



RESEARCH ARTICLE

PEMBERIAN VITAMIN D MENYEBABKAN KADAR INTERLEUKIN-6 LEBIH RENDAH DIBANDINGKAN KONTROL PADA TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI PERIODONTITIS

Hervina¹, Ni Wayan Arni Sardi², Wahyu Kirana Saraswati³

¹ Bagian Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Mahasaraswati Denpasar

² Program Profesi Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Mahasaraswati Denpasar

*Penulis korespondensi : Kiranadede27@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang : Periodontitis merupakan penyakit inflamasi yang menyerang jaringan pendukung gigi antara lain gingiva, ligamen periodontal, sementum dan tulang alveolar yang disebabkan karena adanya interaksi antara jaringan periodontal, plak, saliva dan mikroorganisme atau kelompok mikroorganisme tertentu. Interleukin-6 merupakan salah satu sitokin pro-inflamasi yang memainkan peran penting dalam pathogenesis penyakit periodontal yang diproduksi oleh berbagai sel imun, termasuk sel T, sel B, makrofag, dan sel dendritik yang dapat menyebabkan diferensiasi sel B serta peningkatan proliferasi sel T dan resorpsi tulang. Vitamin D menekan proliferasi T-limfosit, sekresi imunoglobulin, transformasi B-limfosit menjadi sel plasma, dan melindungi organisme dari respon imun spesifik yang berlebihan dengan mengurangi sekresi IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, sitokin TNF α , yang dilepaskan pada patogenesis periodontitis selama invasi bakteri dan menyebabkan infiltrasi limfosit, resorpsi tulang, kerusakan matriks ekstraseluler. **Metode :** eksperimental laboratoris in vivo pada 27 ekor tikus putih galur wistar dengan rancangan *randomized post-test only control group design* yang diacak menjadi tiga kelompok yaitu kelompok kontrol I (K₀) tikus diberikan Vitamin D 2000 IU; kelompok kontrol II (K₁) tikus diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* tanpa pemberian suplemen tambahan; kelompok perlakuan (P₁) tikus diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* dan diberi vitamin D 2000 IU. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kontrol I (K₀) dengan pemberian vitamin D 2000 IU pada hari ke-28 terdapat rerata 223,02 nm sedangkan pada kontrol II (K₁) dengan induksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* menunjukkan rerata 1065,82 nm. Pada kelompok perlakuan (P₁) dengan tikus yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* dan diberi vitamin D 2000 IU menunjukkan rerata 201,96. **Hasil :** uji *One Way Anova* menunjukkan bahwa nilai $p = 0,000$. Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan rerata kadar Interleukin-6 pada tiga kelompok ($p < 0,05$). **Simpulan:** Vitamin D 2000 IU berpengaruh dalam menurunkan kadar Interleukin-6 (IL-6) pada tikus wistar periodontitis.

Kata kunci: Vitamin D 2000 IU, periodontitis, interleukin-6



ABSTRACT

Introduction: Periodontitis is an inflammatory disease that attacks the supporting tissues of the teeth, including the gingiva, periodontal ligament, cementum and alveolar bone caused by interactions between the periodontal tissue, plaque, saliva and certain microorganisms or groups of microorganisms. Interleukin-6 is a pro-inflammatory cytokine that plays an important role in the pathogenesis of periodontal disease which is produced by various immune cells, including T cells, B cells, macrophages, and dendritic cells which can cause B cell differentiation and increase T cell proliferation and resorption. bone. Vitamin D suppresses T-lymphocyte proliferation, immunoglobulin secretion, transformation of B-lymphocytes into plasma cells, and protects the organism from exaggerated specific immune responses by reducing the secretion of IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, the cytokine TNF α , which is released in the pathogenesis of periodontitis during bacterial invasion and causes lymphocyte infiltration, bone resorption, destruction of the extracellular matrix.

