

Terapi Modulasi *Host* dengan Bahan Alami dalam Terapi Periodontal: Kajian Sistematis

Ketherin Ketherin¹, Fathia Agzarine Deandra¹, Rieska Rachmasari¹, Benso Sulijaya²

¹Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

²Departemen Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
Email: bensosulijaya@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Bahan alami banyak diajukan untuk meningkatkan hasil perawatan periodontal dan meminimalisir efek samping dari produk *host modulation therapy* (HMT) sintetis yang telah diketahui memiliki sifat anti inflamasi dan antioksidan. Kajian sistematis ini bertujuan untuk mengevaluasi bahan alami yang dapat digunakan untuk menggantikan produk HMT sintetis pada periodontitis yang disebabkan oleh lipopolisakarida (LPS) bakteri. **Sari Pustaka:** Pencarian literatur diambil dari PubMed dan Wiley menggunakan kata kunci “*host modulation therapy AND probiotic OR herbal OR melatonin AND periodontal regeneration*” dari tahun 2016 hingga 2021. Hasil pencarian diulas menggunakan pedoman PRISMA. **Diskusi:** Studi ini mencakup 217 publikasi untuk dilakukan penyaringan awal, kemudian sebanyak 44 artikel dievaluasi, dan dipilih 25 studi untuk dimasukkan dalam pembahasan. Penggunaan probiotik diketahui dapat membantu meregulasi proses inflamasi melalui regulasi *toll-like receptor 4* (TLR4) dan produksi asam lemak dengan menargetkan *reactive oxygen species* (ROS). *Ayurvedic* menekan laju resorpsi tulang dengan menghambat mediator proinflamasi seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan interleukin. Herbal lainnya, seperti *baicalein* dan *androgapholide* diketahui bersifat anti inflamasi dengan menghambat sitokin dan mediator proinflamasi melalui *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) serta *nuclear factor- κ B* (NF- κ B). Melatonin merupakan bahan alami yang juga menekan MAPK dan NF- κ B. Terapi periodontal tambahan pada grup yang diberikan melatonin menunjukkan adanya perbaikan kedalaman poket dan indeks gingiva. **Kesimpulan:** Hasil penelitian terdahulu menunjukkan adanya potensi menguntungkan pada penggunaan probiotik, herbal, dan melatonin sebagai HMT berbahan alami. Bahan-bahan tersebut bekerja dengan menargetkan berbagai aspek berbeda pada jalur inflamasi periodontitis dengan efek samping yang lebih minimal.

Kata kunci: *host modulation therapy*, probiotik, herbal, melatonin, perawatan periodontal

PENDAHULUAN

Periodontitis merupakan penyakit inflamasi kronis dengan prevalensi tinggi yang melibatkan jaringan periodontal. Penyebab penyakit ini sebelumnya dipercaya hanya disebabkan oleh disbiosis akibat bakteri patogen di rongga mulut. Bakteri-bakteri tersebut memiliki endotoksin, yaitu lipopolisakarida (LPS) pada membran terluar dan dapat memicu respon imun lokal. Inflamasi dan kerusakan jaringan periodontal yang dapat menyebabkan kegoyangan gigi terjadi ketika LPS berinteraksi dengan jaringan gingiva.^{1,2} LPS juga dapat mengaktifasi makrofag untuk mensintesis mediator-mediator pro-inflamasi, seperti *interleukin-1* (IL-1), *tumor necrosis factor* (TNF- α), dan prostaglandin. Mediator tersebut berkontribusi pada beberapa jalur pensinyalan, seperti *nuclear factor-kappa* (NF- κ) dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang dapat menginduksi proses

osteoklastogenesis melalui regulasi ekspresi mediator inflamasi.³

Beberapa penelitian lainnya telah mengkonfirmasi bahwa disbiosis bakteri yang diketahui memainkan peran penting dalam menginsiasi inflamasi tidak cukup untuk menyebabkan perkembangan periodontitis. Kerentanan host diperlukan pada perkembangan periodontitis. Penelitian sebelumnya menunjukkan enzim pada *host*, seperti *matrix metalloproteinases* (MMPs) dan beberapa agen-agen inflamasi (prostaglandin, interleukin, dan sitokin) berperan pada kerusakan jaringan periodontal. Agen inflamasi dan *reactive oxygen species* (ROS) memiliki dua fungsi yang bertolak belakang, yaitu dapat meregulasi kematian dan kelangsungan hidup sel serta dapat merusak jaringan di sekitarnya.⁴

