nilai $p=0,042$ ($p\leq 0,05$). Pemberian ciprofloksasin lebih efektif dalam menurunkan *probing depth* dibandingkan pemberian amoksisilin. Ciprofloksasin lebih efektif dibandingkan amoksisilin, karena konsentrasinya di dalam CGF lebih tinggi dibandingkan dengan pada serum, sehingga sel PMN yang terdapat di dalam poket, menjadi lebih efektif dalam membunuh bakteri, terutama bakteri *Aa*. Sel-sel PMN membantu mendistribusikan obat ke tempat terjadinya inflamasi, sehingga pemakaian obat menjadi lebih efektif¹⁶.

Amoksisilin bersifat bakterisid, sama juga dengan ciprofloksasin, tetapi amoksisilin dengan asam clavulanat (augmentin) lebih baik dibandingkan amoksisilin, karena spektrumnya lebih sempit. Augmentin ini merupakan perbaikan dari amoksisilin, karena adanya resistensi dari amoksisilin terhadap enzim penisilinase¹⁹. Pada penelitian ini dipakai amoksisilin, dengan pertimbangan lebih murah, mudah didapat, dan spektrumnya luas.

Pada parameter *clinical attachment level* terdapat perbedaan peningkatan antara kelom-

pok ciprofloksasin dan amoksisilin dengan nilai $p=0,005$ ($p\leq 0,05$). Dengan demikian pemberian ciprofloksasin setelah SRP lebih efektif dalam meningkatkan *clinical attachment level* dibandingkan amoksisilin pada periodontitis kronis penderita hipertensi. Pemberian antibiotik secara sistemik dapat berpenetrasi ke dalam poket melalui serum sehingga dapat mencapai mikroorganisme yang tidak bisa terjangkau oleh alat SRP¹².

Proses penyembuhan lebih optimal pada minggu ke 4 – 6 setelah dilakukan SRP, tapi perubahan terus berlangsung secara terus menerus sampai 9 bulan setelah perawatan²⁰. Pada penelitian ini pengukuran *PD* dan *CAL* ke dua dilakukan hari ke 9, oleh karena itu ada kemungkinan penyembuhan belum sepenuhnya terjadi.

Gejala klinis dari penyakit periodontal merupakan hasil interaksi antara infeksi mikroorganisme dengan respon imun pejamu dan inflamasi. Oleh karena itu pengukuran interaksi antara infeksi dengan respon pejamu merupakan pengukuran yang lebih baik. Hal ini lebih relevan jika kita lebih memfokuskan pada mekanisme (misalnya tingkat antibodi) yang mendasari hubungan ini. Pada penelitian ini dilakukan parameter *PD*, *CAL* dan *BOP*, dengan pertimbangan mudah dilakukan dan relevan²¹.

Pada parameter *bleeding on probing*, terdapat perbedaan bermakna antara kelompok ciprofloksasin dan amoksisilin setelah SRP dengan nilai $p=0,035$ ($p\leq 0,05$). Pemberian ciprofloksasin setelah SRP lebih efektif dalam menurunkan *bleeding on probing* setelah SRP pada periodontitis kronis penderita hipertensi. Hal ini disebabkan fluoroquinolon berakumulasi dalam makrofag dan leukosit PMN sehingga efektif melawan organisme intraseluler¹⁷. Leukosit PMN ini membantu distribusi obat ke tempat inflamasi, sehingga pemakaian obat menjadi lebih efektif dalam menurunkan inflamasi¹⁶.

