

**PENGARUH VITAMIN D TERHADAP JUMLAH SEL NEUTROFIL PADA
PENYEMBUHAN LUKA INSISI GINGIVA MENCIT (*Mus Musculus L*)**

SKRIPSI

*Diajukan untuk melengkapi salah satu syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



OLEH:

ZALZABILA M.AMIN

J011201128

**DEPARTEMEN PERIODONSIA
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**PENGARUH VITAMIN D TERHADAP JUMLAH SEL NEUTROFIL PADA
PENYEMBUHAN LUKA INSISI GINGIVA MENCIT (*Mus Musculus L*)**

SKRIPSI

*Diajukan untuk melengkapi salah satu syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

ZALZABILA M.AMIN

J011201128

**DEPARTEMEN PERIODONSIA
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

LEMBAR PENGESAHAN

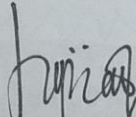
Judul : Pengaruh Vitamin D Terhadap Jumlah Sel Neutrofil Pada
Penyembuhan Luka Insisi Gingiva Mencit (*Mus musculus L.*)
Oleh : Zalzabila M.Amin/J011201128

Telah Diperiksa dan Disahkan

Pada Tanggal 8 November 2023

Oleh:

Pembimbing



drg. Supiaty, M.Kes.

NIP. 19620909 198903 2 003

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D.

NIP. 19810215 200801 1 009

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum di bawah ini:

Nama : Zalzabila M.Amin

NIM : J011201128

Judul : Pengaruh Vitamin D Terhadap Jumlah Sel Neutrofil Pada
Penyembuhan Luka Insisi Gingiva Mencit (*Mus musculus L.*)

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul yang diajukan adalah judul baru dan tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 8 November 2023

Koordinator Perpustakaan FKG Unhas




Amiruddin, S.Sos

NIP. 19661121 199201 1 003

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Zalzabila M.Amin

NIM : J011201128

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul "**Pengaruh Vitamin D Terhadap Jumlah Sel Neutrofil Pada Penyembuhan Luka Insisi Gingiva Mencit (*Mus musculus L.*)**" benar merupakan karya saya. Judul skripsi ini belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi. Jika di dalam skripsi ini terdapat informasi yang berasal dari sumber lain, saya nyatakan telah disebutkan sumbernya di dalam daftar pustaka.

Makassar, 8 November 2023



Zalzabila M.Amin
J011201128

HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Pembimbing:

drg. Supiaty, M.Kes.

Tanda Tangan

()

Judul Skripsi:

Pengaruh Vitamin D Terhadap Jumlah Sel Neutrofil Pada Penyembuhan Luka Insisi
Gingiva Mencit (*Mus musculus L.*).

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul seperti tersebut di atas telah diperiksa dan
disetujui oleh pembimbing untuk dicetak dan/atau diterbitkan.

MOTTO

*“ Allah tidak akan membebani seseorang,
Melainkan sesuai dengan batas kesanggupannya...”*

(Q.S Al-Baqarah 2:286)

“Tidak ada kesulitan jika doa orang tua sudah di langitkan”

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamu`alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala Rahmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga skripsi yang berjudul “**Efek Pemberian Vitamin D Terhadap Neutrofil Pada Luka Insisi Gingiva Mencit (*Mus Musculus L*)**” dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu. Shalawat serta salam penulis haturkan atas junjungan nabi besar Muhammad SAW yang telah membawa kita dari alam gelap gulita menuju ke alam yang terang benderang.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penulisan skripsi ini banyak mengalami kesulitan-kesulitan yang terkadang membuat penulis ingin menyerah, tetapi berkat bantuan, doa dan dukungan baik dalam materil maupun moril serta rencana terbaik yang telah disiapkan **Allah SWT** Maha pemberi kemudahan dan kemampuan sehingga kesulitan-kesulitan yang dialami tersebut dapat terselesaikan dengan baik dan bijak. Oleh karena ini, melalui kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis ingin mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Gigi, drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D,

Telah memberikan kepercayaan kepada penulis untuk menimbah ilmu di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

2. **Dosen Pembimbing, drg. Supiaty, M.Kes,** Telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan arahan, bantuan, serta senantiasa membimbing kami sejak awal penyusunan hingga skripsi ini selesai.
3. **drh. Meyby Eka Putri Lembang dan Ibu Asni,**Terima kasih telah banyak membantu selama proses penelitian dan memberikan banyak pelajaran serta pengalaman langsung mengenai pengendalian mencit, pembuatan preparat, analisis neutrofil menggunakan mikroskop dan lain sebagainya sehingga skripsi ini dapat selesai.
4. **Dosen Penguji, Prof. Dr. drg. Andi Mardiana Adam, M.S. dan Dr. drg. Asdar Gani, M.Kes,** Telah memberikan kritik dan saran kepada penulis mengenai hal-hal yang dapat menyempurnakan penyusunan skripsi ini.
5. **Kedua orangtua, M.Amin dan Hasdiani,** Terima kasih telah mencintai dan menyayangi Zalza sepenuh hati. Doa, dukungan dan nasihat mama dan papa yang terus mengalir tanpa henti menjadi semangat buat Zalza dalam mengerjakan skripsi. Semoga mama dan papa selalu dalam lindungan Allah *Subhanahu wa Ta`ala* dan terus berada di samping zalza, *Aamiin Ya Rabbal Alamin.*
6. **Pabbenteng dan Mahniar,** Terima kasih sudah menjadi orang tua Zalza di rantauan. Doa, nasihat dan dukungan tak pernah putus untuk keberhasilan Zalza.

