



RESEARCH ARTICLE

## PEMBERIAN VITAMIN D MENYEBABKAN JUMLAH SEL FIBROBLAS LEBIH BESAR DIBANDING KONTROL PADA TIKUS WISTAR (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG DIINDUKSI PERIODONTITIS

Hervina<sup>1</sup>, Dwis Syahriel<sup>2</sup>, I Gede Pradnya Pramudya<sup>3\*</sup>

Department of Periodontia, Faculty of Dentistry, Universitas Mahasaraswati Denpasar

\*Coressponding email : I Gede Pradnya Pramudya, Email : [aguspradnya666@gmail.com](mailto:aguspradnya666@gmail.com)

### ABSTRAK

Periodontitis merupakan suatu penyakit inflamasi destruktif pada jaringan periodontal yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik seperti *Porphyromonas gingivalis*. Vitamin D memiliki sifat tumor suppressor, antiinflamasi, dan antibakteri. Vitamin D mempengaruhi patogenesis penyakit periodontal melalui imunomodulasi, meningkatkan kepadatan mineral tulang, mengurangi resorpsi tulang, dan penting dalam memerangi agen yang menyebabkan penyakit periodontal. Penelitian sebelumnya menggunakan vitamin D dengan dosis 500-2000IU aman dan efektif dalam pengobatan peradangan gingiva. Tujuan penelitian untuk mengetahui efektivitas vitamin D terhadap fibroblas pada periodontitis. Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental *in vivo* dengan menggunakan tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang dibagi kedalam tiga kelompok yaitu kelompok kontrol I (K0) tikus sehat diberi vitamin D 2000 IU diobservasi hari ke 7 (K07), hari ke 14 (K014) dan hari ke 28 (K028); kelompok kontrol II (K1) tikus wistar yang diinduksi periodontitis tanpa pemberian suplemen tambahan yang diobservasi pada hari 7 (K17), hari ke 14 (K114) dan hari ke 28 (K128); kelompok perlakuan (P1) tikus wistar diinduksi periodontitis kemudian pemberian vitamin D 2000 IU diobservasi pada hari 7 (P17), hari ke 14 (P114) dan hari ke 28 (P128). Tikus di dekapitasi pada hari ke-28 setelah perlakuan. Spesimen dibuatkan preparat dan pengecatan hematoksilin eosin dilakukan untuk menghitung fibroblas. Hasil uji one way annova menunjukkan nilai  $p=0,000$  yang berarti bahwa terdapat perbedaan rerata jumlah fibroblast pada ke sembilan kelompok ( $p < 0,05$ ). Hasil dari uji LSD menunjukkan bahwa vitamin D dengan dosis 2000IU efektif dalam terapi periodontitis.

**Kata Kunci** : Vitamin D, Fibroblas, Periodontitis

### ABSTRACT

Periodontitis is a destructive inflammation disease on periodontal tissue which caused by specific microorganism such as *Porphyromonas gingivalis*. Vitamin D has tumor suppressor, anti-inflammatory, and antibacterial traits. Vitamin D affects the pathogenesis of periodontal disease via immunomodulation, increases bone mineral density, decreases



bone resorption, and important in fighting against agents that cause periodontal diseases. The previous research used vitamin D with dosage of 500-2000 IU was found safe and effective in treating gingival inflammation. This research aims to find out the effectiveness of vitamin D towards fibroblast on periodontitis. This research is an in vivo experimental research by using wistar rats (*Rattus norvegicus*) which was divided into three groups, consist of control group 1 (K0) healthy rat was given vitamin D 2000 IU was observed on 7th day (K07), 14th day (K014), and 28th day (K028), control group II (K1) wistar rats was induced periodontitis without additional supplement which was observed on 7th day (K17), 14th day (K114), and 28th day (K128), treatment group (P1) wistar rats was induced periodontitis and given vitamin D 2000 IU was observed on 7th day (P17), 14th day (P114), and 28th day (K128). The rat was put down on 28th day after the treatment. An object glass was made for the specimen and hematoxylin eosin staining was conducted to calculate the fibroblast. The result from one way annova test showed p value= 0,000 which means that there is a difference on the average number of fibroblast in the nine groups. The result from LSD test showed that vitamin D with dosage of 2000IU is effective for periodontitis treatment.

