



IMPLEMENTATION NUTRIGENOMIC OF VITAMIN D IN PERIODONTITIS

IMPLEMENTASI NUTRIGENOMIK VITAMIN D PADA PERIODONTITIS

Hervina^{1*}, I Dewa Made Sukrama², I Made Jawi³

¹ Department of Periodontics, Faculty of Dentistry, Mahasaraswati University, Indonesia

² Department of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Udayana University, Indonesia

³ Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Udayana University, Indonesia

ABSTRACT

Background: Nutrition is a significant risk factor for the incidence of periodontal disease. Nutrients acting on the human genome, either directly or indirectly, can change the expression and structure of genes. One of the micronutrients associated with periodontitis is vitamin D. Vitamin D has an important role in bone and calcium metabolism and regulates serum calcium and phosphate concentrations at normal limits. **Purpose:** To discuss the nutritional vitamin D as an essential micronutrient in preventing and accelerating healing in periodontitis. **Review:** Searched two databases from article publication to April 2021, resulting in a total of 66 hits, from which seven relevant articles were selected. VDR signaling can build transcription of genes encoding proactive cytokines, bypassing the cyclo-oxygenase-2 (COX-2) and prostaglandin pathway, and can inhibit matrix metalloproteinase production. The protective mechanism of vitamin D against periodontitis occurs through two biological pathways, namely anti-microbial and anti-inflammatory pathways. The anti-microbial effect of vitamin D results from the binding of 1,25(OH)2D3 with VDR which then induces cAMP, b-def-2 and b-def-3 peptides by macrophages, monocytes, gingival epithelium and periodontal ligament epithelium. The anti-inflammatory effect occurs through decreased production of proinflammatory cytokines. **Conclusion:** All the signaling effects of VDR can reduce bacteria induced in the inflammatory cytokines so that personalized vitamin D supplementation with an adjusted dose as needed can be used in preventing periodontitis or accelerating the healing of periodontitis.

ABSTRAK

Latar belakang: Nutrisi merupakan salah satu faktor resiko penting terhadap terjadinya penyakit periodontal. Nutrisi bekerja pada genom manusia baik secara langsung maupun tidak langsung, dapat mengubah ekspresi maupun struktur gen. Salah satu mikronutrien yang berhubungan dengan terjadinya periodontitis adalah vitamin D. Vitamin D memiliki peran penting dalam metabolisme tulang dan kalsium serta berperan dalam menjaga konsentrasi kalsium dan fosfat serum pada batas normal. **Tujuan:** Membahas mengenai peran nutrigenomik vitamin D sebagai mikronutrien yang penting dalam menghambat maupun mempercepat penyembuhan pada periodontitis. **Tinjauan pustaka:** Penelusuran artikel menggunakan 2 database yang dilakukan sampai Bulan April 2021, diperoleh hasil 66 artikel dan 7 artikel terpilih. Pensinyalan VDR dapat mengatur transkripsi gen yang mengkode sitokin proaktif, dengan menekan jalur cyclo-oxygenase-2 (COX-2) dan prostaglandin, dan dapat menghambat produksi matrix metalloproteinases, secara bersama-sama semua efek pensinyalan VDR dapat mengurangi bakteri yang diinduksi dalam proses inflamasi penyakit periodontal. 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. Efek anti-inflamasi terjadi melalui penurunan produksi sitokin proinflamasi. **Kesimpulan:** Vitamin D dapat memodulasi respon imun inang melalui penurunan sitokin pro-inflamasi sehingga personalisasi suplementasi vitamin D dengan dosis yang disesuaikan sesuai kebutuhan dapat digunakan dalam mencegah periodontitis maupun mempercepat penyembuhan.

Literature Review Studi Literatur

ARTICLE INFO

Received 25 May 2021
Revised 27 January 2022
Accepted 10 July 2022
Online 30 July 2022

Correspondence:
Hervina

E-mail:
hervina.drg@unmas.ac.id

Keywords:
Nutrigenomic, Vitamin D,
Periodontitis

Kata kunci:
Nutrigenomic, Vitamin D,
Periodontitis



PENDAHULUAN

Jaringan periodontal merupakan jaringan pendukung gigi, baik jaringan keras maupun lunak yang mengelilingi gigi terdiri dari *gingiva*, ligamen periodontal, sementum, dan tulang *alveolar*. Kesehatan jaringan periodontal tergantung pada keseimbangan faktor bakteri, lingkungan, dan respon inang. Periodontitis merupakan inflamasi kronis yang menyebabkan kerusakan pada jaringan periodontal ditandai dengan resesi *gingiva*, hilangnya perlekatan gigi, pembentukan poket periodontal, dan kehilangan tulang *alveolar*. Etiologi utama dari periodontitis adalah plak bakteri pada gigi, namun respon inang yang rentan menjadi awal terjadinya penyakit ini. Kerentanan terhadap periodontitis melibatkan interaksi antara faktor genetik, bakteri, lingkungan, dan nutrisi (Priyadharshini *et al.*, 2016; Shivanand *et al.*, 2016; Singh and Kalra, 2017).