7. **Saudara kandung, selaku kakak penulis Agung M.Amin.** Terima kasih telah memberikan dukungan baik doa maupun materi, sehingga Zalza bisa menyelesaikan skripsi ini.
8. **Dosen Penasihat Akademik, Prof.Dr.drg. Fajriani, SKG.,M.Si.** Telah memberikan bimbingan, perhatian, nasehat, serta dukungan selama perkuliahan.
9. **Staf Akademik Fakultas Kedokteran Gigi,** Telah membantu dalam berbagai hal, termasuk pembuatan etik penelitian demi kelancaran penelitian penulis.
10. **Muhammad Fadil Fauzan dan Ulfia Ainil Syahrani,** Teman seperbimbingan dalam menyelesaikan proses penyusunan skripsi. Terima kasih atas Kerjasama, kebersamaan, bantuan, serta semangatnya.
11. **Teman-teman dekat, ASPUL,** Terima kasih kepada teman-teman terdekat penulis **Utami Putri Budiawan, Umami Salamah, Alda, Suniyah Azzahra Qurrataayun, Agnes Dea Ugie Wihdatul Izzah, Anggun Dwitia Ramadhani dan Dinda Cindrahati Hamka** atas banyaknya semangat dan dukungan yang mengalir.
12. **Sahabat-sahabat lama penulis,** Terima kasih kepada Regita Cahyani, Nurul Salsabila, Santonius Bawan Mallisa, Hamdi, dan Septian Yuda Pratama atas banyaknya dukungan serta semangat yang selalu mengalir.
13. **Teman Artikulasi 2020,** Telah bersama-sama dalam menuntut ilmu di Faklutas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

14. Seluruh pihak yang berjasa, Terima kasih kepala seluruh pihak yang berjasa dalam kelancaran penyusunan skripsi penulis dan tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Semoga dengan segala doa, dukungan, dan bantuan yang diberikan kepada penulis menjadi amal ibadah dan berkah dari Allah *Subhanahu wa Ta'ala*. Penulis merupakan manusia biasa yang tidak luput dari kesalahan dan kekhilafan sehingga penulis menyadari betul bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat positif membangun skripsi ini. Semoga dengan adanya skripsi ini dapat menambah wawasan pengetahuan dan bermanfaat bagi kita semua.

ABSTRAK

PENGARUH VITAMIN D TERHADAP JUMLAH SEL NEUTROFIL PADA PENYEMBUHAN LUKA INSISI GINGIVA MENCIT (*Mus Musculus L*)

Latar Belakang : Gingivitis merupakan inflamasi yang disebabkan oleh plak yang mengenai jaringan gingiva. Bakteri yang terlibat dalam gingivitis yaitu bakteri spesies *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Treponema*, dan kemungkinan *Bacteroides*, *Capnocytophaga*, dan *Eikenella*. Gingivitis menstimulasi respon inflamasi berupa *Polymorphonuclear Neutrophilic Leukocyte*. Pada awal inflamasi peningkatan jumlah neutrofil akan terjadi sebagai bentuk pertahanan terhadap patogen dan berkurang menandakan inflamasi mereda. Kerentanan gingivitis disebabkan oleh interaksi antara faktor lokal dan sistemik yang meliputi bakteri, nutrisi, hormonal dan lingkungan. Salah satu nutrisi yang berhubungan dengan gingivitis adalah vitamin D yang bertujuan untuk mempercepat penyembuhan penyakit periodontal seperti gingivitis dan periodontitis. **Tujuan:** Untuk mengetahui efektivitas vitamin D sebagai terapi antiinflamasi dengan melihat adanya penurunan neutrofil pada mencit yang telah dilakukan insisi gingiva setelah pemberian vitamin D. **Metode:** Jenis penelitian yang digunakan yaitu penelitian eksperimental laboratorium, dengan metode *post-test only control group design* kemudian analisis data menggunakan Uji *One Way Anova* dan *Least Significant Difference* . **Hasil:** Berdasarkan uji *One Way Anova* perubahan penurunan jumlah neutrofil paling besar terjadi pada kelompok perlakuan hari ke-3 (P3) yaitu mencapai rerata 27,33, dimana sebelumnya pada kelompok perlakuan hari ke-1 (P1) jumlah neutrofil mencapai rerata 50,83. **Simpulan:** Vitamin D memiliki efek mempercepat penyembuhan luka insisi yang dibuat pada bagian labial gingiva rahang atas mencit (*Mus Musculus L*) dengan cara mempersingkat terjadinya fase inflamasi yang ditandai dengan penurunan jumlah sel neutrofil setiap harinya.