Methods: The method of this study used an in vivo laboratory experiment on 27 white Wistar rats with a randomized post-test only control group design which was randomized into three groups: control group I (K0) rats were given Vitamin D 2000 IU; control group II (K1) rats induced by Porphyromonas gingivalis without additional supplements; the treatment group (P1) mice were induced by Porphyromonas gingivalis bacteria and given 2000 IU of vitamin D. **Result:** The results showed that in control I (K0) by administering 2000 IU of vitamin D on day 28 there was an average of 223.02 nm while in control II (K1) with Porphyromonas gingivalis bacteria it showed an average of 1065.82 nm. In the treatment group (P1) induced by Porphyromonas gingivalis bacteria and given 2000 IU of vitamin D showed an average of 201.96. The results of the One Way Anova test show that the value of $p = 0.000$. This means that there is a difference in the mean Interleukin-6 levels in the three groups ($p < 0.05$). **Conclusion:** Results of the study it can be concluded that vitamin D 2000 IU has an effect on reducing levels of Interleukin-6 (IL-6) in periodontitis wistar rats.

Keywords: Vitamin D 2000 IU, periodontitis, interleukin-6

LATAR BELAKANG

Menjaga kesehatan gigi dan mulut belum menjadi prioritas bagi masyarakat Indonesia. Hal ini dapat dilihat dari masih banyaknya kejadian gigi berlubang dan gusi bengkak mulai dari kalangan orang dewasa sampai anak-anak. Berdasarkan riset kesehatan dasar tahun 2018 mengatakan sebanyak 57,6% penduduk Indonesia mengalami masalah gigi dan mulut, presentase data tersebut dikatakan meningkat dibanding dengan hasil riset kesehatan dasar tahun 2013 yaitu sebanyak 25,9% penduduk Indonesia mengalami masalah gigi dan mulut¹.



Saat ini penyakit periodontal merupakan salah satu masalah kesehatan gigi dan mulut yang paling sering dijumpai pada masyarakat Indonesia. Penyakit periodontal dibagi menjadi dua kategori utama yaitu gingivitis dan periodontitis. Periodontitis merupakan masalah kesehatan masyarakat dengan angka prevalensi yang tinggi menurut World Health Organization (WHO) yaitu mencapai 10-15% dari populasi dunia. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) melaporkan bahwa presentase periodontitis di Indonesia mencapai 74,1%. Periodontitis dapat menyebabkan kehilangan gigi geligi sehingga akan mempengaruhi fungsi pengunyahan, estetika, serta disfungsi mastikasi. Hal ini akan berdampak terhadap meningkatnya biaya perawatan sehingga dapat mengganggu kualitas hidup seseorang².

Periodontitis merupakan infeksi multifaktorial yang ditimbulkan oleh interaksi antara berbagai spesies bakteri dan respon imun inang. Bakteri dominan pada periodonsium yang sehat adalah bakteri gram positif, bakteri fakultatif, bakteri anaerob dan sedikit bakteri gram negatif. Bakteri gram negatif banyak ditemukan pada subgingiva dengan peningkatan keparahan penyakit periodontal. Bakteri gram negatif yang paling banyak ditemukan berupa *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, dan *Treponema denticola* yang telah digolongkan sebagai bakteri red complex³. Periodontitis memiliki manifestasi klinis berupa kehilangan perlekatan (clinical attachment loss – CAL), poket periodontal, serta dapat disertai dengan adanya perdarahan gingiva². Secara umum, periodontitis diklasifikasikan menjadi tiga yaitu: periodontitis kronis, periodontitis agresif dan periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik⁴. Periodontitis biasanya ditandai dengan akumulasi plak baik supragingiva maupun subgingiva yang berhubungan dengan pembentukan kalkulus, pembentukan poket, dan inflamasi gingiva.

Periodontitis akan menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi secara lokal maupun secara sistemik, dan hal ini akan berkontribusi pada kerusakan jaringan periodonsium baik jaringan lunak maupun jaringan keras. Interleukin-6 (IL-6) merupakan sebuah interleukin yang bertindak baik sebagai sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi. IL-6 diproduksi oleh beberapa tipe sel yang berbeda, seperti monosit, makrofag, fibroblas, sel endotel, sel epitel, sel T dan B, serta keratinosit. IL-6 juga diekspresikan



dalam berbagai situasi yang melibatkan respon imun host dan reaksi inflamasi⁵. Peningkatan IL-6 ini berhubungan dengan kerusakan jaringan pada periodontitis. Kadar IL-6 pada pasien yang mengalami periodontitis ditemukan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang sehat dan didapatkan bahwa IL-6 ini berhubungan dengan terjadinya kehilangan perlekatan dan kerusakan jaringan yang berkelanjutan pada periodontitis⁶⁻⁷.