Kejadian kehilangan gigi akibat penyakit periodontal telah banyak dikaitkan dengan kekurangan nutrisi dan perubahan predileksi makanan. Nutrisi memainkan peran penting dalam pemeliharaan fungsi respon imun yang optimal. Individu yang kekurangan gizi akan mengalami gangguan respon imun termasuk kelainan pada fagositosis imun adaptif dan fungsi antibodi. Umumnya bahan kimia yang terkandung pada makanan bekerja pada genom manusia, baik secara langsung maupun tidak langsung, dapat mengubah ekspresi maupun struktur gen. Gen penting dalam menentukan fungsinya dalam tubuh, namun nutrisi mampu mengubah derajat ekspresi gen (Mhaske *et al.*, 2018; Singh and Kalra, 2017).

Nutrisi sebagai faktor resiko terjadinya penyakit periodontal menjadi perhatian penting, sejak ditemukannya hubungan antara periodontitis dengan penyakit kronis lainnya seperti penyakit kardiovaskular, diabetes melitus tipe 2, rheumatoid arthritis, dan penyakit saluran pencernaan. Nutrisi tertentu dapat memodulasi respon imun dan inflamasi yang mempengaruhi kesehatan jaringan periodontal. Salah satu mikronutrien yang berhubungan dengan terjadinya periodontitis adalah vitamin D (Velden *et al.*, 2011). Zhan *et al.* (2014) menemukan bahwa pada kadar 25(OH)D yang tinggi pada serum mengurangi resiko terjadinya kehilangan gigi akibat penyakit periodontal. Hal tersebut serupa dengan yang ditemukan oleh Rafique, bahwa pada penderita periodontitis ditemukan kadar 1,25 (OH)2D yang rendah.

Vitamin D memiliki peran penting dalam metabolisme tulang dan kalsium serta berperan dalam menjaga konsentrasi kalsium dan posphat serum pada batas normal. Saat kadar kalsium serum turun di bawah batas normal maka sistesis vitamin D akan meningkat, diikuti dengan peningkatan absorpsi

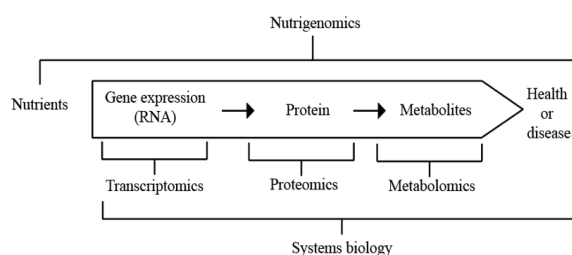
kalsium pada pencernaan dan meningkatkan aktivitas *osteoclastogenesis* tulang *alveolar* pada periodontitis dengan tujuan melepaskan kalsium dalam sirkulasi. Tujuan kajian ini membahas mengenai peran nutrigenomik vitamin D sebagai mikronutrien yang penting dalam menghambat maupun mempercepat penyembuhan pada periodontitis.

TELAAH PUSTAKA

Nutrigenomik

Nutrigenomik adalah bidang ilmu pengetahuan dan teknologi yang sedang berkembang, mengkaji tentang keterkaitan atau interaksi antara nutrisi dan genom manusia yang didasari oleh perkembangan teknologi modern seperti transkriptomik, metabolomik, epigenomik, dan proteomik (Gambar 1). Informasi genom membantu menjelaskan variasi genetik dalam mempengaruhi bagaimana tubuh menyerap, menggunakan dan menyimpan zat-zat gizi yang masuk ke dalam tubuh, serta dapat menyebabkan kelainan maupun memelihara kesehatan tubuh (Uthpala *et al.*, 2020).