Kata kunci : *Vitamin D, Sel neutrofil, Luka insisi, Mencit (Mus musculus L.)*

ABSTRACT

EFFECT OF VITAMIN D ON NEUTROFIL CELL NUMBER ON HEALING OF MENCITT GINGIVA INSERTION WOUNDS (Mus Musculus L)

Background: *Gingivitis is an inflammation caused by plaque that affects the gingival tissue. Bacteria involved in gingivitis are Streptococcus, Fusobacterium, Actinomyces, Veillonella, Treponema, and possibly Bacteroides, Capnocytophaga, and Eikenella species. Gingivitis stimulates an inflammatory response in the form of Polymorphonuclear Neutrophilic Leukocyte. At the beginning of inflammation, an increase in neutrophil count will occur as a form of defense against pathogens and decrease as the inflammation subsides. Gingivitis susceptibility is caused by an interaction between local and systemic factors including bacteria, nutrients, hormonal and environmental. One of the nutrients associated with gingivitis is vitamin D which aims to accelerate the healing of periodontal diseases such as gingivitis and periodontitis.* **Objective:** *To determine the effectiveness of vitamin D as antiinflammatory therapy by looking at the decrease in neutrophils in mice that have been incised gingiva after administering vitamin D.* **Methods:** *The type of research used is laboratory experimental research, with the post-test only control group design method then analyzing the data using the One Way Anova and Least Significant Difference tests.* **Results:** *Based on the One Way Anova test, the biggest change in neutrophil count decrease occurred in the 3rd day treatment group (P3), which reached a mean of 27.33, where previously in the 1st day treatment group (P1) the number of neutrophils reached a mean of 50.83.* **Conclusion:** *Vitamin D has the effect of accelerating the healing of incision wounds made on the labial gingival maxilla of mice (Mus Musculus L) by shortening the occurrence of the inflammatory phase which is characterized by a decrease in the number of neutrophil cells every day.*

Keywords: *Vitamin D, Neutrophil cells, Incision wound, Mice (Mus musculus L.)*

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	viii
ABSTRAK	xii
<i>ABTRACT</i>	xiii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR GRAFIK	xx
DAFTAR DIAGRAM	xxi
BAB I PENDAHULUAN	22
1.1 Latar Belakang	22
1.2 Rumusan Masalah	26
1.3 Tujuan Penelitian	26
1.4 Manfaat Penelitian	27
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	28
2.1 Struktur Dasar Jaringan Periodontal	28
2.1.1 Gingiva	28
2.1.2 Ligamentum Periodontal	31

2.1.3 Sementum	32
2.1.4 Tulang Alveolaris	34
2.2 Penyakit Periodontal	35
2.2.1 Definisi Penyakit Periodontal	35
2.2.2 Klasifikasi Penyakit Periodontal	36
2.2.3 Etiologi Penyakit Periodontal	43
2.2.4 Patomekanisme Penyakit Periodontal	44
2.3 Neutrofil	45
2.4 Vitamin D	47
2.5 Mencit (<i>Mus Musculus L</i>)	49
2.6 Hubungan Vitamin D dan Neutrofil	50
 BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	 52
3.1 Kerangka Teori	52
3.2 Kerangka Konsep	53
3.3 Hipotesis	54
 BAB IV METODE PENELITIAN	 55
4.1 Jenis Penelitian	55
4.2 Desain Penelitian	55
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	55
4.4 Populasi dan Sampel Penelitian	55
4.5 Sampling	56
4.6 Besar Sampel	56
4.7 Kriteria Sampel	57
4.8 Variabel Penelitian	57
4.9 Definisi Penelitian	58
4.10 Kriteria Penelitian	58
4.11 Alat dan Bahan	58

4.12	Prosedur Penelitian	59
4.13	Data dan Jenis Data	69
4.14	Rencana Analisis Data	69
4.15	Alur Penelitian	69
BAB V	HASIL PENELITIAN	70
5.1	Analisis Data	71
BAB VI	PEMBAHASAN	80
BAB VII	PENUTUP	86
7.1	Simpulan	86
7.2	Saran	86
DAFTAR PUSTAKA	87
LAMPIRAN	94