**Keywords:** *Vitamin D, Fibroblast, Periodontitis*

## PENDAHULUAN

Periodontitis merupakan suatu penyakit inflamasi destruktif pada jaringan periodontal yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik, yang menyebabkan kerusakan progresif pada ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan manifestasi klinis terbentuknya poket, kegoyangan gigi, hilangnya perlekatan dan resesi gingiva.<sup>1</sup>

Periodontitis merupakan penyakit jaringan periodontal yang disebabkan oleh bakteri patogen yang terdapat dalam plak gigi. Eliminasi bakteri plak dapat dilakukan secara mekanis, ataupun dikombinasikan dengan bahan kemoterapeutik yang pemberiannya dapat secara lokal maupun sistemik.

Kunci keberhasilan regenerasi jaringan periodontal adalah menstimulasi sel progenitor untuk mengisi defek atau kerusakan. Proses penyembuhan luka jaringan periodontal melibatkan fibroblas gingiva, sel epitel gingiva, ligamen periodontal, dan osteoblas.<sup>2</sup> Pada proses penyembuhan luka terdapat sel yang muncul ketika proses proliferasi terjadi yaitu sel fibroblas. Pada fase proliferasi fibroblas berperan dalam proses penyembuhan luka terbagi atas beberapa bagian yaitu epitelisasi, fibroplasia, dan kontraksi. Fibroblas sering ditemukan pada jaringan ikat dan mensintesis komponen matriks ekstraseluler (kolagen, elastin, retikuler), dan beberapa makromolekul anionik



(glikosaminoglikans, proteoglikans) serta glikoprotein multiadhesiv, laminin, dan fibronektin yang dapat mendorong perlekatan sel pada substrat. Salah satu fungsi fibroblas adalah pembentuk substansi dasar dan pembentuk serabut kolagen.<sup>3</sup>

Vitamin D merupakan hormon sekosteroid yang disintesis melalui reaksi fotokimia dari radiasi sinar ultraviolet pada sel kulit dan melalui konsumsi makanan. Vitamin D memiliki efek imunomodulator, antiinflamasi, antiproliferasi, dan apoptosis sel, sehingga terpenuhinya kebutuhan vitamin D dapat menurunkan resiko terjadinya penyakit gingivitis dan periodontitis kronis.<sup>4</sup>

Menurut studi observasional *cross-sectional* menunjukkan bahwa kurangnya vitamin D dapat dikaitkan dengan peningkatan resiko periodontitis kronis dan bahwa dengan vitamin D saja, atau dengan vitamin D bersama dengan kalsium dapat membantu menjaga kesehatan periodontal, dapat meningkatkan kepadatan mineral rahang, dan dapat menghambat inflamasi resorpsi pada tulang alveolar.

## Tinjauan Pustaka

### Periodontitis

Periodontitis adalah suatu penyakit inflamasi destruktif pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik, yang menyebabkan kerusakan progresif pada ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan manifestasi klinis terbentuknya poket, kegoyangan gigi, hilangnya perlekatan dan resesi gingiva (Tamara et al., 2019). Gambaran klinis yang membedakan periodontitis dengan gingivitis adalah hilangnya perlekatan (*attachment loss*)<sup>2</sup> Periodontitis merupakan faktor resiko yang berperan terhadap gangguan fungsi pengunyahan dan hilangnya gigi, kelainan yang sering dijumpai dan terjadi pada manusia. Secara umum penyakit periodontal disebabkan oleh bakteri plak pada permukaan gigi, dimana plak berupa lapisan tipis biofilm yang berisi kumpulan mikroorganisme patogen seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* serta *Fusobacterium nucleatum* yang merupakan deposit lunak.<sup>5</sup>

