

## EFEKTIVITAS MIKROEMULSI-GEL SELEDRI (*Apium graveolens*) DALAM MENURUNKAN KADAR CALPROTECTIN GINGIVAL CREVICULAR FLUID (GCF) PADA MODEL PERIODONTITIS KRONIS

Christiana Cahyani Prihastuti,<sup>\*1</sup> Ziyada Salisa,<sup>2</sup> Rakhmawati,<sup>3</sup>  
Ali Taqwim,<sup>1</sup> Rinawati Satrio<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Introduction:** Calprotectin is a neutrophil secretion product that serves as one of the biomarkers for periodontal tissue inflammation. Calprotectin levels in Gingival Crevicular Fluid (GCF) are reported to increase in periodontitis conditions. Celery (*Apium graveolens*) contains flavonoids and polyphenols that have potential anti-inflammatory properties. The topical microemulsion-gel formulation offers optimal bioavailability of active substances when applied to periodontal pockets. **Aim:** To determine the effect of celery microemulsion-gel on GCF calprotectin levels in an experimental model of chronic periodontitis. **Methods:** This experimental study used 25 male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) divided into 5 groups ( $n=5$ ): healthy control group, negative control group, and three treatment groups receiving *Apium graveolens* microemulsion-gel at concentrations of 25%, 50%, and 100%. The chronic periodontitis model was induced using *P. gingivalis*. *Apium graveolens* microemulsion-gel (0.7 ml) was applied to the inflamed gingival sulcus for 7 days. GCF samples were collected using filter paper, and calprotectin levels were measured using the ELISA method. Data analysis was performed using One-Way ANOVA followed by the Least Significant Difference (LSD) test. **Results:** GCF calprotectin levels in the *Apium graveolens* microemulsion-gel treatment groups were lower compared to the negative control group ( $p<0.05$ ), with the lowest levels observed in the 50% concentration group. There was no significant difference between the treatment groups and the healthy control group ( $p>0.05$ ). **Conclusion:** *Apium graveolens* microemulsion-gel effectively reduces GCF calprotectin levels in the chronic periodontitis model, indicating an anti-inflammatory effect.

Received (13/02/2025);

Accepted (14/06/2025);

Available online (19/07/2025)

DOI:

<https://doi.org/10.33854/jbd.v12i1>

© Published by Universitas Baiturrahmah Press.  
All rights reserved.

**Keywords:** calprotectin, celery, microemulsion-gel, periodontitis

<sup>\*1</sup>Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman

<sup>2</sup>Mahasiswa Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman

\*corresponding author: [christiana.prihastuti@unsoed.ac.id](mailto:christiana.prihastuti@unsoed.ac.id)

### PENDAHULUAN

Penyakit periodontal merupakan penyakit gigi dan mulut terbesar kedua di Indonesia

setelah karies gigi. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi periodontitis mencapai 77,8% pada kelompok usia dewasa.<sup>1</sup> Periodontitis kronis merupakan bentuk penyakit periodontal yang paling sering ditemukan, ditandai dengan inflamasi, terbentuknya poket periodontal dalam,

serta kerusakan ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan perkembangan yang lambat hingga dapat mengakibatkan gigi goyah.<sup>2</sup>

Penyakit periodontitis kronis disebabkan oleh bakteri kelompok *Red Complex* pada biofilm plak gigi, yaitu *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, dan *Treponema denticola*.<sup>2,3</sup> Kelompok bakteri Gram negatif tersebut memiliki endotoksin berupa lipopolisakarida (LPS) pada dinding sel yang menginduksi kejadian seluler di jaringan periodontal. Stimulus ini menyebabkan pengaktifan fungsi dan aktivitas sistem imun oleh *Toll-like receptor-4* (TLR-4) dalam pengenalan patogen. TLR-4, melalui anggota protein S100 family yaitu subunit *calprotectin*, akan mengenali *danger-associated molecular pattern* (DAMP).<sup>3,4</sup>