Pada waktu dilakukan penelitian, saat dilakukan pemilihan subjek penelitian, banyak ditemukan kasus penderita dengan hipertensi tipe 2 yang sudah rutin mengkonsumsi obat penurun tensi, hal ini merupakan salah satu penyulit peneliti saat melakukan pengambilan subjek penelitian yang sesuai.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian secara sistemik ciprofloxasin lebih efektif dalam menurunkan probing depth, meningkatkan clinica attachment level, dan menurunkan bleeding on probing dibandingkan amoksisilin pada periodontitis kronis penderita hipertensi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saini R., Saini S., and Saini S.R., 2010. Periodontal disease : A risk factor to Cardio vascular disease. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 13:2.159-161.
2. Rehman, M.M. and Salama, R.I, 2004. Association between periodontal disease and cardiovascular disease. *Pak J Med Sci*. 20:2. 151-156.
3. Schulze, A. and Busse, M., 2008. Periodontal Disease and Heart Disease, *Clinical Sports Medicine International (CSMI)*, 1 (8): 9-12.
4. Carranza, F.A. and Takei H.H., 2012. Clinical Diagnosis, *In Newman, M.G., Takei, H.H., Klokkevold, P.R., and Carranza, F.A., Carranza'S Clinical Periodontology*, 10th ed., Saunders Elsevier. St. Louis Missouri.
5. Leong, X.F., Chun, Y.N., Badiah, B., and Das, S. 2014. Association between Hypertension and Periodontitis: Possible Mechanisms. *The Scientific World Journal*, 1-11.
6. Mealey, B.L., Klokkevold, P.R., and Otomo-Corgel, J. 2006. Periodontal Treatment of Medically Compromised Patients. *In Newman, M.G., Takei, H.H., Klokkevold, P.R., and Carranza, F.A., Carranza'S Clinical Periodontology*, 10th ed., Saunders Elsevier. St. Louis Missouri, 651-653.
7. Plemons, J.M. and Eden B.D. 2004. Nonsurgical Therapy. *In Rose, L.F., Mealey, B.L., Genco, R.J., and Cohen D.W. Periodontics Medicine, Surgery and Implants*. Elsevier Mosby. St. Louis Missouri. 237-238
8. Perry, D.A., Schmid, M.O., and Takei H.H. 2006. Phase I Periodontal Therapy, *In Newman, M.G., Takei, H.H., Klokkevold, P.R. and Carranza, F.A., Carranza'S Clinical Periodontology*, 10th ed., Saunders Elsevier. St. Louis Missouri, 723 – 724.
9. Pattison, A.M. and Pattison G.L., 2006. Scaling and Root Planing, *In Newman, M.G., Takei, H.H., Klokkevold, P.R., and Carranza, F.A., Carranza'S Clinical Periodontology*, 10th ed., Saunders Elsevier. St. Louis Missouri, 774 – 776.
10. Slots, J., 2004. Position Paper : Systemic Antibiotics in Periodontics, *J Periodont*. 75: 1553-1565.
11. Slots, J. and Jorgensen, M.G., 2000. Efficient Antimicrobial Treatment in Periodontal Maintenance Care, *J AM Dent Assoc*, 131 : 1293 – 1304.
12. Bidault, P., Fatiha, C., and Grenier D., 2007. Systemic Antibiotic Therapy in Treatment of Periodontitis, *JCDA*. 73 (6): 512 – 520.
13. Ahmed, M.G., Harish, N.M., Charyulu, R.N., and Prabhu, P. 2009. Formulation of Chitosan-based Ciprofloxacin and Diclofenac Film for Periodontitis Therapy. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. February. 8 (1) : 33-41.
14. Jolkovsky, D.L. and Cianco, S., 2006. Chemotherapeutic Agents, *In Newman, M.G., Takei, H.H., Klokkevold, P.R., and Carranza, F.A., Carranza'S Clinical Periodontology*, 10th ed., Saunders Elsevier. St. Louis Missouri, 798 – 812.
15. Setiabudy, R. 2009. Golongan Kuinolon dan Fuorokuinolon, *in Farmakologi dan Terapi*, 5th ed., Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta.
16. Tözüm T.F., Yilkdirim, Feriha C., Aysun D., Atilla B., 2004, Serum and gingival crevicular fluid levels of ciprofloxacin in patients with periodontitis, *J Am Dent Assoc*, vol. 135, No. 12, 1728 – 1732.
17. Harvey, R.A and Champe, P.C. 2014. *Farmakologi Ulasan bergambar*, ed. 4, alih bahasa Dian, R., Husny, M., Linda, D., and Luqman Y.R., Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
18. Setiabudy, R. and Gan, V.H.S., 2009. Antimikroba: Pengantar Antimikroba, *in Ganiswara, S.G., Setiabudy, R., Suyatna, F.D., Purwastyastuti and Nafriadi, Farmakologi dan Terapi*, 5th ed., Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta.
19. Fellman, M., 2010. Pharmacology and periodontal disease: Implication and future options. *CDHA journal*. Vol.25. no.2: 9-11.
20. Greenstein, G. 2013. Non Surgical periodontal therapy in 2000: a literature review. *J Am Dent Assoc*. 131.
21. Genco, R., Offenbacher, S., and Beck, J. 2002. Periodontal disease and cardiovascular disease: Epidemiology and possible mechanisms. *J Am Dent Assoc*. 133: 14S-22S.