### Fibroblas

Sel fibroblas (L. fibra, serat: Yunani. Bлатos, benih: Latin) merupakan sel yang paling umum ditemui pada jaringan ikat dan mensintesis beberapa komponen matriks



ekstraseluler (kolagen, elastin, retikuler) beberapa makromolekul anionik (*glikosaminoglikans, proteoglikans*) serta glikoprotein multiadesif, laminin dan fibronectin yang dapat mendorong perlekatan sel pada substrat. Di samping itu, sel fibroblas mensekresikan sitokin dan beberapa faktor pertumbuhan (*growth factors*) diantaranya dapat menstimulasi proliferasi sel dan menghambat proses diferensiasi. Fibroblas merupakan sel induk yang berperan membentuk dan meletakkan serat-serat dalam matriks terutama serat kolagen.<sup>6</sup>

## Vitamin D

Vitamin D termasuk dalam kelompok secosteroid larut lemak yang berasal dari kolesterol. Karakteristik *secosteroid* adalah adanya ikatan yg rusak pada salah satu cincin steroidnya. Sampai hari ini, telah ditemukan lebih dari 50 metabolit vitamin D dengan aktivitas biologi yang bervariasi. Karakteristik vitamin D adalah aktivitas hormonalnya. Metabolit aktifnya disintesis di ginjal dan hati dan ditransportasikan melalui darah ke target organ dan jaringan, seperti epitel intestinal dan tulang.<sup>7</sup>

Vitamin D terbagi dalam 2 bentuk yaitu vitamin D2 (*ergokalsiferol*) dan vitamin D3 (*Cholecalciferol*). Vitamin D2 bersumber dari radiasi UV pada ergosterol yang merupakan bentukan steroid yang terletak di beberapa tanaman, namun didominasi oleh jamur. Sedangkan Vitamin D3 disintesis melalui radiasi UV. Oleh karena itu sumber vitamin D pada manusia dapat diperoleh dari berbagai sumber seperti paparan sinar matahari, asupan makanan yang banyak mengandung vitamin D3 seperti kuning telur, minyak ikan, makanan yang telah difortifikasi (margarin) dan sereal serata suplemen vitamin (Vitamin D2 dan D3).<sup>8</sup>

Vitamin D3 lebih meningkatkan kadar 25(OH)D sebanyak 0,5-2,5 kali lebih besar dibandingkan vitamin D2. Vitamin D3 lebih dapat meningkatkan konsentrasi serum 25(OH)D dibandingkan vitamin D2, karena vitamin D3 langsung di metabolisme di hati dan ginjal.<sup>9</sup>

## Metabolisme Vitamin D

Prekursor vitamin D terutama didapatkan dari 2 sumber yaitu sintesis endogen dan makanan. Pada sintesis endogen, *cholecalciferol* (vitamin D3) disintesis dari 7-



dehydrocholesterol di kulit pada saat terpapar sinar ultraviolet B dari sinar matahari. Vitamin D yang dari makanan sebagian besar didapatkan dalam bentuk vitamin D3 (sumber hewani) dan atau sebagai ergocalciferol (vitamin D2), prekursor utama didapatkan pada tumbuhan (nabati).<sup>7</sup>

Adapun Protein yang bertugas membawa berbagai jenis vitamin D yang disebut Vitamin D Binding Protein (DBP). DBP mempunyai afinitas dan kapasitas yang tinggi terhadap vitamin D, membawa 95-99% total 25-(OH)D, sebagian kecil lainnya dibawa oleh albumin dan lipoprotein melalui ikatan nonspesifik yang lemah. Vitamin D, dari makanan maupun kulit dimetabolisme di hati menjadi 25(OH)D oleh enzim 25-hidroksilase dan akan tersedia sebagai cadangan di sirkulasi dengan waktu paruh 2-3 minggu. Di dalam darah, 25(OH)D terikat dengan DBP membentuk kompleks 25(OH)D-DBP.<sup>7</sup>