*Calprotectin* merupakan molekul heterodimerik 36,5 kDa pengikat kalsium dan zinc yang terdiri dari *macrophage migration inhibitory factor-related protein 8* (MRP8, 8 kDa) dan MRP14 (14 kDa). *Calprotectin* dapat ditemukan di sitosol neutrofil, monosit, makrofag teraktivasi, dan keratinosit. *Calprotectin* dapat menjadi salah satu biomarker inflamasi jaringan periodontal. Kadar *calprotectin* pada *Gingival Crevicular Fluid* (GCF) meningkat pada pasien periodontitis dibandingkan subjek sehat.<sup>5,6</sup> GCF merupakan eksudat inflamasi pada sulkus gingiva atau poket periodontal, yang terdiri atas serum dan material jaringan, mediator inflamasi, serta antibodi terhadap bakteri plak gigi. GCF hanya sedikit ditemukan pada jaringan periodontal sehat dan meningkat pada proses inflamasi.<sup>7</sup>

Perawatan utama yang dilakukan pada periodontitis kronis adalah *scaling root planing*

untuk mengeliminasi bakteri biofilm plak gigi secara mekanis. Terapi adjuvan berupa pemberian medikasi golongan antibiotik dan antiinflamasi seringkali juga dibutuhkan.<sup>2</sup> Namun pemberian obat secara sistemik dapat memiliki kelemahan, antara lain konsentrasi obat yang tidak adekuat pada area lokal yang terinfeksi, kemungkinan terjadi efek samping obat, dan berkembangnya resistensi berbagai mikroorganisme pada penggunaan jangka panjang. Oleh karena itu, pemberian obat topikal menjadi pilihan alternatif dalam medikasi penyakit periodontitis.<sup>8</sup> Salah satu jenis sediaan obat topikal yang sedang dikembangkan adalah sediaan mikroemulsi-gel.<sup>9</sup> Sediaan mikroemulsi-gel akan memudahkan penetrasi obat ke dalam sulkus gingiva.

Bahan herbal masih memiliki daya tarik untuk digali potensi antiinflamasinya karena minimnya efek samping, salah satunya yaitu seledri (*Apium graveolens*). Seledri merupakan tanaman *biennial* yang termasuk dalam famili *Apiaceae*. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa seledri memiliki potensi antimikroba, antioksidan, anthelmintik, hipolipidemia, dan antiinflamasi.<sup>10</sup> Efek antiinflamasi seledri didapatkan dari kandungan flavonoid dan polifenol di dalamnya.<sup>11</sup>

Studi sebelumnya melaporkan efektivitas obat kumur ekstrak seledri 10% sebagai terapi adjuvan terhadap penurunan skor *Gingival Index* (GI) pada pasien gingivitis.<sup>12</sup> Namun penelitian mengenai efek antiinflamasi seledri pada kasus penyakit periodontal yang lebih lanjut yaitu periodontitis kronis serta bentuk sediaan mikroemulsi-gel belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui

pengaruh pemberian seledri dalam bentuk sediaan topikal mikroemulsi-gel terhadap penyembuhan periodontitis kronis pada model tikus periodontitis, dengan biomarker kadar *calprotectin* GCF.

## METODE

### Pembuatan Ekstrak dan Mikroemulsi-gel Seledri

Tanaman seledri diperoleh dari perkebunan organik di Kaliangkrik, Kabupaten Magelang, Jawa Tengah. Determinasi tanaman seledri (*Apium graveolens*) dilakukan di Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Soedirman. Pembuatan sediaan ekstrak etanol dan mikroemulsi-gel dilakukan di Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.