Penegakan diagnosis periodontitis memerlukan pemeriksaan yang lengkap untuk memperoleh diagnosis dan perawatan yang tepat. Perawatan periodontal dapat dilakukan secara bedah maupun non bedah. Pasien periodontitis ringan sampai moderat biasanya memberi respon yang baik pada perawatan non bedah. Perawatan non bedah dilakukan dengan mengonsumsi obat-obatan atau vitamin. Sihombing (2017) menyebutkan vitamin D dapat berpengaruh dan sangat membantu dalam mengurangi kedalaman poket dan kehilangan perlekatan klinis gigi sehingga dapat mendukung proses penyembuhan pasca perawatan pada pasien periodontitis kronis karena fungsinya sebagai antibakteri dan antiinflamasi⁸. Vitamin D harus direkomendasikan pada awal perawatan penyakit periodontal, karena dapat mengurangi berkembangnya penyakit periodontal⁹. Thanoon & Al-Mashhadane (2020) melakukan penelitian efek vitamin D3 terhadap gingivitis kronik dimana vitamin D3 dapat menurunkan kadar IL-6 pada saliva dan juga meningkatkan kapasitas sel epitel gingiva untuk bertindak melawan serangan patogen dan memperlambat respon inflamasi¹⁰. Penelitian sebelumnya menunjukkan penyembuhan pasca perawatan bedah periodontal lebih lambat apabila kadar vitamin D yang rendah dalam darah. Individu yang mendapat lebih dari 800 IU vitamin D per hari memiliki resiko terjadinya periodontitis kronis lebih rendah dibandingkan individu yang mendapat kurang dari 400 IU vitamin D per hari. Hiremath et al. menemukan dosis vitamin D sebesar 500-2000 IU per hari dinyatakan aman dan efektif pada perawatan inflamasi gingiva¹¹.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental rancangan post test only control group design. Prosedur penelitian telah mendapat kelaikan etik oleh komisi etik penelitian Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Mahasaraswati Denpasar no.



K.1031/A.17.01/FKG-Unmas/IX/2020.

Perlakuan terhadap hewan coba dan pemeriksaan histologis dilakukan di Laboratorium Biomedik Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan surat persetujuan pelaksanaan penelitian no. K.1207/B.06.01/FKG-Unmas/XI/2022.

Sampel yang digunakan sebanyak 24 ekor tikus, tikus dianestesi terlebih dahulu dengan kombinasi ketamin dan xylazine. Dosis ketamine 40 mg/Kg BB diberikan secara intramuskuler dan xylazine 5 mg/kg BB secara subkutan. Selanjutnya dilakukan Induksi periodontitis dilakukan dengan menyuntikkan isolate bakteri *Porphyromonas gingivalis* secara intrasulkuler pada sulkus gingiva gigi insisivus pertama kanan rahang bawah bagian labial dengan menggunakan jarum insulin 30G sebanyak 0,02 ml, diberikan 2 hari sekali selama 28 hari. Kemudian sampel dibagi menjadi 3 kelompok yaitu: kelompok kontrol I (K0) tikus sehat diberi vitamin D 2000 IU diobservasi hari ke 7 (K0 7), hari ke 14 (K0 14) dan hari ke 28 (K0 28); kelompok kontrol II (K1) tikus wistar yang diinduksi periodontitis tanpa pemberian suplemen tambahan yang diobservasi pada hari 7 (K1 7), hari ke 14 (K1 14) dan hari ke 28 (K1 28); kelompok perlakuan (P1) tikus wistar diinduksi periodontitis kemudian pemberian vitamin D 2000 IU diobservasi pada hari 7 (P1 7), hari ke 14 (P1 14) dan hari ke 28 (P1 28).

Vitamin D yang digunakan adalah vitamin D-3 yang dilarutkan dengan aquades sebanyak 1ml, pemberian dilakuan dengan teknik sondasi pada awal dilakukan penelitian. Tikus dikorbankan untuk dilakukan pengambilan sampel darah. Sebelum dikorbankan, tikus dieuthanasia dengan anastesi ketamin. Pengambilan darah dilakukan melalui sinus orbitalis sebanyak 1 ml kemudian dimasukkan ke dalam tabung yang berisi EDTA sebagai antikoagulan. Sampel di sentrifugasi selama 15 menit pada 2000-3000 RPM pada suhu 2-80C dalam waktu 30 menit setelah pengambilan. Serum yang terpisah diaspirasi dan disimpan pada freezer suhu -200C sebelum dianalisis kadar IL-6.