Proses metabolisme kedua terjadi di ginjal, dimana 25(OH)D mengalami hidroksilasi pada C-1, membentuk metabolit teraktif yaitu 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol), dan juga pada C-24 membentuk metabolit inaktif yaitu 24,25-dihydroxyvitamin D (24 - hydroxycalcidiol). 2 Calcitriol terikat pada reseptor inti sel, vitamin D receptor (VDR), yang ada di ginjal, usus kecil dan tulang. Di ginjal, 1,25(OH)<sub>2</sub>D menstimulai reabsorpsi kalsium tubulus proksimal. Di usus kecil, 1,25(OH)<sub>2</sub>D menstimulasi absorpsi kalsium dan fosfat. 1,25(OH)<sub>2</sub>D dan hormon paratiroid memobilisasi kalsium dari jaringan tulang dengan cara menstimulai osteoklas.<sup>7</sup>

### **Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)**

Tikus wistar (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan coba yang banyak digunakan dalam penelitian. Tikus wistar (*Rattus norvegicus*) baik digunakan dalam penelitian karena mudah dipelihara dan mudah berkembang biak, sehingga cepat mendapatkan hewan coba yang seragam dan mudah dikelola di laboratorium (Masrur 2018). Tikus wistar (*Rattus norvegicus*) termasuk hewan nokturnal atau aktif di malam hari dan sosial. Salah satu faktor yang mendukung kelangsungan hidup tikus putih dengan baik ditinjau dari segi lingkungan adalah temperatur dan kelembaban. Temperatur yang baik untuk tikus putih yaitu 19°C – 23°C dengan kelembaban 40-70 %.<sup>10</sup>





Ciri-ciri dari tikus wistar (*Rattus norvegicus*), yaitu bertubuh panjang dengan kepala lebih sempit, telinga tebal dan pendek dengan rambut halus, mata berwarna merah, dan ekornya tidak pernah lebih panjang dari tubuhnya. Bobot badan tikus jantan pada umur dua belas minggu mencapai 240 gram sedangkan betinanya mencapai 200 gram. Tikus memiliki lama hidup berkisar antara 4-5 tahun dengan berat badan umum tikus jantan berkisar antara 267-500 gram dan betina 225-325 gram.<sup>11</sup>

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris yang dilakukan secara *in vivo*, menggunakan rancangan penelitian *post test-only control group design*. Jumlah sampel yang digunakan adalah 27 ekor tikus wistar berusia 8-9 minggu dan berat badan 100-200 gr. Instrumen penelitian pengujian pengaruh pemberian vitamin D 2000 IU terhadap penyembuhan luka gingiva tikus wistar dengan dilakukan pengamatan jumlah sel fibroblas pada gingiva tikus yang periodontitis setelah diberikan vitamin D 2000 IU.

**Tabel 1. Hasil Analisis Deskriptif Data Jumlah Fibroblast Antar Kelompok**

| Kelompok | n | Rerata | SB    | Maks   | Min    |
|----------|---|--------|-------|--------|--------|
| K0-7     | 3 | 83,00  | 5,00  | 88,00  | 78,00  |
| K0-14    | 3 | 103,33 | 10,40 | 115,00 | 95,00  |
| K0-28    | 3 | 143,00 | 7,55  | 150,00 | 135,00 |
| K1-7     | 3 | 79,33  | 4,04  | 83,00  | 75,00  |
| K1-14    | 3 | 61,33  | 5,51  | 67,00  | 56,00  |
| K1-28    | 3 | 52,00  | 6,56  | 58,00  | 45,00  |
| P1-7     | 3 | 105,00 | 15,00 | 120,00 | 90,00  |
| P1-14    | 3 | 123,33 | 12,58 | 135,00 | 110,00 |
| P1-28    | 3 | 134,67 | 5,51  | 140,00 | 129,00 |