Nutrigenomik bertujuan untuk mengungkapkan suatu cara rasional untuk mengoptimalkan manfaat nutrisi dalam tubuh seseorang melalui identifikasi genetik, sehingga nutrisi tersebut dapat bermanfaat bagi kesehatan. Genetika pada individu tidak dapat diubah namun dengan makan makanan dan vitamin yang tepat dapat mengoptimalkan fungsi normal sel. Makanan dapat menjadi faktor resiko suatu penyakit dan juga dapat mempengaruhi ekspresi gen, sehingga pemilihan makanan yang tepat pada setiap individu sangat penting untuk mendapatkan kesehatan tubuh yang optimal (Aruoma *et al.*, 2019; Mathers, 2017).

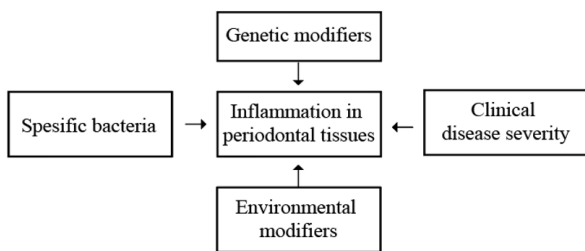


Gambar 1. Hubungan nutrisi terhadap status kesehatan melalui sistem biologi tubuh menggunakan teknologi modern transcriptomic, proteomic, dan metabolomic (Uthpala *et al.*, 2020).

Genomik pada periodontitis

Mekanisme periodontitis diawali dari akumulasi plak bakteri yang mengaktifkan respon inflamasi pada jaringan periodontal serta keparahannya terjadi dipengaruhi oleh faktor lingkungan, dengan kata lain keparahan penyakit periodontal merupakan interaksi dari respon imun, respon inflamasi, dan faktor genetik.

Faktor genetik dapat memodulasi interaksi individu terhadap lingkungan seperti plak bakteri dan penyakit sistemik, yang selanjutnya mempengaruhi terjadinya periodontitis (Gambar 2) (Grover *et al.*, 2017).



Gambar 2. Genomik dari *host* dalam mempengaruhi keparahan periodontitis (Grover *et al.*, 2017)

Periodontitis merupakan penyakit multifaktorial, faktor genetik dan kebiasaan dapat mempengaruhi perkembangan dan keparahannya. Seiring dengan perkembangan ilmu maka muncul kemungkinan bahwa periodontitis merupakan penyakit poligenik (interaksi antar gen), seperti pada konsep multifaktorial dimana antara gen, lingkungan, dan kebiasaan (merokok, kebersihan mulut, stress, diet) sebagai penyebab terjadinya periodontitis. Hasil penemuan menyatakan bahwa adanya mutasi genetik pada gen tertentu dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya periodontitis (Grover *et al.*, 2017).

Mutasi gen dapat menyebabkan terjadinya polimorfisme dengan berbagai macam bentuk mulai dari *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP), maupun *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP), dan *Simple Tandem Repeats* (STR). Epigenetik merupakan perubahan struktur kimia gen yang menyebabkan perubahan ekspresi gen tanpa mengubah susunan struktur DNA. Suatu contoh, over ekspresi dari IL-6 dapat memicu terjadinya epigenetic, hal ini sangat penting karena pada periodontitis terjadi peningkatan kadar IL-6 dimana IL-6 merupakan sitokin yang mempengaruhi resorpsi tulang. Faktor-faktor yang menunjukkan hubungan genetik dan periodontitis antara lain polimorfisme gen fibrinogen, cathepsin C, matrix metallo Proteinase, polimorfisme gen TNF α , polimorfisme FcOr, vitamin D, dan reseptor innate imunitas (Toma *et al.*, 2017).

Aplikasi genomik pada periodontitis bertujuan untuk mengidentifikasi gen-gen yang mempengaruhi modulasi respon inang sehingga dapat mengetahui gen yang merangsang respon imun dan gen yang menghambat keparahan penyakit. Pemeriksaan biomarker *saliva* dipercaya dalam mendiagnosis periodontitis, memperkirakan area mana yang kemungkinan terdampak dan juga digunakan untuk memonitor keefektifan suatu terapi. Aplikasi genomik dapat dikembangkan untuk modulasi inang dan pengembangan pengobatan periodontal dengan sasaran gen untuk mempercepat penyembuhan periodontal (Toma *et al.*, 2017).