DAFTAR GAMBAR

2.1 Gambaran Struktur Gingiva	30
2.2 Gambaran Struktur Sementum	34
2.3 Gambaran Struktur Tulang Alveolaris	35
2.4 Gambaran Neutrofil Pembesaran 40x	47
2.5 Mencit (<i>Mus Musculus L</i>)	50
4.1 Persiapan Vitamin D	59
4.2 Pemilihan Mencit Sesuai Kriteria	60
4.3 Pengadaptasian Mencit	60
4.4 Pengelompokan Mencit	61
4.5 Proses Anestesi Mencit	62
4.6 Kondisi Mencit Setelah Anestesi	62
4.7 Proses Insisi Mencit	63
4.8 Pengolesan Vitamin D 1000 IU	63
4.9 Kondisi Gingiva Mencit Setelah Pengolesan Vitamin D	64
4.10 Pemberian Analgesik secara subkutan	65
4.11 Proses Pengambilan Darah	65
4.12 Proses Pengeringan Setelah Perendaman Methanol	66
4.13 Proses Perendaman Preparat Menggunakan Giemsa Stain	66
4.14 Proses Pengeringan Preparat Setelah Perendaman Giemsa	67
4.15 Preparat Yang Telah Kering	67

4.16 Proses Perhitungan Jumlah Neutrofil	68
4.17 Gambaran Neutrofil Pada Mikroskop	68

DAFTAR TABEL

5.1 Distribusi Rerata & Standar Deviasi Jumlah Neutrofil	71
5.2 Hasil Uji <i>Shapiro Wilk</i>	73
5.3 Hasil Uji Homogenitas	74
5.4 Hasil Uji <i>One Way Anova</i>	75
5.5 Hasil Uji <i>Post-Hoc Test</i> (LSD)	77

DAFTAR GRAFIK

5.1 Rerata Jumlah Neutrofil	72
-----------------------------------	----

DAFTAR DIAGRAM

5.1 Rerata Jumlah Neutrofil	76
-----------------------------------	----

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan gigi dan mulut merupakan hal yang sangat penting untuk diperhatikan karena dapat mengganggu aktivitas sehari-hari bahkan kesehatan bagian tubuh lainnya. Kesehatan gigi dan mulut adalah titik awal untuk kesehatan fisik secara keseluruhan. Rongga mulut meliputi beberapa komponen didalamnya seperti lidah, gigi, gingiva, ligamentum periodontal dan sementum. Gingiva, ligamentum periodontal, sementum dan tulang alveolar yang ada dalam rongga mulut disebut sebagai jaringan periodontal. Jaringan periodontal ini merupakan jaringan yang mengelilingi gigi sekaligus menjadi penyangga gigi agar tetap berada pada tempatnya.^{1,2}

Berdasarkan data Riset Kesehatan (RISKESDAS) tahun 2018 menunjukkan prevalensi masalah gigi dan mulut nasional sebesar 57,6% dan prevalensi periodontitis sebesar 74,1%, tetapi hanya 10,2% yang menerima perawatan atau pengobatan oleh tenaga medis sementara 89,2% tidak memperoleh perawatan. Provinsi Sulawesi Utara merupakan salah satu provinsi dengan prevalensi sebesar 31,6%. Dimana Penyakit karies dan penyakit periodontal merupakan dua penyakit gigi dan mulut yang menjadi masalah utama bagi kesehatan gigi dan mulut nasional.^{1,3,4}

Penyakit periodontal merupakan salah satu dari dua penyakit mulut utama di dunia. *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa 10-15% populasi dunia menderita periodontitis, dan anak dengan usia muda menderita gingivitis sebanyak 80%. Penyakit periodontal yang paling umum adalah gingivitis dan periodontitis.^{5,6}

Gingivitis merupakan inflamasi yang disebabkan oleh plak yang mengenai jaringan gingiva. Gambaran gingivitis secara klinis adalah margin gingiva berwarna kemerahan, pada jaringan ikat subepitel terjadi pembesaran pembuluh darah, hilangnya keratinisasi pada permukaan gingiva, dan saat dilakukan probing terjadi pendarahan. Penyebab utama gingivitis adalah kolonisasi mikroorganisme yang membentuk plak di tepi gingiva. Bakteri yang terlibat dalam gingivitis yaitu bakteri spesies *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Treponema*, dan kemungkinan *Bacteroides*, *Capnocytophaga*, dan *Eikenella*. Selain itu, gingivitis juga dapat disebabkan oleh trauma karena oklusi. Trauma oklusal ini dapat menyebabkan gingivitis karena tekanan oklusal yang didapatkan oleh jaringan periodontal melebihi batas kapasitas dari *attachment apparatus*.^{7,8}

Gingivitis menstimulasi respon inflamasi berupa *Polymorphonuclear Neutrophilic Leukocyte*. Pada saat terjadi inflamasi, jumlah neutrofil akan meningkat sebagai pertahanan awal yang akan memfagositosis bakteri. Pada awal inflamasi peningkatan jumlah neutrofil akan terjadi sebagai bentuk pertahanan terhadap patogen. Jumlah neutrofil yang berkurang menandakan inflamasi

meredah. Neutrofil mempunyai peran ganda pada penyembuhan gingivitis yaitu memfagositosis patogen dan menghasilkan protease serta substansi mikroorganisme. Protease dan substansi mikroorganisme neutrofil bekerja secara tidak spesifik yang artinya dapat membunuh semua sel, sehingga keberadaan neutrofil yang berkepanjangan juga dapat menghambat penyembuhan inflamasi.^{3,9}