Proses ekstraksi diawali dengan pembuatan simplisia dari 15 kg tanaman seledri yang dibersihkan, dipotong kecil-kecil, dan dipanaskan dalam oven 50°C selama 20 jam. Simplisia kemudian dipulverisasi hingga halus. Ekstraksi dilakukan dengan mencampurkan simplisia dan etanol 96% (1:10 b/v) selama 24 jam, dengan pengadukan pada 6 jam pertama dan didiamkan 18 jam berikutnya. Hasil filtrasi diremaserasi sesuai proses sebelumnya. Maserat dievaporasi menggunakan rotary evaporator (40-50°C, 3 jam) hingga diperoleh ekstrak kental.

Optimasi basis mikroemulsi dilakukan dengan mencampurkan karbopol 2%, NaOH 0,4%, Nipagin 0,1%, Nipasol 0,01%, dan akuades 97,94% menggunakan *magnetic stirrer* (200 rpm). Pengamatan kekeruhan dilakukan selama 24 jam dilanjutkan uji sentrifugasi. Optimasi basis gel menggunakan viscolam®

2,5% sebagai *gelling agent*. Ukuran partikel basis mikroemulsi-gel dianalisis menggunakan *particle size analyzer*.

Sediaan mikroemulsi-gel seledri dibuat dengan mencampurkan basis mikroemulsi-gel dan ekstrak etanol sesuai formulasi pada Tabel 1, diaduk menggunakan *magnetic stirrer* (200 rpm, 15 menit). Karakteristik fisik sediaan meliputi uji pH, organoleptik, homogenitas, daya lekat, dan daya sebar.

**Tabel 1.** Formulasi sediaan mikroemulsi-gel seledri (*Apium graveolens*)

Bahan	Formulasi		
	I (25%)	II (50%)	III (100%)
Almond oil	5	8	10
Asam oleat	5	5	5
Etanol	15	15	15
Propilenglikol	5	5	5
Tween 80	35	35	35
Ekstrak seledri	1,5	1,5	1,5
Basis Gel	20	20	20
Aquadest	8,5	8,5	8,5

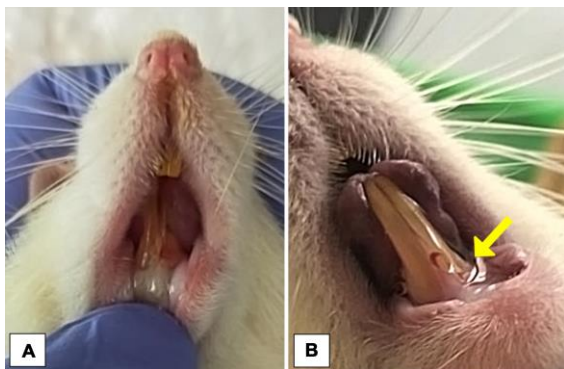
### Persiapan dan Perlakuan Hewan Coba

Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan (usia 2-3 bulan, berat 200-250 g) diadaptasikan selama 7 hari. Tikus dipelihara dalam kandang beralas sekam (diganti setiap 2 hari), diberi minum akuades, dan pakan AD II pellets secara *ad libitum* dua kali sehari.

Tikus dibagi menjadi 5 kelompok secara *simple random sampling* dengan jumlah sampel tiap kelompok n=5 berdasarkan rumus Federer, yaitu kelompok kontrol sehat (K1), kontrol negatif (periodontitis kronis tanpa perlakuan; K2), serta kelompok perlakuan mikroemulsi-gel seledri konsentrasi 25% (P1), 50% (P2), dan 100% (P3). Dua ekor tikus tambahan juga disiapkan untuk mewakili tikus sehat dan model periodontitis yang akan dieutanasia dan diperiksa secara klinis-radiografis.

### Induksi Periodontitis pada Tikus

Kondisi periodontitis pada tikus diinduksi sesuai dengan protokol pada studi sebelumnya, yakni dengan menggunakan induksi bakteri *P. gingivalis* ( $3 \times 10^8$  CFU, 0,02 ml) pada sulkus gingiva gigi insisivus mandibula selama 7 hari.<sup>13</sup> Pemeriksaan tanda klinis tikus model periodontitis menunjukkan gingiva edematous, eritematous, dan resesi (Gambar 1) serta pemeriksaan radiografi menunjukkan resorpsi tulang alveolar pada area anterior mandibula.