Suplementasi vitamin D

Vitamin D hipovitaminosis merupakan kurangnya kadar vitamin D dalam plasma darah yaitu asupan kurang dari 400 IU per hari. Kondisi tersebut menyebabkan turunnya konsentrasi kalsium dalam darah, meningkatnya sekresi hormon paratiroid, terganggunya *re-modeling* tulang, serta dapat menyebabkan hiperparatiroid sekunder. Dosis harian vitamin D yang direkomendasikan untuk individu di bawah 70 tahun adalah 600 IU, untuk di atas 70 tahun adalah 800 IU. Pada kondisi dalam perawatan defisiensi vitamin D, dosis harian dapat ditingkatkan sampai 2000 IU. Apabila dosis harian mencapai 40.000 IU dapat terjadi vitamin D hipervitaminosis. Asupan vitamin D sejumlah tersebut dalam jangka waktu lama dan hiperfungsi kelenjar paratiroid (Jagelaviciene *et al.*, 2018). Menurut Velden *et al.* (2011), kebutuhan vitamin D untuk dewasa di bawah 50 tahun 400-800 IU perhari, sedangkan untuk usia diatas 50 tahun kebutuhan vitamin D sebesar 800-1000 IU perhari.

Vitamin D yang diperoleh tubuh melalui konsumsi makan sehari-hari tanpa konsumsi suplemen tambahan kurang lebih sekitar 90 IU. Tubuh mensintesis vitamin D sekitar 10.000 IU dari berjemur di bawah sinar matahari sampai kulit kemerahan, sedangkan dosis yang disarankan untuk berjemur adalah dua sampai tiga kali dalam seminggu tanpa menimbulkan kemerahan kulit. Hildebolt menyatakan adanya korelasi antara asupan suplemen vitamin D dengan peningkatan konsentrasi 25(OH)D3 dalam darah. Konsumsi 200 IU suplemen vitamin D per hari meningkatkan konsentrasi 25(OH)D3 pada plasma darah sebesar 10 nmol/L, sedangkan konsumsi 1000-2000 IU meningkat sebesar 47 nmol/L (Jagelaviciene *et al.*, 2018).

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. Penilaian tersebut dilihat dari kedalaman poket, perlekatan gingiva, dan resorpsi tulang *alveolar*. Hiremath dkk menemukan dosis vitamin D sebesar 500-2000 IU per hari dinyatakan aman dan efektif pada perawatan inflamasi *gingiva* (Jagelaviciene *et al.*, 2018). Penelitian menunjukkan berkurangnya kejadian osteoporosis dan kehilangan gigi pada individu yang mendapatkan suplementasi vitamin D dan *calcium* (Nellipunath *et al.*, 2019).

HASIL

Penelusuran artikel menggunakan 2 *database* yaitu PubMed, dan Google Scholar dengan kata kunci: "*nutrigenomic*" "vitamin D" "periodontitis" atau "vitamin D" "periodontitis" sampai April 2021 ditemukan 66 artikel dan setelah diseleksi diperoleh 7 artikel terpilih tidak lebih dari 10 tahun terbitan untuk dilakukan pembahasan.

PEMBAHASAN

Bakteri dan produknya seperti lipopolisakarida (LPS), peptidoglikan, asam lipoteichoic, dan protease pada periodontitis kronis mampu meningkatkan sitokin lokal yang selanjutnya dapat memodulasi respon inang sehingga mempercepat resorpsi tulang *alveolar*. Produk bakteri periodontal meningkatkan produksi sitokin interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6) dan tumor nekrosis factor α (TNF- α) yang berperan dalam *osteoclastogenesis* dan aktifitas osteoklas sehingga mempercepat proses resorpsi tulang (Martu et al., 2019).

IL-1, IL-6 dan TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang memainkan peranan pada kerusakan jaringan periodontal. Sitokin proinflamasi ini disekresikan oleh berbagai jenis sel terdiri dari monosit, makrofag, sel dentritik, sel epitelium, keratinosit dan fibroblast. Jumlahnya meningkat pada proses inflamasi dan meningkatkan aktifitas fagositosis bakteri (Tawfig, 2016). Beberapa penelitian terdahulu menyatakan bahwa kadar IL-6 dan TNF- α pada serum darah penderita periodontitis lebih tinggi dibandingkan dengan individu sehat (Teles et al., 2012).

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 kronis (Carlberg, 2019; Machado et al., 2020).

Produk metabolik aktif dari vitamin D yaitu 25-hidroksivitamin D (25(OH)D₃) memiliki fungsi menjaga keseimbangan konsentrasi kalsium dan fosfat pada darah melalui pengaturan absorpsi di usus dan reabsorpsi di ginjal. 25(OH) D juga berperan dalam *re-modeling* tulang. Vitamin D berperan penting pada kasus-kasus inflamasi kronis. Vitamin D mempengaruhi proses inflamasi melalui sitokin. Vitamin D memiliki efek anti-inflamasi dan produk metabolit aktifnya yaitu 1,25 dihidroksivitamin D dapat menghambat pembentukan sitokin (Jagelaviciene et al., 2018; Joseph et al., 2015; Sharma and Dwivedi, 2017).