Gingivitis merupakan inflamasi yang sangat mempengaruhi integritas sistem periodontal. Gingivitis dapat merusak jaringan penyangga gigi secara konsisten dan jika tidak dilakukan perawatan yang tepat dapat berlanjut menjadi periodontitis dan mengakibatkan kehilangan gigi. Kerentanan gingivitis disebabkan oleh interaksi antara faktor lokal dan sistemik yang meliputi bakteri, nutrisi, hormonal dan lingkungan. Ada beberapa nutrisi tertentu yang mempengaruhi respon imun dan inflamasi pada jaringan periodontal. Nutrisi merupakan faktor resiko terjadinya penyakit periodontal yang menarik perhatian peneliti. Oleh karena itu, pemberian nutrisi untuk mendukung penyembuhan penyakit periodontal yang aman dan efektif merupakan kebutuhan kesehatan paling utama dan mendesak di Indonesia. Salah satu nutrisi yang berhubungan dengan gingivitis adalah vitamin D. Pemberian mikronutrien ini bertujuan untuk mempercepat penyembuhan penyakit periodontal seperti gingivitis dan periodontitis.^{10,11}

Selama bertahun-tahun, berbagai penelitian tentang keterkaitan neutrofil dengan nutrisi pada penyakit periodontal banyak dilakukan yang disebut dengan istilah teknologi Nutrigenomik. Nutrigenomik memfokuskan pada pengkajian

keterkaitan antara nutrisi dan genom manusia. Salah satu nutrigenomik yang dikembangkan dalam bidang kedokteran gigi adalah pemberian vitamin D. Pengembangan nutrigenomik vitamin D secara signifikan mempercepat penyembuhan dan hasil klinisnya.¹¹

Dalam bidang kedokteran gigi, implementasi nutrigenomik vitamin D menarik perhatian peneliti karena mampu berperan penting dalam menghambat dan mempercepat penyembuhan penyakit periodontal. Vitamin D adalah hormon *secosteroid* dari radiasi ultraviolet pada sel kulit dan makanan yang disintesis melalui reaksi fotokimia. Razzaghi et al (2017) melakukan penelitian yang menyatakan bahwa suplementasi vitamin D efektif untuk penyembuhan luka. Berhandus et al (2019) menyatakan vitamin D memengaruhi beberapa jalur imun seperti neutrofil, dengan efek meningkatkan pertahanan mukosa dan secara bersama meredam inflamasi yang berlebihan. Hervina et al (2021) Vitamin D dapat menurunkan resiko terjadinya gingivitis dan periodontitis karena memiliki efek antiinflamasi, imunomodulator, antiproliferasi, dan apoptosis sel.^{3,11,12,13}

Mengingat masalah yang ditimbulkan jaringan periodontal yang tidak dirawat dan temuan nutrigenomik vitamin D yang efektif dan aman untuk mempercepat penyembuhan penyakit periodontal, maka peneliti tertarik untuk mengkaji lebih dalam mengenai pengaruh Vitamin D terhadap penyembuhan gingivitis dengan melihat perubahan jumlah neutrofil.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, maka peneliti mengambil rumusan permasalahan yaitu:

1. Apakah Vitamin D dapat digunakan sebagai terapi inflamasi pada penderita gingivitis?
2. Bagaimana pengaruh Vitamin D terhadap efektifitas neutrofil dalam terapi inflamasi pada penderita gingivitis?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk melihat efektivitas Vitamin D sebagai terapi antiinflamasi pada penderita gingivitis.

2. Tujuan Khusus

Untuk melihat adanya penurunan neutrofil pada mencit yang telah dilakukan insisi gingiva setelah pemberian Vitamin D.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memberikan beberapa manfaat, baik manfaat secara praktis maupun manfaat secara teoritis.

1. Manfaat Praktis

Dengan adanya penelitian ini maka diharapkan dapat memberikan informasi serta menambah wawasan dan pengetahuan terkait efektivitas Vitamin D terhadap penyakit gingivitis.