**Gambar 1.** Gambaran klinis jaringan gingiva pada tikus sehat (A) dan tikus model periodontitis (B), terlihat resesi gingiva (tanda panah)

### Perlakuan dan Pengambilan Sampel

Tikus pada kelompok kontrol sehat (K1) dan kontrol negatif (K2) tidak diberikan perlakuan sedangkan pada kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) diaplikasikan mikroemulsi-gel seledri (0,7 ml) sesuai konsentrasi tiap kelompok. Pemberian mikroemulsi-gel seledri dilakukan menggunakan spuit injeksi 30 gauge ke dalam sulkus gingiva yang mengalami inflamasi sekali sehari selama 7 hari.

Pengambilan sampel GCF dilakukan menggunakan kertas saring, disimpan dalam tube steril pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$ .<sup>17</sup> Kadar *calprotectin* GCF diukur menggunakan ELISA Kit (Mouse

Calprotectin E1484Mo, Bioassay Technology Laboratory).

### Analisis Statistik

Analisis data dilakukan menggunakan program SPSS. Data diuji normalitas dengan uji Saphiro-Wilk dan homogenitas dengan uji Levene. Uji beda pengaruh antar kelompok dilakukan menggunakan *One-Way ANOVA* dilanjutkan dengan uji post-hoc *Least Significant Difference (LSD)* dengan tingkat kepercayaan 95% (nilai  $p < 0,05$ ).

### HASIL

Hasil uji karakteristik fisik sediaan mikroemulsi-gel *Apium graveolens* pada ketiga konsentrasi menunjukkan variasi dalam beberapa parameter (Tabel 2). Secara organoleptik, sediaan konsentrasi 25% dan 50% memiliki konsistensi cair-kental, sedangkan konsentrasi 100% berbentuk cair. Ketiga formulasi menunjukkan warna kuning kehijauan dan homogenitas yang baik.

**Tabel 2.** Karakteristik Fisik Sediaan Mikroemulsi-gel Seledri (*Apium graveolens*)

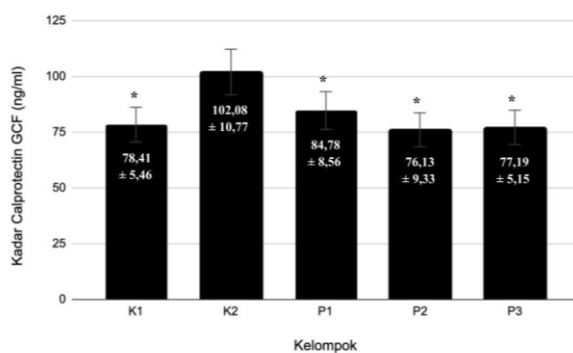
Uji Fisik	Formulasi		
	I (25%)	II (50%)	III (100%)
Organoleptik			
Bentuk	Cair - kental	Cair - kental	Cair
Warna	Kuning kehijauan	Kuning kehijauan	Kuning kehijauan
Homogenitas	homogen	homogen	homogen
pH	5,07	5,04	5,04
Viskositas	2,74	3,54	2,79
Daya lekat (s)	5,6	5,1	2,8
Daya sebar (cm)	12	13,3	11,8

Nilai pH ketiga formulasi berada pada rentang 5,04-5,07, yang sesuai dengan pH fisiologis rongga mulut. Viskositas tertinggi dan

daya sebar terbaik ditemukan pada formulasi 50%. Daya lekat tertinggi ditunjukkan oleh formulasi 25% (5,6 detik), sementara formulasi 100% memiliki daya lekat terendah (2,8 detik).