Informasi tersebut menyarankan pendekatan dan strategi baru dalam perawatan penyakit periodontal. *Host modulation therapy (HMT)* merupakan sebuah istilah yang dikembangkan hampir tiga dekade yang lalu sebagai strategi perawatan tambahan yang bertujuan untuk mendukung regenerasi periodontal seperti yang terlihat pada individu sehat. Konsep *HMT* adalah untuk memulihkan keseimbangan mediator pro-inflamasi dan meregulasi proses penyembuhan dengan memodifikasi *host* tersebut. Terdapat tiga kategori agen *HMT* yang dikenal, yaitu anti-proteinase (contohnya tetrasiklin), agen anti-inflamasi, dan *oral bone sparing drugs* (bifosfonat).⁵ Terdapat pula *subantimicrobial-dose doxycycline (SDD)* yang penggunaannya telah disetujui sebagai terapi tambahan dalam perawatan periodontitis. Meskipun demikian, penelitian menunjukkan bahwa obat anti inflamasi non steroid (*NSAID*) dan bifosfonat sebagai *HMT* dapat menimbulkan beberapa kekhawatiran. Penggunaan agen sintetis ini dalam jangka panjang dapat menyebabkan efek yang tidak diinginkan, termasuk *medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)*, efek *rebound* saat obat dihentikan, masalah gastrointestinal, ginjal, dan masalah hemostatik.⁶ Peneliti kini akan mendiskusikan mengenai bahan alami dan potensinya sebagai agen *HMT* jangka panjang yang aman, mengingat efek samping yang minimal dari bahan alami.

METODE PENELITIAN

Protokol penelitian

Penelitian ini dilakukan berdasarkan panduan *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA)* (Gambar 1.), dan akan didaftarkan di PROSPERO.

Pertanyaan Terfokus

Pertanyaan yang mendasari penelitian ini adalah: Pada terapi modulasi *host*, apakah substansi alami seperti probiotik, herbal, dan melatonin dapat digunakan sebagai alternatif dari agen sintetis dalam meregenerasi jaringan periodontal? (P: terapi modulasi *host*; I: substansi alami; C: agen sintetis; O: regenerasi periodontal)?

Strategi Pencarian

Pencarian secara daring dilakukan pada dua basis data digital, yaitu *PubMed* dan *Wiley Online Library*, pada September hingga November 2021. Kata kunci yang digunakan adalah "*host modulation therapy AND probiotic OR herbal OR melatonin AND periodontal regeneration*".

Pencarian studi dibatasi pada studi menggunakan bahasa Inggris dalam kurun waktu 5 tahun terakhir. Seleksi literatur dilakukan oleh tiga penulis (FAD, KK, RR) melalui proses penyaringan dua tahap.

Tahap pertama dilakukan dengan menyaring judul dan abstrak, sedangkan tahap kedua dilakukan setelah membaca artikel secara lengkap.

HASIL

Probiotik

Penyakit *periodontal* merupakan penyakit inflamasi yang dihasilkan oleh adanya interaksi yang terjadi antara bakteri patogen dan *host*. Periapatogen yang umumnya terlibat dalam inflamasi jaringan periodontal adalah *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythus*, dan *Treponema denticola*.⁷ Keberagaman bakteri yang terlibat dapat berjalan beriringan dengan terjadinya peningkatan penggunaan antibiotik dan berujung terhadap resistensi bakteri. Hal ini membuat para peneliti mulai mempelajari penggunaan probiotik sebagai salah satu alternatif dari penggunaan antibiotik. Berdasarkan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), probiotik adalah bakteri yang dapat memberikan banyak manfaat kepada *host* apabila digunakan secara tepat. Dalam bidang kedokteran gigi probiotik telah diolah menjadi beragam sediaan, seperti, cairan, pasta dan bentuk padat.^{7,8} Probiotik dapat mencegah progresivitas penyakit periodontal dengan beberapa cara. *Lactobacilli sp.* dapat bertindak sebagai agen anti-inflamasi dengan menurunkan jumlah sitokin inflamasi pada daerah yang terinfeksi *P. gingivalis*.⁸ Probiotik dapat melekat pada mukosa rongga mulut dengan berkolonisasi dengan sel epitel, dan melindungi jaringan *host* dengan mengganggu kemampuan adhesi bakteri patogen. Probiotik dapat menghasilkan substansi - substansi (bakteriosin, reutrin, dan reutesiklin) yang dapat menekan pertumbuhan bakteri periapatogen.^{7,9} Probiotik dapat menginduksi keasaman dari produksi asam laktat, sehingga dapat membantu pertumbuhan probiotik, dan mencegah pertumbuhan bakteri periodontal.⁸