Pemeriksaan kadar IL-6 dilakukan setelah hari ke 28. Pemeriksaan kadar IL-6 dilakukan pada serum darah tikus dengan metode ELISA (EnzymeLinked Immunosorbent Assay) yang terdiri dari elisa kit dan elisa reader.

Uji normalitas dengan Uji Shapiro-Wilk menunjukkan data terdistribusi normal dan homogen ($p > 0.05$) dan uji homogenitas dengan Lavene's menunjukkan data terdistribusi tidak normal ($p < 0,05$). Analisis data dilakukan dengan uji komparasi efek perlakuan dengan Uji One Way Anova kemudian dilanjutkan dengan uji Games-Howel.

HASIL

Analisis kemaknaan dengan *One Way Anova* data jumlah neutrofil menunjukkan bahwa nilai $F = 29,602$ dan nilai $p = 0,000$. Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan rerata jumlah neutrofil pada keenam kelompok ($p < 0,05$) (Tabel 1). Untuk mengetahui pada kelompok mana terdapat perbedaan maka dilakukan Uji Post-Hoc dengan *Games-Howel* pada kelompok-kelompok yang relevan (Tabel 2)

Tabel 1. Hasil Uji One Way Anova Perbedaan Kadar Interleukin-6 Antar Kelompok.

Kelompok	n	Rerata (HPF)	SB	F	p
K0-7	3	1063,46	68,85		
K0-14	3	417,84	399,97		
K0-28	3	223,02	65,98		
K1-7	3	361,47	104,24		
K1-14	3	677,18	93,74	29,602	0,000
K1-28	3	1065,82	130,68		
P1-7	3	1193,47	611,06		
P1-14	3	275,27	197,31		
P1-28	3	201,96	69,83		

Tabel 2. Beda Nyata Terkecil Rerata Kadar IL-6 Serum Antar Dua Kelompok

Kelompok	p
K0-7 dan K0-14	0,428
K0-7 dan K0-28	0,001*
K0-14 dan K0-28	0,979
K1-7 dan K1-14	0,140
K1-7 dan K1-28	0,020*
K1-14 dan K1-28	0,125
P1-7 dan P1-14	0,479
P1-7 dan P1-28	0,425
P1-14 dan P1-28	0,997
K0-7 dan K1-7	0,010*
K0-14 dan K1-14	0,933
K0-28 dan K1-28	0,016*
K0-7 dan P1-7	1,000
K0-14 dan P1-14	0,999
K0-28 dan P1-28	1,000
K1-7 dan P1-7	0,536
K1-14 dan P1-14	0,292
K1-28 dan P1-28	0,014*

*Berbeda bermakna

DISKUSI

Respon inflamasi dalam tubuh ditandai dengan adanya berbagai mediator, seperti sitokin pro-inflamasi berupa IL-1, *Tumor Necrosis Factor* (TNF), *Interferon* (INF)-c, IL-6, IL-12, dan IL-18, dan sitokin antiinflamasi seperti IL-1Ra, IL-35Ra, IL-37, IL-38, dan lain- lain. Mediator ini memprakarsai banyak susunan proses yang kompleks seperti aktivasi banyak enzim, pelepasan beberapa mediator, migrasi sel, ekstrasvasasi cairan, peningkatan denaturasi protein, dan perubahan membrane¹².

Pada penelitian ini, menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada rerata kadar IL-6 kelompok kontrol I, kontrol II dan kelompok perlakuan. Kadar IL-6 pada kelompok perlakuan lebih kecil dari jumlah IL-6 pada kelompok kontrol I dan kelompok kontrol II. jumlah IL-6 pada kelompok kontrol I pada hari ke-7 dengan kelompok kontrol I pada hari ke-28 menunjukkan perbedaan yang signifikan dimana kadar IL-6 pada kelompok kontrol I lebih besar dibandingkan kadar IL-6 pada kelompok kontrol I dihari ke-28. Pada kelompok kontrol II pada hari ke-7 dan hari ke-28 menunjukkan perbedaan yang signifikan dimana kadar IL- 6 pada hari ke-28