Vitamin D menurunkan sekresi sitokin IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF α sehingga mampu menekan proliferasi limfosit T, sekresi immunoglobulin, transformasi limfosit B pada sel plasma, serta menghambat dan melindungi sel inang dari proses inflamasi (Jagelaviciene et al., 2018). Teles et al., (2012) menemukan bahwa konsentrasi vitamin D pada serum darah berbanding terbalik dengan kadar IL-6 dan leptin, artinya semakin tinggi konsentrasi vitamin D pada serum darah maka kadar IL-6 dan leptin akan turun. Hal tersebut yang

menyebabkan vitamin D dinyatakan memiliki efek anti-inflamasi. Penelitian lain menunjukkan bahwa Vitamin D memberikan efek yang kuat efek supresif pada ekspresi IL-2 dan IFN γ pada mekanisme yang diatur VDR (Chawla et al., 2018).

Vitamin D memiliki efek anti-mikroba dan anti-inflamasi berperan dalam menekan produksi sitokin pada inflamasi periodontal sehingga menghambat terjadinya *osteoclastogenesis*. Infeksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* pada *gingiva* dan periodontal yang diberi perawatan suplementasi vitamin D menunjukkan ekspresi sitokin inflamasi yang rendah dan ekspresi b defensins yang tinggi (Kaur, 2018). 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 kronis (Medina and Cardoso, 2019).

Pensinyalan 1,25(OH)₂ D/VDR dapat mengatur transkripsi gen yang mengkode sitokin proaktif, dengan menekan jalur *cyclo-oxygenase-2* (COX-2) dan prostaglandin, dan dapat menghambat produksi matrix metalloproteinases. Secara bersama-sama, semua efek pensinyalan 1,25 dihidroxyvitamin D/VDR dapat mengurangi bakteri yang diinduksi dalam proses inflamasi penyakit periodontal (Khammissa et al., 2018).

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). Penurunan produksi IL-6 dan TNF- α akan menurunkan rasio RANKL/OPG pada sel stroma osteoblast, sehingga akan menghambat diferensiasi progenitor osteoklas sebagai penyebab resorpsi tulang *alveolar* (Dragonas et al., 2020).