Probiotik sudah banyak dikembangkan dalam bidang periodontal antara lain *Bifidobacterium spp.*, *Saccharomyces spp.*, dan *Lactobacillus spp.* yang palingan banyak diteliti.¹⁰ *Lactobacillus* memberikan fungsi yang bermanfaat dengan menghasilkan metabolit seperti *10-hidroksi-cis-12-octadecenoic (HYA)* dan *10-oxo-trans-11-asam oktadesenat (KetoC)* melalui proses asam lemak tak jenuh ganda (PUFA). Metabolit yang dihasilkan dipercaya memiliki pengaruh positif terhadap homeostasis periodontal, yaitu sebagai agen antioksidan, anti-inflamasi, dan agen antimikroba.¹¹

Bifidobacteria adalah probiotik strain bakteri yang secara alami terjadi di rongga mulut, serta lumen usus. Sebuah studi terbaru melakukan evaluasi efek *B. lactis* HN019 pada parameter periodontal dan melaporkan imunologi dan sifat antibakteri dengan mengamati

kadar BD-3, *Toll-Like Receptors 4* (TLR4), dan CD4 pada jaringan gingiva. Probiotik ini dapat mengurangi adhesi *P. gingivalis* dan dapat menjadi agen potensial untuk menghambat periodontopatogens.¹²

Studi terdahulu oleh Minić et al. menunjukkan bahwa ada pengurangan yang signifikan dari skor perdarahan saat *probing* (BoP), Indeks Plak (PI), serta kedalaman *probing* (PPD) pada kelompok periodontitis yang menerima terapi *Scaling and Root Planing* (SRP) dikombinasikan dengan 5 hari menerapkan probiotik lokal, dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapat terapi SRP.¹⁰ Selain itu, penelitian sebelumnya melaporkan bahwa kombinasi terapi periodontal non-bedah (NSPT) dikombinasikan dengan probiotik menghasilkan hasil klinis yang lebih baik daripada NSPT dikombinasikan dengan agen plasebo.¹³ Tinjauan sistematis dan meta-analisis oleh Ng et al. menunjukkan hasil yang berkebalikan, bahwa penggunaan probiotik sebagai terapi tambahan tidak secara signifikan mengurangi kedalaman poket yang tersisa setelah terapi. Selain itu, studi meta-analisis oleh Corbella et al. menyimpulkan bahwa pengobatan probiotik sebagai terapi tambahan tampaknya lebih bermanfaat dalam PPD ≥ 7 mm.¹⁵

Penggunaan probiotik memiliki risiko infeksi, seperti bakteremia, fungemia, endokarditis, yang lebih tinggi, sehingga penggunaannya harus dipantau secara ketat untuk pasien yang *immunocompromised*.^{4,16} Oleh karena itu, pasien *immunocompromised* lebih disarankan menggunakan pilihan paraprobiotik.⁹