memiliki jumlah yang lebih besar dibandingkan kadar IL-6 pada hari ke-7 hal ini menunjukkan adanya peningkatan kadar IL-6. Pada kelompok perlakuan, kadar IL-6 pada hari ke-7 dan hari ke-28 tidak memiliki perbedaan yang signifikan dimana kelompok perlakuan pada hari ke-7 memiliki kadar IL-6 yang lebih kecil dibanding kadar IL-6 pada hari ke-28. Terdapat pula perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol I pada hari ke-7 dengan kelompok kontrol II pada hari ke-7, dimana kelompok kontrol I memiliki rerata kadar IL-6 yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol II. Pada kelompok kontrol I pada hari ke-28 dan kelompok kontrol II pada hari ke-28 memiliki perbedaan yang signifikan dimana kelompok kontrol I memiliki rerata kadar IL-6 yang lebih besar dibanding kelompok kontrol II. Pada kelompok kontrol I pada hari ke-28 tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan pada hari ke-28 dimana rerata kadar IL-6 pada kelompok kontrol I lebih dibandingkan dengan kadar IL-6 pada kelompok perlakuan hari ke-28. Pada kelompok kontrol II pada hari ke-28 dan kelompok perlakuan pada hari ke-28 memiliki perbedaan yang signifikan dimana kelompok kontrol II memiliki rerata IL-6 yang lebih besar dibandingkan kelompok perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan rerata kadar IL-6 pada kontrol lebih besar daripada kadar IL-6 pada kelompok perlakuan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar IL-6 mengalami penurunan pada tikus yang diberi vitamin D 2000 IU. Hal ini disebabkan vitamin D dapat menurunkan kadar LPS (lipopolisakarida), yang merangsang makrofag dan limfosit Th untuk mensekresi sitokin pro-inflamatori salah satunya yaitu IL-6. Hasil penelitian ini sesuai dengan pendapat Thalib (2017) bahwa setelah hari ke-14 dengan berakhirnya fase proliferasi, konsentrasi IL-6 seharusnya mengalami penurunan karena tidak diperlukan pada fase selanjutnya yaitu fase *remodeling*. Penurunan kadar IL-6 pada fase *remodeling* menjadi tanda bahwa tidak terjadi infeksi atau inflamasi kronis pada luka, sehingga penyembuhan luka dapat berlangsung dengan baik¹³.

Vitamin D merupakan hormon *secosteroid* yang disintesis melalui reaksi fotokimia dari radiasi sinar ultraviolet pada sel kulit dan melalui konsumsi makanan. Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan turunnya densitas mineral tulang,



osteoporosis, meningkatnya penyakit periodontal dan resorpsi tulang rahang. Vitamin D memiliki efek imunomodulator, anti-inflamasi, antiproliferasi, dan apoptosis sel, sehingga terpenuhinya kebutuhan vitamin D dapat menurunkan resiko terjadinya *gingivitis* dan terjadinya periodontitis kronis¹⁴⁻¹⁵. Efek anti-mikroba, anti-inflamasi dan immunomodulasi 1,25(OH)₂D berperan dalam mempertahankan homeostasis jaringan rongga mulut dan sebagai proteksi terhadap plak bakteri penyebab periodontitis. Dilaporkan bahwa defisiensi vitamin D atau polimorfisme reseptor vitamin D (VDR) berhubungan dengan meningkatnya resiko periodontitis kronis¹⁶. Mekanisme perlindungan dari vitamin D terhadap periodontitis terjadi melalui dua jalur biologis yaitu jalur anti-mikroba dan anti-inflamasi. Efek anti-mikroba vitamin D terjadi dari hasil ikatan antara 1,25(OH)₂D₃ dengan VDR yang kemudian menginduksi peptida cAMP, b-def-2 dan b-def-3 oleh makrofag, monosit, epitel gingiva dan epitel ligamen periodontal. Peptida tersebut akan mereduksi mikroba pada rongga mulut serta menghalangi terpaparnya jaringan periodontal oleh produk-produk mikroba tersebut. Efek anti-inflamasi terjadi melalui penurunan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α , menghambat NF- κ B serta meningkatkan regulasi MKP-1. Penurunan produksi sitokin proinflamasi ini akan menghambat kerusakan jaringan ikat periodontal dengan melemahkan stimulasi matrix metalloproteinase (MMPs).