2. Manfaat Teoritis

Selain manfaat praktis yang telah dikemukakan, penelitian ini juga memberikan manfaat teoritis yaitu untuk memberikan landasan atau dasar serta perbandingan bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian sejenis dalam rangka mengetahui lebih lanjut mengenai hubungan vitamin D dan neutrofil terhadap gingivitis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Struktur Dasar Jaringan Periodontal

Jaringan periodontal adalah jaringan pendukung yang mengelilingi gigi.⁴ Jaringan pendukung gigi termasuk gingiva, ligamentum periodontal, sementum, dan tulang alveolar. Jaringan periodontal berfungsi sebagai penyangga gigi sehingga dapat menahan gigi tetap berada pada tempatnya.¹⁴ Pendukung utama gigi yaitu ligamentum periodontal, yang menghubungkan sementum dan tulang alveolar.¹⁵

Secara klinis, jaringan periodontal dikatakan sehat jika tidak ada kehilangan perlekatan dan secara radiograf terlihat jarak tepi puncak tulang alveolar dengan *cemento enamel junction* (CEJ) yaitu 2-3mm. Referensi lain juga menyebutkan bahwa jarak puncak alveolar di bawah CEJ kira-kira 1-1,5mm. Gingiva sebagai komponen dari jaringan periodontal tidak dapat terlihat secara radiograf karena termasuk jaringan lunak, sedangkan ligamentum periodontal, sementum dan tulang alveolar dapat terlihat secara radiograf periapikal karena termasuk jaringan keras.⁶

2.1.1 Gingiva

Gingiva merupakan bagian dari mukosa oral yang menutupi prosesus alveolaris dan akar gigi pada tingkat koronal dari *cementoenamel junction* seperti kerah baju.¹⁶ Gingiva yang normal berwarna merah muda (*salmon coral*) dan terdapat

akumulasi pigmentasi melanin. Permukaan gingiva tampak seperti kulit jeruk yang disebut stippling.¹⁷ Gingiva berdasarkan fungsinya diklasifikasikan menjadi 2 yaitu:

- a. *Gingival Epithelium*, yaitu memberikan perlindungan dari benda asing, mengkoordinasikan perlindungan host, dan memastikan pembersihan yang efektif dari bakteri yang menyerang.
- b. *Gingival Connective Tissue*, yaitu pergantian sel dan matriks kolagen memastikan perbaikan yang baik dan berpotensi regenerative, suplai darah dan saraf yang melimpah menjamin kesehatan, penyembuhan setelah operasi.¹⁸

Secara anatomi, gingiva dibagi menjadi 4 bagian yaitu:

- a. *Marginal Gingiva/Free Gingiva* adalah bagian gingiva yang membentuk batas tidak terikat dan mengelilingi area servikal gigi.¹⁸ Marginal gingiva biasanya memiliki lebar sekitar 1mm dan membentuk dinding jaringan lunak dari sulkus gingiva.¹⁹
- b. *Sulcus Gingiva* adalah celah dangkal atau ruang disekitar gigi yang dibatasi oleh permukaan gigi disatu sisi dan epitel yang melapisi *marginal gingiva* di sisi lain. *Sulcus gingiva* berbentuk V dan hampir tidak memungkinkan masuknya probe periodontal. Kedalaman normal adalah 1,3 mm. Pada keadaan yang sangat

ideal kedalamannya adalah 0 mm atau mendekati 0 mm. *Gingival crevicular fluid* (GCF) ditemukan dalam *sulcus gingiva*.¹⁹

- c *Interdental Gingiva* adalah bagian dari gingiva yang terletak diantara dua gigi yang berdekatan. Berbentuk seperti piramida, namun tidak terlihat ketika terdapat diastema. Di bawah papilla fasial dan lingual terdapat lembah seperti cekungan yang dikenal dengan *col*.¹⁹
- d *Attached Gingiva* adalah bagian dari gingiva yang tidak dapat digerakkan, melekat erat pada periosteum yang mendasari tulaang alveolar dan sementum. Maksimum didaerah insisal 3,5-4,5 mm (maxilla) dan 3,3-3,9 mm (mandibula) dan minimum didaerah posterior 1,9 mm (maxilla) dan 1,8 mm (mandibula).^{17,19}



Gambar 2.1 Gambaran Struktur Gingiva²⁰

Sumber: Gehrig JS, Shin DE, Willmann DE. Foundations of Periodontics for the Dental Hygienist. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018. P. 6.

2.1.2 Ligamentum Periodontal

Ligamentum periodontal adalah struktur jaringan ikat lunak yang mengelilingi akar dan menghubungkannya dengan tulang alveolar. Ruang ligamentum periodontal berbentuk seperti jam pasir yaitu menyempit dibagian tengah akar. Lebar rata-rata ligamentum periodontal adalah 0,15-0,38 mm. Secara radiograf ruang ligamentum periodontal akan berkurang pada gigi yang tidak berfungsi dan tidak erupsi, kemudian bertambah pada gigi yang mempunyai tekanan oklusal yang berat.¹⁷ Ligamentum periodontal merupakan jaringan ikat yang sangat vaskular dan mengandung banyak serat, yang sebagian besar merupakan serat kolagen untuk menahan berbagai tekanan fisik pada gigi. Serat kolagen terutama tipe 1 disebut sebagai serat utama ligamentum periodontal. Fungsi ligamentum periodontal terdiri atas 5 yaitu:¹⁸

- a. Fungsi sensorik yaitu saraf fibers mengikuti pembuluh darah pada ligamentum periodontal dan berakhir pada beberapa reseptor seperti *free nerve endings* membawa sensasi nyeri, *Ruffini-like receptors* berakhir di daerah apikal, *Meissner`s corpuscles* ditemukan didaerah tengah akar, dan *Spindle-like nerve endings* terletak diapikal mengirimkan sensasi tekanan dan getaran.
- b. Fungsi pendukung yaitu menyediakan “selubung” jaringan lunak disekitar gigi, mentransmisikan tekanan oklusal ke tulang, sebagai perlekatan gigi ke tulang, dan resistensi terhadap dampak kekuatan oklusal.