Herbal

Herbal dan sumber daya alam telah digunakan dalam bidang kesehatan lebih dari 3,000 tahun untuk mengobati berbagai penyakit. Keuntungan terpenting dari sumber ini adalah efek samping yang minimal dan biaya yang lebih rendah dibandingkan material sintetik atau obat-obatan.¹⁷ *Andrographis paniculata* (Burn F.) merupakan salah satu herbal dengan efek samping minimal yang digunakan di negara-negara Asia Selatan untuk penyakit inflamasi. Andrographolide (AG) adalah senyawa fitokimia aktif dalam herbal ini yang banyak ditemukan pada daun dan batang. Andrographolide telah diusulkan sebagai bahan alami yang dapat digunakan pada terapi periodontal sebagai tambahan terapi mekanik dalam mengendalikan inflamasi dan proses resorpsi tulang. Penelitian menunjukkan bahwa terdapat efek penghambatan AG pada NF- κ B dan *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) yang merupakan faktor transkripsi dan jalur pensinyalan yang terlibat dalam produksi mediator inflamasi.¹⁸

Rekomendasi herbal lain dalam terapi penyakit periodontal yaitu Aglycone baicalein, flavonoid bioaktif yang diekstrak dari *Scutellaria baicalensis* Georgi.

Baicalein diketahui memiliki efek anti-inflamasi dan antioksidan yang baik. Baicalein secara efektif dapat menekan inflamasi dengan menekan mediator inflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , *Monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1, metalloproteinase matriks (MMP)-1, dan MMP-2 pada sel ligamen periodontal serta menghambat aktivasi pensinyalan MAPK yang terstimulasi oleh LPS bakteri. Baicalein juga diduga memiliki fungsi sebagai aktivator pensinyalan Wnt, promotor osteogenesis pada sel ligamen periodontal terinflamasi dengan mengaktifkan protein target Wnt (LEF1, Cyclin D, dan β -catenin). Penelitian ini menyimpulkan bahwa baicalein dapat digunakan dalam terapi penyakit periodontal sebagai modulator respon *host*.³

Komponen herbal dapat pula ditemukan pada komposisi pasta gigi yang umum digunakan di Sri Lanka. Sudantha merupakan salah satu contoh merek pasta gigi dengan komposisi resep Ayurvedic dari campuran ekstrak beberapa tanaman. Penggunaan secara klinis telah terbukti dapat meningkatkan kesehatan gingiva dan jaringan periodontal. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa campuran ekstrak herbal ini memiliki efek anti-inflamasi karena adanya kemampuan untuk menghambat ekspresi sitokin pro-inflamasi (IL-8) dan mediator inflamasi lainnya (IL-1 β , TNF- α).¹⁹

Penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memahami rekomendasi penggunaan herbal ini dalam memodulasi respon imun dan inflamasi *host* tanpa mengganggu proses dan pengawasan inflamasi intrinsik *host*.^{18,19}

Melatonin

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) adalah hormon yang telah dikenal untuk perannya dalam ritme sirkadian tubuh manusia. Beberapa manfaat yang dimiliki melatonin yaitu meningkatkan kualitas tidur, antioksidan yang poten, anti-inflamasi, membantu regulasi imun *host*, anti-tumoral, dan memiliki kemampuan neuroprotektif.²⁰ Sebuah penelitian terakhir juga menunjukkan melatonin mampu menghambat kerusakan tulang dan menginisiasi pembentukan tulang baru.²¹ Secara fisiologis, melatonin umumnya dapat ditemukan pada saliva dan *gingival crevicular fluid*, konsentrasinya secara signifikan berkurang pada pasien periodontitis dimana inflamasi dan *oxidative stress* berperan besar pada kerusakan tulang alveolar. Melatonin bekerja sebagai agen antioksidan yang kuat dengan menangkal berbagai radikal bebas dan juga sebagai agen anti-inflamasi dengan menghambat faktor transkripsi nuklear seperti NF- κ B & MAPK. Hal ini memungkinkan digunakannya melatonin sebagai biomarker yang potensial untuk mendeteksi periodontitis dan juga sebagai kunci utama dalam terapi periodontal.^{22,23}

Telah kita ketahui sebelumnya bahwa plak dan bakteri adalah etiologi utama terjadinya periodontitis. Beberapa studi in vitro melaporkan bahwa melatonin memiliki kemampuan antibakterial terutama pada *Prevotella intermedia* dan *Porphyromonas gingivalis* yang adalah bakteri gram-negatif obligat anaerob yang seringkali ditemukan pada infeksi periodontal. Studi ini melaporkan bahwa melatonin menghambat inflamasi yang diinduksi oleh LPS dari *Prevotella intermedia*.²⁴ Tidak hanya itu, melatonin juga dilaporkan menghambat pembentukan biofilm dan menurunkan viabilitas biofilm dari