KESIMPULAN

Vitamin D dapat memodulasi respon imun inang melalui penurunan sitokin proinflamasi sehingga dapat menghambat periodontitis maupun mempercepat penyembuhan periodontitis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti berterima kasih kepada semua pihak yang telah membantu untuk melakukan penelitian ini. Peneliti menyatakan tidak ada konflik kepentingan dengan pihak-pihak yang terkait dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aruoma, O.I., Hausman-Cohen, S., Pizano, J., Schmidt, M.A., Minich, D.M., Joffe, Y., Brandhorst, S., Evans, S.J., Brady, D.M., 2019. Personalized Nutrition : Translating the Science of NutriGenomics Into Practice : Proceedings From the 2018 American College of Nutrition Meeting Personalized Nutrition. *J. Am. Coll. Nutr.* Vol.38(4), Pp. 287-301.
- Carlberg, C., 2019. Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients* Vol.11(3), Pp. 676.
- Chawla, K., Bhardwaj, S., Garg, V., 2018. A Capsulate on Nutrigenomics in Periodontitis. *Eur. J. Pharmaceutical Med. Res.* Vol.5(10), Pp. 206-223.
- Dragonas, P., El-Sioufi, I., Bobetsis, Y.A., Madianos, P.N., 2020. Association of Vitamin D with Periodontal Disease: A Narrative Review. *Oral Heal. Prev. Dent.* Vol.18(1), Pp. 103-114.
- Grover, H., Kapoor, S., Saluja, S., 2017. Periogenomics: Dawn of a New Molecular Era. *Univ. J. Dent. Sci.* Vol.1(3), Pp. 117-121.
- Jagelaviciene, E., Vaitkeviciene, I., Silingaite, D., Sinkunaite, E., Daugelaite, G., 2018. The Relationship between Vitamin D and Periodontal Pathology. *Med.* Vol.54(3), Pp. 45.
- Joseph, R., Nagrale, A.V., Joseraj, M.G., Kumar, K.M.P., Kaziyarakath, J.A., Chandini, R., 2015. Low Levels of Serum Vitamin D in Chronic Periodontitis Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Hospital-Based Cross-Sectional Clinical Study. *J. Indian Soc. Periodontol.* Vol.19(5), Pp. 501-506.
- Kaur, M., 2018. Low Levels of Vitamin D and Periodontal Disease : A Review. *Oral J. Vol.*4(2), Pp. 318-319.
- Khammissa, R.A.G., Fourie, J., Motswaledi, M.H., Ballyram, R., Lemmer, J., Feller, L., 2018. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res. Int.* Pp. 1-9.
- Machado, V., Lobo, S., Proença, L., Mendes, J.J., Botelho, J., 2020. Vitamin D and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* Vol.12(8), Pp. 2177.
- Martu, M.A., Solomon, S.M., Toma, V., Alexandru, G., Maftai, Iovan, A., Gamen, A., Hurjui, L., Hurjui, L., Foia, L., Fornu, N.C., 2019. The Importance of Cytokines in Periodontal Disease and Rheumatoid Arthritis. *Review. Rom. J. Oral Rehabil.* Vol.11(2), Pp. 230-240.
- Mathers, J.C., 2017. Nutrigenomics in The Modern Era. *Proc. Nutr. Soc.* Vol.76(3), Pp. 265-275.
- Medina, D.N., Cardoso, I.L., 2019. Genetic and Environmental Factors Involved in The Development of Periodontal Disease. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* Vol.6(7), Pp. 403-414.
- Mhaske, M., Bhandari, S., Rathod, V., 2018. An Unprecedented Concept: Nutrigenomics in Periodontics. *Int. J. Adv. Res. Dev.* Vol.3(1), Pp. 504-506.
- Nellipunath, A.S., Aghanashini, S., Mallikarjunappa, A.S., 2019. Nutrigenomics: An Approach to Understand the Role of Nutrients and Gene Interactions in Periodontal Disease. *J. Contemp. Dent.* Vol.9(3), Pp. 135-140.
- Priyadarshini, R.S., Vijayalakshmi, R., Ambalavanan, N., Ramakrishnan, T., Logaranjani, A., 2016. Nutrigenomics in Periodontics- An Overview. *Int. J. Curr. Res. Rev.* Vol.8(1), Pp. 31.
- Sharma, P., Dwivedi, S., 2017. Nutrigenomics and Nutrigenetics : New Insight in Disease Prevention and Cure. *Indian J. Clin. Biochem.* Vol.32(4), Pp. 371-373.
- Shivanand, S., S, S., K, R., Singh, N., 2016. Nutrigenomics: A New Paradigm for Revealing Periodontal Interrelationships. *J. Biomed. Pharm. Res.* Vol.5(1), Pp. 7-15.
- Singh, S., Kalra, P., 2017. Nutrigenomics in periodontics- An overview. *Int. J. Oral Heal. Dent.* Vol.3(2), Pp. 74-76.
- Tawfig, N., 2016. Proinflammatory Cytokines and Periodontal Disease. *J. Dent. Probl. Solut.* Vol.3(1), Pp. 12-16.
- Teles, F.R., Teles, R.P., Martin, L., Socransky, S.S., Haffajee, A.D., 2012. Relationships among IL-6, TNF-alpha, Adipokines, Vitamin D and Chronic Periodontitis. *J. Periodontol* Vol.83(9), Pp. 1183-1191.
- Toma, N., Gupta, C., Kaushik, M., Wadhawan, A., 2017. Nutrigenomics: A perio-nutrition Interrelationship. *J. Oral Res. Rev.* Vol.9(1), Pp. 32-36.
- Uthpala, T., Fernando, H., Thibbotuwawa, A., Jayasinghe, M., 2020. Importance of Nutrigenomics and Nutrigenetics in Food Science. *Importance Nutr. Nutr. Food Sci.* Vol.8(3), Pp. 114-119.
- Velden, U. Van der, Kuzmanova, D., Chapple, I.L.C., 2011. Micronutritional Approaches to Periodontal Therapy. *J. Clin. Periodontol* Vol.38(11), Pp. 142-158.
- Zhan, Y., Samietz, S., Holtfreter, B., Hannemann, A., Meisel, P., Nauck, M., Völzke, H., Wallaschofski, H., Dietrich, T., Kocher, T., 2014. Prospective Study of Serum 25-hydroxy Vitamin D and Tooth Loss. *J. Dent. Res.* Vol.93(7), Pp. 639-644.