- c. Fungsi nutrisi yaitu pembuluh darah mensuplai nutrisi ke sementum, tulang alveolar, dan gingiva dari ruang ligamentum periodontal. Drainase limfatik juga ada pada ligamentum periodontal.
- d. Fungsi formatif yaitu merespon Gerakan gigi, beradaptasi dengan tekanan eksternal pada periodonsium, dan untuk memperbaiki jaringan. Ligamentum periodontal mengandung beberapa sel kusus yaitu *fibroblast*, *cementoblast*, *osteoblast*, dan *osteoclast*.
- e. Fungsi remodeling yaitu penggantian sel dan serat lama yang terjadi pada ruang ligamentum periodontal secara terus-menerus sepanjang hidup, dengan bantuan *fibroblast* dan *mesenchymal cells* yang berdiferensiasi menjadi *osteoblast* dan *sementoblast* bila diperlukan.

2.1.3 Sementum

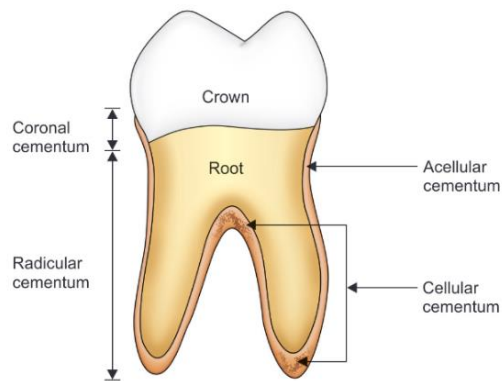
Sementum adalah jaringan mesenkim avascular yang terkalsifikasi membentuk penutup luar akar anatomis. Sementum berfungsi memberikan perlekatan pada serat kolagen ligamentum periodontal ke permukaan akar, sebagai penutup permukaan akar, seal untuk tubulus dentin yang terbuka sehingga mencegah sensitivitas dentin, membantu menjaga gigi dalam oklusi fungsional, dan berkontribusi pada proses perbaikan setelah kerusakan permukaan akar.¹¹Sementum terdiri dari bahan anorganik 46% dan bahan organik. Matriks organik terdiri dari 90% kolagen tipe I, 5% kolagen tipe III, dan protein nonkolagen seperti protein email, dan molekul adhesi. Struktur sementum terdiri dari matrix

(nonkolagen protein) dan sel (*cementoblast*, *cementocyt*, *cementoid* dan *cementoclast*).¹⁷

- a. *Cementoblast*, mensintesis kolagen dan polisakarida protein, yang merupakan matrix organik sementum.
- b. *Cementocytes*, yaitu sel-sel yang tergabung dalam sementum seluler.
- c. *Cementoclasts*, yaitu sel raksasa berinti yang bertanggung jawab atas resorpsi akar ekstensif.
- d. *Cementoid*, yaitu matrix sementum yang tidak terkalsifikasi.

Karakteristik sementum terdiri atas 2 yaitu:¹⁷

- a. Karakter fisik: Sementum berwarna kuning muda, kurang berkilau. Sementum lebih keras dari email dan dentin bahkan lebih ringan dari dentin.
- b. Karakteristik kimia: Sementum dari gigi permanen terbentuk dari 45-50% bahan anorganik dan 50-55% bahan organik dan air. Bahan anorganik terdiri kalsium dan fosfat dalam bentuk hidroksiapatit. Memiliki fluoride tertinggi dari semua jaringan mineral.



Gambar 2.2 Gambaran Struktur Sementum¹⁷

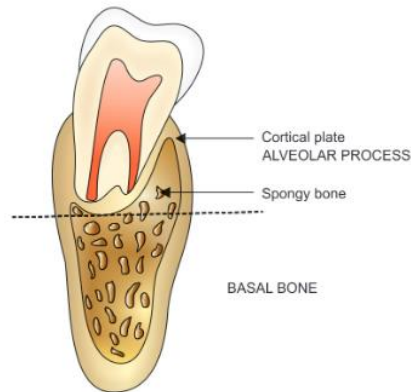
Sumber: Bathla S. Textbook of Periodontics. New Delhi: Jaypee; 2017. P. 29.