Hasil pengukuran kadar *calprotectin* GCF menunjukkan perbedaan antar kelompok perlakuan (Gambar 2). Kelompok kontrol negatif (K2) yang diinduksi periodontitis tanpa pemberian perlakuan menunjukkan kadar *calprotectin* GCF tertinggi. Pemberian mikroemulsi-gel seledri pada ketiga kelompok perlakuan (P1, P2, P3) menghasilkan kadar *calprotectin* GCF yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif ( $p < 0,05$ ).

Kelompok perlakuan mikroemulsi-gel seledri konsentrasi 50% (P2) menunjukkan kadar *calprotectin* GCF terendah di antara kelompok perlakuan. Namun analisis statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antar ketiga konsentrasi kelompok perlakuan ( $p > 0,05$ ). Selain itu, kadar *calprotectin* GCF pada ketiga kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol sehat (K1) ( $p > 0,05$ ).



**Gambar 2.** Rerata Kadar Calprotectin GCF (ng/ml) pada berbagai kelompok.

K1: kontrol sehat, K2: kontrol negatif, P1: mikroemulsi-gel seledri 25%; P2: mikroemulsi-gel seledri 50%; P3: mikroemulsi-gel seledri 100%.

\*: berbeda bermakna terhadap K2 ( $p < 0,05$ ).

## PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan model periodontitis kronis pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis*. Pemilihan model ini didasarkan pada peran *P. gingivalis* sebagai bakteri kunci dalam patogenesis periodontitis kronis melalui pelepasan LPS yang mengaktifkan kaskade inflamasi.<sup>3</sup> Manifestasi klinis yang teramati pada tikus model periodontitis berupa gingiva merah, edema, dan resesi gingiva, serta penurunan *alveolar crest* pada pemeriksaan radiologis, mengkonfirmasi keberhasilan induksi periodontitis kronis sesuai dengan kriteria diagnostik.

Pada penelitian ini, kadar *calprotectin* tertinggi ditemukan pada kelompok kontrol negatif yang menunjukkan intensitas inflamasi pada periodontitis kronis. Temuan ini sejalan dengan studi yang melaporkan kadar *calprotectin* GCF lebih tinggi pada pasien periodontitis dan berkorelasi dengan peningkatan kedalaman poket periodontal.<sup>14</sup> Mekanisme ini diinisiasi oleh interaksi LPS bakteri periodontopatogen dengan reseptor CD14 dan TLR-4 yang mengaktifasi *Nuclear Factor-Kappa Beta (NF-κB)*, menginduksi sintesis *calprotectin* oleh neutrofil. *Calprotectin* berperan sebagai protein fase akut yang mencerminkan tingkat keparahan inflamasi periodontal, menjadikannya biomarker yang reliabel untuk monitoring terapi periodontitis.<sup>5,15,16</sup>

Pemberian mikroemulsi-gel seledri pada ketiga konsentrasi (25%, 50%, dan 100%) menunjukkan kadar *calprotectin* GCF yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif. Efek antiinflamasi ini dapat

kandungan flavonoid (khususnya apiin) dan polifenol pada seledri, yang bekerja melalui beberapa jalur molekuler.<sup>11</sup> Flavonoid berperan dalam penghambatan jalur NF- $\kappa$ B, yang menurunkan produksi mediator proinflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6). Penekanan sitokin proinflamasi ini selanjutnya memodulasi aktivitas neutrofil yang berdampak mengurangi sekresi *calprotectin*.<sup>17</sup> Polifenol berperan untuk menekan ekspresi matrix metalloproteinase (MMPs) sehingga menghambat degradasi jaringan ikat periodontal.<sup>18</sup>

Efektivitas antiinflamasi seledri juga didukung oleh studi *in vivo* yang mendemonstrasikan bahwa aplikasi topikal seledri dapat menurunkan jumlah neutrofil dan ekspresi COX-2 pada area inflamasi.<sup>10</sup> Pada penelitian ini, penurunan kadar *calprotectin* GCF hingga mendekati nilai kelompok kontrol sehat mengindikasikan potensi seledri dalam mengembalikan homeostasis jaringan periodontal.