**Tabel 2 Hasil Uji Normalitas Data Jumlah**

### Fibroblast Antar Kelompok

| Kelompok | n | p |
|----------|---|---|
|----------|---|---|



|       |   |       |
|-------|---|-------|
| K0-7  | 3 | 1,000 |
| K0-14 | 3 | 0,463 |
| K0-28 | 3 | 0,780 |
| K1-7  | 3 | 0,726 |
| K1-14 | 3 | 0,900 |
| K1-28 | 3 | 0,747 |
| P1-7  | 3 | 1,000 |
| P1-14 | 3 | 0,780 |
| P1-28 | 3 | 0,900 |

Data jumlah fibroblast diuji normalitasnya dengan *Shapiro-Wilk*, pada tabel 5.2 terlihat semua data terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 3 Hasil Uji Homogenitas**

| Variabel  | p     |
|-----------|-------|
| Fibroblas | 0,474 |

Data jumlah fibroblast diuji homogenitasnya dengan Uji Levene, pada tabel 5.3 terlihat seluruh data fibroblas homogen ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 4 Perbedaan Jumlah Fibroblast Antar Kelompok**

| Kelompok | n | Rerata | SB    | F      | p     |
|----------|---|--------|-------|--------|-------|
| K0-7     | 3 | 83,00  | 5,00  |        |       |
| K0-14    | 3 | 103,33 | 10,40 |        |       |
| K0-28    | 3 | 143,00 | 7,55  |        |       |
| K1-7     | 3 | 79,33  | 4,04  |        |       |
| K1-14    | 3 | 61,33  | 5,51  | 39,515 | 0,000 |
| K1-28    | 3 | 52,00  | 6,56  |        |       |
| P1-7     | 3 | 105,00 | 15,00 |        |       |
| P1-14    | 3 | 123,33 | 12,58 |        |       |
| P1-28    | 3 | 134,67 | 5,51  |        |       |

Tabel 5.4 menunjukkan Analisis kemaknaan dengan *One Way Anova* data jumlah fibroblast menunjukkan bahwa nilai  $F = 39,515$  dan nilai  $p = 0,000$ . Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan rerata jumlah fibroblast pada ke sembilan kelompok ( $p < 0,05$ ). Untuk

mengetahui pada kelompok mana terdapat perbedaan maka dilakukan Uji *Post-Hoc* dengan *Least Significant Differences (LS)*

**Tabel 5 Perbedaan Jumlah Fibroblast Antar Kelompok**

| Kelompok        | p      |
|-----------------|--------|
| K0-7 dan K0-14  | 0,011* |
| K0-7 dan K0-28  | 0,000* |
| K0-14 dan K0-28 | 0,000* |
| K1-7 dan K1-14  | 0,022* |
| K1-7 dan K1-28  | 0,001* |
| K1-14 dan K1-28 | 0,209  |
| P1-7 dan P1-14  | 0,020* |
| P1-7 dan P1-28  | 0,001* |
| P1-14 dan P1-28 | 0,131  |
| K0-7 dan K1-7   | 0,615  |
| K0-14 dan K1-14 | 0,000* |
| K0-28 dan K1-28 | 0,000* |
| K0-7 dan P1-7   | 0,007* |
| K0-14 dan P1-14 | 0,012* |
| K0-28 dan P1-28 | 0,260  |
| K1-7 dan P1-7   | 0,002* |
| K1-14 dan P1-14 | 0,000* |
| K1-28 dan P1-28 | 0,000* |

Uji lanjutan *Post Hoc* dengan *LSD* di atas diperoleh hasil sebagai berikut.