Porphyromonas gingivalis yang terhubung oleh dosis.²³ Sebuah studi hewan mengonfirmasi kemampuan radioprotektif melatonin pada kondisi post-radiasi dimana terjadi peningkatan *oxidative stress* yang disebabkan oleh ionisasi dan akhirnya menghasilkan kerusakan jaringan. Melatonin menstimulasi pembentukan kolagen tipe I, memodulasi dinamika osteoblas-osteoklast dan mengurangi kerusakan oksidatif pada jaringan periodontal yang sudah terpapar sinar radiasi.²⁵

Penelitian pada manusia telah dilakukan untuk mengevaluasi kemampuan melatonin sebagai terapi lokal penunjang pada periodontitis dan potensinya sebagai salah satu agen modulasi host secara oral. Aplikasi topikal dari melatonin sebesar 1% diberikan sebanyak dua kali sehari selama 20 hari pada pasien periodontitis dengan riwayat diabetes. Pada tahap evaluasi ditemukan perbaikan yang signifikan pada gingival index dan pengukuran *periodontal pocket depth* (PPD) yang mengindikasikan pengaruh baik melatonin terhadap jaringan periodontal.²⁶ Sebuah studi membandingkan respon penyembuhan periodontitis stage III dengan terapi periodontal non-operasi dan pemberian melatonin sebanyak 1mg sekali sehari yang dibandingkan dengan kontrol yang hanya menerima terapi periodontal non-operasi. Hasil membuktikan bahwa kelompok dengan perlakuan melatonin memiliki pengurangan PPD apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol pada periode *follow-up* 6 bulan.²¹

KESIMPULAN

Bahan alami seperti probiotik, herbal, dan melatonin dapat digunakan sebagai alternatif dari HMT sintetis. Setiap substansi natural memiliki mekanisme dan peranan yang berbeda-beda dalam menghentikan progresivitas periodontitis.

REFERENSI

1. AlQranei MS, Chellaiah MA. Osteoclastogenesis in periodontal diseases: Possible mediators and mechanisms. *Journal of Oral Biosciences*. 2020;62(2):123-130. doi:10.1016/j.job.2020.02.002
2. Ketherin K, Sandra F. Osteoclastogenesis in Periodontitis: Signaling Pathway, Synthetic and Natural Inhibitors. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*. 2018;2(1):11. doi:10.21705/mcbs.v2i1.16
3. Ren M, Zhao Y, He Z, et al. Baicalein inhibits inflammatory response and promotes osteogenic activity in periodontal ligament cells challenged with lipopolysaccharides. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2021;21(1). doi:10.1186/s12906-021-03213-5
4. Sulijaya B, Takahashi N, Yamazaki K. Host modulation therapy using anti-inflammatory and antioxidant agents in periodontitis: A review to a clinical translation. *Archives of Oral Biology*. 2019;105:72-80. doi:10.1016/j.archoralbio.2019.07.002
5. Sekar S, Murugan T, Elavarasu S. Host modulation by therapeutic agents. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2012;4(6):256. doi:10.4103/0975-7406.100244
6. Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, Goldoni M, Bostanci N, Belibasakis GN. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020;47(S22):199-238. doi:10.1111/jcpe.13232
7. Srinivasan S, Mahendra J, Kanakamedala A, Namasivayam A. A Review On Probiotics A New Paradigm In Periodontal Health. Vol 24.; 2020. <http://annalsofscb.ro483>
8. Nguyen T, Brody H, Radaic A, Kapila Y. Probiotics for periodontal health—Current molecular findings. *Periodontology* 2000. 2021;87(1):254-267. doi:10.1111/prd.12382
9. Moraes RM, Lescura CM, Milhan NVM, Ribeiro JL, Silva FA, Anbinder AL. Live and heat-killed *Lactobacillus reuteri* reduce alveolar bone loss on induced periodontitis in rats. *Archives of Oral Biology*. 2020;119. doi:10.1016/j.archoralbio.2020.104894
10. Minić I, Pejčić A, Bradić-Vasić M. Effect of the local probiotics in the therapy of periodontitis A randomized prospective study. *International Journal of Dental Hygiene*. Published online 2021. doi:10.1111/idh.12509
11. Sulijaya B, Takahashi N, Yamazaki K. *Lactobacillus*-derived bioactive metabolites for the regulation of periodontal health: Evidences to clinical setting. *Molecules*. 2020;25(9). doi:10.3390/molecules25092088
12. Invernici MM, Furlaneto FAC, Salvador SL, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* HN019 presents antimicrobial potential against periodontopathogens and modulates the immunological response of oral mucosa in periodontitis patients. *PLoS ONE*. 2020;15(9 September 2020). doi:10.1371/journal.pone.0238425

13. Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, Goldoni M, Bostanci N, Belibasakis GN. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020;47(S22). doi:10.1111/jcpe.13232
14. Ng E, Tay JRH, Saffari SE, Lim LP, Chung KM, Ong MMA. Adjunctive probiotics after periodontal debridement versus placebo: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontologica Scandinavica*. Published online 2021. doi:10.1080/00016357.2021.1942193
15. Corbella S, Calciolari E, Alberti A, Donos N, Francetti L. Systematic review and meta-analysis on the adjunctive use of host immune modulators in non-surgical periodontal treatment in healthy and systemically compromised patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-91506-7
16. Balta MG, Papathanasiou E, Blix IJ, van Dyke TE. Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. *Journal of Dental Research*. 2021;100(8):798-809. doi:10.1177/0022034521995157
17. George P. Concerns regarding the safety and toxicity of medicinal plants-An overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011(06):40-44.
18. Ambili R, Janam P, Saneesh Babu PS, et al. An ex vivo evaluation of the efficacy of andrographolide in modulating differential expression of transcription factors and target genes in periodontal cells and its potential role in treating periodontal diseases. *Journal of Ethnopharmacology*. 2017;196:160-167. doi:10.1016/j.jep.2016.12.029
19. Chang AM, Bamashmous S, Darveau RP, Rajapakse S. An Ayurvedic herbal extract inhibits oral epithelial cell IL-8 responses to host and bacterial agonists. *BMC complementary medicine and therapies*. 2020;20(1):62. doi:10.1186/s12906-020-2850-8
20. Zhou W, Zhang X, Zhu CL, He ZY, Liang JP, Song ZC. Melatonin receptor agonists as the “periocutics” agents for periodontal disease through modulation of *Porphyromonas gingivalis* virulence and inflammatory response. *PLoS ONE*. 2016;11(11). doi:10.1371/journal.pone.0166442
21. Tinto M, Sartori M, Pizzi I, Verga A, Longoni S. Melatonin as host modulating agent supporting nonsurgical periodontal therapy in patients affected by untreated severe periodontitis: A preliminary randomized, triple-blind, placebo-controlled study. *Journal of Periodontal Research*. 2020;55(1):61-67. doi:10.1111/jre.12686
22. Radogna F, Diederich M, Ghibelli L. Melatonin: A pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochemical Pharmacology*. 2010;80(12):1844-1852. doi:10.1016/j.bcp.2010.07.041
23. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: A physicochemical examination. *Journal of Pineal Research*. 2011;51(1):1-16. doi:10.1111/j.1600-079X.2011.00916.x
24. Choi EY, Jin JY, Lee JY, Choi J il, Choi IS, Kim SJ. Melatonin inhibits Prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide and interleukin-6 in murine macrophages by suppressing NF- κ B and STAT1 activity. *Journal of Pineal Research*. 2011;50(2):197-206. doi:10.1111/j.1600-079X.2010.00829.x
25. Köse O, Arabaci T, Kizildag A, et al. Melatonin prevents radiation-induced oxidative stress and periodontal tissue breakdown in irradiated rats with experimental periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2017;52(3):438-446. doi:10.1111/jre.12409
26. Montero J, López-Valverde N, Ferrera MJ, López-Valverde A. Changes in crevicular cytokines after application of melatonin in patients with periodontal disease. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2017;9(9):e1081-e1087. doi:10.4317/jced.53934