Karakteristik fisik sediaan mikroemulsi-gel berperan penting dalam efektivitas terapeutik terapi periodontal.<sup>19</sup> Hasil pengujian menunjukkan ketiga formulasi memiliki pH yang masih dalam rentang pH fisiologis rongga mulut (5,0-7,0), sehingga aman dan tidak mengiritasi jaringan periodontal.

Sediaan mikroemulsi-gel seledri konsentrasi 50% menunjukkan efek penurunan kadar *calprotectin* GCF yang lebih besar dibandingkan konsentrasi lainnya, meskipun perbedaan ini tidak signifikan secara statistik ( $p>0,05$ ). Formulasi 50% menunjukkan karakteristik fisik yang optimal dengan viskositas moderat, daya sebar yang baik, dan daya lekat

yang memadai. Viskositas moderat memudahkan aplikasi dan retensi. Daya sebar yang baik memungkinkan distribusi obat merata pada area aplikasi, sementara daya lekat yang memadai meningkatkan waktu kontak.<sup>9</sup> Parameter fisik ini berkontribusi pada bioavailabilitas optimal zat aktif di sulkus gingiva.

Pada formulasi 100% dengan viskositas lebih rendah dan daya lekat minimal mungkin terlalu cair sehingga mudah terbilas oleh aliran GCF, sedangkan formulasi 25% dengan daya sebar lebih rendah dapat membatasi penetrasi jaringan.<sup>9</sup>

Hasil penelitian ini menyediakan bukti awal efektivitas mikroemulsi-gel seledri dalam terapi periodontitis kronis. Namun, beberapa aspek masih memerlukan investigasi lebih lanjut. Pertama, diperlukan penelitian tentang stabilitas dan waktu paruh *calprotectin* GCF untuk menentukan interval pemberian obat yang optimal. Kedua, evaluasi parameter klinis dan radiografis jangka panjang diperlukan untuk memvalidasi efektivitas terapi. Ketiga, studi mekanistik lebih mendalam dapat dilakukan untuk mengidentifikasi jalur molekuler spesifik yang dipengaruhi oleh seledri, termasuk analisis ekspresi gen terkait inflamasi dan regenerasi jaringan. Pengembangan sistem penghantaran obat yang lebih *advanced*, seperti nanopartikel atau sistem mukoadhesif,<sup>20</sup> juga dapat dieksplorasi untuk meningkatkan efektivitas sediaan dengan bahan aktif seledri sebagai terapi adjuvan periodontitis kronis.

## SIMPULAN

Mikroemulsi-gel seledri (*Apium graveolens*) efektif menurunkan kadar

*calprotectin* GCF pada tikus model periodontitis kronis. Efektivitas tertinggi ditunjukkan pada konsentrasi 50%, meskipun tidak terdapat perbedaan bermakna antar konsentrasi yang diujikan. Penurunan kadar *calprotectin* GCF mengindikasikan potensi antiinflamasi mikroemulsi-gel seledri dalam sebagai terapi adjuvan periodontitis kronis.