1. Rerata jumlah fibroblast kelompok K0-7 berbeda bermakna dengan K0-14 (rerata K0-7 lebih kecil daripada K0-14).
2. Rerata jumlah fibroblast kelompok K0-7 berbeda bermakna dengan K0-28 (rerata K0-7 lebih kecil daripada K0-28).
3. Rerata jumlah fibroblast kelompok K0-14 berbeda bermakna dengan K0-28 (rerata K0-14 lebih kecil daripada K0-28).





4. Rerata jumlah fibroblast kelompok K1-7 berbeda bermakna dengan K1-14 (rerata K1-7 lebih besar daripada K1-14).
5. Rerata jumlah fibroblast kelompok K1-7 berbeda bermakna dengan K1-28 (rerata K1-7 lebih besar daripada K1-28).
6. Rerata jumlah fibroblast kelompok K1-14 tidak berbeda bermakna dengan K1-28 (rerata K1-14 lebih besar daripada K1-28).
7. Rerata jumlah fibroblast kelompok P1-7 tidak berbeda bermakna dengan P1-14 (rerata P1-7 lebih kecil daripada P1-14).
8. Rerata jumlah fibroblast kelompok P1-7 tidak berbeda bermakna dengan P1-28 (rerata P1-7 lebih kecil daripada P1-28).
9. Rerata jumlah fibroblast kelompok P1-14 tberbeda bermakna dengan P1-28 (rerata P1-14 lebih kecil daripada P1-28).
10. Rerata jumlah fibroblast kelompok K0-7 tidak berbeda bermakna dengan K1-7 (rerata K0-7 lebih besar daripada K1-7).
11. Rerata jumlah fibroblast kelompok K0-14 berbeda bermakna dengan K1-14 (rerata K0-14 lebih besar daripada K1-14).
12. Rerata jumlah fibroblast kelompok K0-28 berbeda bermakna dengan K1-28 (rerata K0-28 lebih besar daripada K1-28).
13. Rerata jumlah fibroblast kelompok K0-7 berbeda bermakna dengan P1-7 (rerata K0-7 lebih kecil daripada P1-7).
14. Rerata jumlah fibroblast kelompok K0-14 berbeda bermakna dengan P1-14 (rerata K0-14 lebih kecil daripada P1-14).



15. Rerata jumlah fibroblast kelompok K0-28 tidak berbeda bermakna dengan P1-28 (rerata K0-28 lebih kecil daripada P1-28).
16. Rerata jumlah fibroblast kelompok K1-7 berbeda bermakna dengan P1-7 (rerata K1-7 lebih kecil daripada P1-7).
17. Rerata jumlah fibroblast kelompok K1-14 berbeda bermakna dengan P1-14 (rerata K1-14 lebih kecil daripada P1-14).
18. Rerata jumlah fibroblast kelompok K1-28 berbeda bermakna dengan P1-28 (rerata K1-28 lebih kecil daripada P1-28)

Kelompok kontrol I (K0) tikus sehat diberi vitamin D 2000 IU diobservasi hari ke 7 (K07), hari ke 14 (K014) dan hari ke 28 (K028); kelompok kontrol II (K1) tikus wistar yang diinduksi periodontitis tanpa pemberian suplemen tambahan yang diobservasi pada hari 7 (K17), hari ke 14 (K114) dan hari ke 28 (K128); kelompok perlakuan (P1) tikus wistar diinduksi periodontitis kemudian pemberian vitamin D 2000 IU diobservasi pada hari 7 (P17), hari ke 14 (P114) dan hari ke 28 (P128).

## PEMBAHASAN

Hasil pengujian menggunakan uji One way anova untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa bahwa nilai  $F = 39,515$  dan nilai  $p = 0,000$ . Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan rerata jumlah fibroblast pada ke sembilan kelompok ( $p < 0,05$ ). Hasil pengujian menggunakan uji post-Hock menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar fibroblast antar kelompok kontrol.