Vitamin D juga terlibat dalam respon imun spesifik dengan menekan proliferasi sel T, sekresi imunoglobulin, transformasi sel B menjadi sel plasma, dan penurunan sekresi beberapa interleukin proinflamasi (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) atau sitokin lain seperti TNF- α . Oleh karena itu, kadar vitamin D yang adekuat dapat menurunkan resorpsi tulang alveolar, meningkatkan kepadatan tulang atau secara negatif mempengaruhi perjalanan dan perkembangan periodontitis (Archilla & Founti, 2022).

SIMPULAN

Pemberian Vitamin D menyebabkan Interleukin-6 lebih rendah pada hari ke-28 dibandingkan pada hari ke-7 pada tikus yang diinduksi periodontitis. Vitamin D menyebabkan Interleukin-6 lebih rendah dibandingkan control yang diinduksi



periodontitis

REFERENSI

1. Riskesdas 2018 [serial online] 2018. Diunduh dari: https://www.kemkes.go.id/resources/download/info-terkini/materi_rakorpop_2018/Hasil_Riskesdas_2018.pdf
2. Harsas NA, Safira D, Aldilavita H, dkk. Curettage Treatment on Stage III and IV Periodontitis Patients. *Journal of Indonesian Dental Association* 2021,4(1): 47-54
3. Nayak A, Bhat K, Shivanaikar S, Pushpa P, Kugaji M, Kumbar V. Detection of Red Complex Organism in Chronic Periodonitis by Multiplex Polymerase Chain Reacion. *Journal of Advanced Clinical & Research Insights*. 2018,5(5): 139.
4. Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A., Newman and Carranza's Clinical periodontology E-book, Elsevier Health Sciences, 2019.
5. Noh, M. K. dkk. . Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- α levels in the gingival tissue of patients with periodontitis. *Experimental And Therapeutic Medicine* 2013,6:847-851.
6. Shao MY, Huang P, Cheng R, Hu T. Interleukin – 6 Polymorphism Modify the Risk of Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Zheijang University*. 2009,10(12):920
7. Shi D. Interleukin – 6 – 572C/G Polymorhphism is Associated with the Risk of Chronic Periodontitis. 2017,28(15):6637
8. Sihombing, K. P., Primasari, A. & Anggraini, D. R., Effect of Vitamin D Supplementatiton Against of Periodontal Pocket Depth Changes and Clinical Attachment Loss in Healing Process of Chronic Periodontitis Disease. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*, 2017,7(4);38-44.
9. Isola, G, Alibrandi, A, Rapisarda, E, Matarese, G, Williams, R.C, Leonardi, R. Association of Vitamin D in Patients with Periodontitis: A Cross-Sectional Study. *J. Periodont. Res.* 2020, 55:602–612.
10. Thanoon, A. Y. & Al-Mashhadane. Anti-inflammatory effect of vitamin D3 on chronic gingivitis. *Al – Rafidain Dent J*, 2020, 20(1): 73-82.
11. Jagelaviciene, E., Vaitkeviciene, I., Silingaite, D., Sinkunaite, E., Daugelaite, G., The



- Relationship between Vitamin D and Periodontal Pathology. *Med.* 2018,54(3):45.
12. Fratiwi, N.; Saranani, S.; Agastia, G.; Isrul, M. Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata L.*) dan Pengaruhnya Terhadap Kadar Interleukin 6 (IL-6) Pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya* 2022,1(2),:54-67.
 13. Thalib A. Pengaruh Pemberian Krim Topikal Ekstrak Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) pada Luka Akut terhadap Kadar Interleukin- 6 Fase Inflamasi pada Wistar. Tesis S2. Sekolah Pascasarjana, Universitas Hasanuddin. Makassar,2017.
 14. Carlberg, C. Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients.* 2019.11(3):676.
 15. Machado, V., Lobo, S., Proença, L., Mendes, J.J., Botelho, J., Vitamin D and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020.12(8):2177.
 16. Medina, D.N., Cardoso, I.L. Genetic and Environmental Factors Involved in The Development of Periodontal Disease. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.*2019,6(7):403-414.
 17. Archilla, A, R. & Founti, N, M,E.. Association of periodontitis with vitamin D and calcium levels: a meta-analysis. *Iberoamerican Journal Of Medicine.*2022.