## REFERENSI

1. Kementerian Kesehatan RI. *Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI; 2018.
2. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. *Newman and Carranza's Clinical Periodontology*. Elsevier; 2019.
3. Abdulkareem AA, Al-Taweel FB, Al-Sharqi AJB, Gul SS, Sha A, Chapple ILC. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *J Oral Microbiol*. 2023;15(1):2197779. doi:10.1080/20002297.2023.2197779
4. Nishikawa Y, Kajiura Y, Lew JH, Kido J ichi, Nagata T, Naruishi K. Calprotectin Induces IL-6 and MCP-1 Production via Toll-Like Receptor 4 Signaling in Human Gingival Fibroblasts. *J Cell Physiol*. 2017;232(7):1862-1871. doi:10.1002/jcp.25724
5. Wei L, Liu M, Xiong H. Role of Calprotectin as a Biomarker in Periodontal Disease. *Mediators Inflamm*. 2019;2019(1):3515026. doi:10.1155/2019/3515026
6. George AK, Malaiappan S, Joseph B, Anil S. Calprotectin, S100A8, and S100A9: Potential Biomarkers of Periodontal Inflammation: A Scoping Review. *World J Dent*. 2023;14(6):559-567. doi:10.5005/jp-journals-10015-2244
7. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival Crevicular Fluid as a Source of Biomarkers for Periodontitis. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):53-64. doi:10.1111/prd.12107
8. Yadav R, Kanwar IL, Haider T, Pandey V, Gour V, Soni V. In situ Gel Drug Delivery System for Periodontitis: An Insight Review. *Future J Pharm Sci*. 2020;6(1):33. doi:10.1186/s43094-020-00053-x
9. Sahu G, Sharma H, Gupta A, Kaur C. Advancements in Microemulsion Based Drug Delivery Systems for Better Therapeutic Effects. *Int J Pharm Sci Dev Res*. 2015;1(1):008-015. doi:10.17352/ijpsdr.000003
10. Wulandari D, Fitrianiingsih S, Mulqie L. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Herba Seledri (*Apium graveolens* L.) terhadap Tikus Wistar Jantan. *Pros Farm*. 2016;2(1):59-66.
11. Kooti W, Daraei N. A Review of the Antioxidant Activity of Celery (*Apium graveolens* L.). *J Evid-Based Complement Altern Med*. 2017;22(4):1029-1034. doi:10.1177/2156587217717415
12. Haryani IGAD, Wedagama DM, Hervina H. The Effectiveness of Rinsing with Celery Leafs (*Apium graveolens* L.) Extract 10% and Chlorhexidine Gluconate 0.1% to Accelerate Post-Scaling Gingivitis Healing. *Odonto Dent J*. 2022;9(0):51-56. doi:10.30659/odj.9.0.51-56
13. Rochmawati M, Kusuma MR, Maziyyah F, et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy with Erythrosine Photosensitizer against Immune Response in Chronic Periodontitis Model. *Maj Kedokt Gigi Indones*. 2023;9(2):171-180. doi:10.22146/majkedgiind.77084
14. Gao H, Xu J, He L, Meng H, Hou J. Calprotectin Levels in Gingival Crevicular Fluid and Serum of Patients with Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus Before and After Initial Periodontal Therapy. *J Periodontol Res*. 2021;56(1):121-130. doi:10.1111/jre.12800
15. Johnstone KF, Wei Y, Bittner-Eddy PD, et al. Calprotectin (S100A8/A9) Is an Innate Immune Effector in Experimental Periodontitis. *Infect Immun*. 2021;89(10). doi:10.1128/iai.00122-21
16. Kajiura Y, Lew JH, Ikuta T, et al. Clinical Significance of GCF sIL-6R and Calprotectin to Evaluate the Periodontal Inflammation. *Ann Clin Biochem*. 2017;54(6):664-670. doi:10.1177/0004563216680232
17. Adamczyk J, Chwałowska M, Gębka N, et al. The Role of Flavonoids in the Treatment of Periodontal Diseases – Literature Review. *J Pre-Clin Clin Res*. 2022;16(4):153-156. doi:10.26444/jpccr/156979
18. Jayusman PA, Nasruddin NS, Mahamad Apandi NI, Ibrahim N, Budin SB. Therapeutic Potential of Polyphenol and Nanoparticles Mediated Delivery in Periodontal Inflammation: A Review of Current Trends and Future Perspectives. *Front Pharmacol*. 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.847702
19. Joshi D, Garg T, Goyal AK, Rath G. Advanced Drug Delivery Approaches Against Periodontitis. *Drug Deliv*. 2016;23(2):363-377. doi:10.3109/10717544.2014.935531
20. Basudan AM. Nanoparticle Based Periodontal Drug Delivery – A Review on Current Trends and Future Perspectives. *Saudi Dent J*. 2022;34(8):669-680. doi:10.1016/j.sdentj.2022.09.006