Untuk menguji pemberian vitamin D 2000 IU ini dilakukan pada subjek 27 ekor tikus putih galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Sampel diambil dari populasi terjangkau dengan cara *simple random sampling* terdiri dari 3 (tiga) kriteria yaitu kriteria inklusi (Tikus putih jantan, Galur Wistar, Umur 8-9 minggu, Berat 100-200 gram), kriteria eksklusi (Tikus sakit) dan kriteria *drop out* (Tikus mati selama penelitian).

Berdasarkan hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian vitamin D pada tikus wistar yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* (Pg)



menyebabkan meningkatnya fibroblas sehingga proses penyembuhan periodontitis menjadi lebih cepat.

## KESIMPULAN

Pemberian vitamin D menyebabkan sel fibroblas lebih besar pada hari ke-28 dibanding hari ke-7 dan pemberian vitamin D menyebabkan sel fibroblas lebih besar pada hari ke-28 dibanding kontrol pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi periodontitis

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tamara, A., Oktiani, B. W., & Taufiqurrahman, I., 2019, 'Pengaruh Ekstrak Flavonoid Propolis Kelulut (*G. thoracica*) Terhadap Jumlah Sel Netrofil pada Periodontitis (Studi In Vivo Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan)', *Dentin*, 3(1).
2. Hardhani, P. R., Lastianny, S. P., & Herawati, D., 2014, 'Pengaruh Penambahan Platelet Rich Plasma Pada Bovine Porous Bone Mineral Terhadap Penyembuhan Jaringan Periodontal Pada Terapi Poket Infraboni', *Jurnal Kedokteran Gigi*, 5(4), 342-348.
3. Sumbayak, E. M., 2015, 'Fibroblas: Struktur dan Peranannya dalam Penyembuhan Luka', *Jurnal Kedokteran Meditek*
4. Hervina., Syahriel, D., Prawira, I. G. N. G. S., 2021, 'Infiltrasi Neutrofil Pada Penyembuhan Luka Insisi Gingiva Tikus Wistar Setelah Pemberian Vitamin D', *Jurnal Bedah Nasional*, 5(2), pp. 39-45.
5. Andriani, I., & Alima F. C., 2019, 'Periodontitis kronis dan penatalaksanaan kasus dengan kuretase', *Insisiva dental jurnal*, 9(2).
6. Yunesa, C. W., 2019, 'Pengaruh Pemberian Gel Hesperidin terhadap Jumlah Sel Fibroblas Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Periodontitis'.
7. Dewi, Y. P., 2017, 'An Overview Vitamin D. *Siloam Hosp*', 25, 1-5.
8. Suryadinata, R. V., Lorensia, A., & Wahyuningtyas, D., 2020, 'Studi tingkat pengetahuan mengenai vitamin D pada pengemudi becak di Surabaya', *CoMPHI Journal: Community Medicine and Public Health of Indonesia Journal*, 1(1), pp.15-21.
9. Meilina, A., Nazarena, Y., & Hartati, Y., 2022, 'Pengaruh Lama Penyimpanan Terhadap Nilai pH Dadih Fortifikasi Vitamin D3'. *Jurnal Sehat Mandiri*, 17(1), 126-134.



10. Encephala, R. N., 2018, 'Uji Toksisitas Minyak Goreng Bekas Yang Terkontaminasi Plastik Terhadap Kadar Mda (Malondialdehyde) Dan Histopatologi Organ Jejunum Pada Hewan Coba Tikus (*Rattus Novergicus*)', *Doctoral dissertation*, Universitas Brawijaya.
11. Swari, Putu Nadindra Sandya, 2020, 'Pemberian Ekstrak Kulit Jeruk Bali (*Citrus maxima*) Terhadap Jumlah sel Polimorfonuklear Pada Luka Gingiva Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan', Skripsi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Mahasaraswati Denpasar.