2.1.4 Tulang Alveolaris

Tulang alveolaris adalah jaringan ikat khusus yang terdiri dari matrix organik termineralisasi. Tulang alveolar merupakan bagian dari maxilla dan mandibula yang membentuk dan menopang soket gigi. Tulang alveolar, sementum dan ligamentum periodontal merupakan alat perlekatan gigi. Fungsi utamanya adalah untuk mendistribusikan dan mereabsorpsi kembali tekanan pengunyahan dan kontak gigi lainnya. Komposisi tulang alveolaris terdiri dari komponen ekstraselular dan komponen selular. Komponen ekstraselular yaitu inorganik 67% dan organik 33% (kolagen 28% dan nonkolagen 5%). Komponen selular yaitu *osteoblast*, *osteocyte*, dan *osteoclast*. Fungsi tulang alveolaris terdiri dari:

- a. *Protection* yaitu tulang alveolaris membentuk soket gigi dan memberikan perlindungan yang baik pada tekanan yang didapatkan oleh gigi.
- b. *Attachment* yaitu menyediakan area permukaan yang baik untuk serat utama ligamentum periodontal.

- c. *Support* yaitu bertindak sebagai penopang yang baik untuk akar gigi.
- d. *Shock absorber* yaitu mentransmisikan tekanan ke jaringan bawahnya, melindungi gigi dari stree dan tegangan.



Gambar 2.3 Gambaran Struktur Tulang Alveolaris¹⁷

Sumber: Bathla S. Textbook of Periodontics. New Delhi: Jaypee; 2017. P. 34.

2.2 Penyakit Periodontal

2.2.1 Definisi Penyakit Periodontal

Penyakit periodontal merupakan infeksi yang menyerang jaringan pendukung gigi yang ditandai dengan hilangnya struktur kolagen pada daerah penyangga gigi, sebagai respon dari kolonisasi bakteri pada jaringan periodontal. Penyakit periodontal terjadi karena kumpulan berbagai keadaan inflamatorik yang disebabkan oleh bakteri (umumnya anaerob gram-negatif) yang dapat diidentifikasi dari ukuran akumulasi plak dan lamanya plak tersebut terakumulasi.^{21,22,23} Secara umum penyakit periodontal dikategorikan menjadi dua, yaitu gingivitis dan periodontitis.²⁴ Adapun menurut *American Academy of Periodontology* (AAP)

tahun 1999 penyakit periodontal diklasifikasikan menjadi beberapa kategori yaitu, gingivitis (diinduksi oleh plak dan non-plak), periodontitis kronis, periodontitis agresif, periodontitis sebagai manifestasi penyakit sistemik, penyakit periodontal nekrotik, abses periodonsium, periodontitis yang berkaitan dengan lesi endodontik, dan kelainan dan kondisi perkembangan atau dapatan.²⁵

Kerusakan dan penyembuhan jaringan periodontal sejalan dengan kebutuhan nutrisi. Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa penyakit periodontal berkembang lebih cepat ketika kekurangan gizi dan mempercepat penyembuhan karena dapat mempertahankan respon imun ketika gizi yang dikonsumsi cukup. Nutrisi yang diperlukan diklasifikasikan menjadi 6 kelas utama yaitu karbohidrat, lemak, mineral, protein, vitamin dan air. Vitamin termasuk dalam mikronutrien yang juga sangat diperlukan oleh tubuh walaupun dalam jumlah kecil. Vitamin sangat penting untuk kesehatan yang optimal, pertumbuhan yang tepat dan metabolisme. Salah satu mikronutrien yang berkaitan dengan penyakit periodontal adalah vitamin D. Vitamin D berperan penting dalam pembentukan sel-sel imun tubuh termasuk neutrofil, sehingga mampu mempercepat penyembuhan jaringan periodontal.²¹

2.2.2 Klasifikasi Penyakit Periodontal

Secara umum penyakit periodontal yang paling sering ditemukan adalah gingivitis dan periodontitis.

a. Gingivitis

Gingivitis adalah penyakit inflamasi yang reversible dari papilla interdental dan margin gingiva, yang disebabkan oleh induksi plak dengan tanda klinis gingiva berwarna merah, bengkak, dan mudah berdarah tanpa adanya kerusakan tulang alveolar.²⁶

b. Periodontitis

Periodontitis merupakan inflamasi jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh kolonisasi mikroorganisme terutama bakteri gram negatif. Periodontitis merupakan lanjutan dari gingivitis yang tidak dilakukan perawatan. Gambaran klinis periodontitis adalah pembentukan poket, *loss of attachment*, hilangnya perlekatan tulang dan kolagen, dan resesi gingiva.^{26,27}

Klasifikasi penyakit periodontal menurut *American Academy of Periodontology* (AAP) yaitu:²⁸

a. Penyakit Gingiva

1. *Dental Plaque*

Terjadi pada jaringan periodontal namun tidak menyebabkan *attachment loss* ataupun mengalami *attachment loss* tapi kondisinya stabil dan tidak berkembang.

- a) Gingivitis hanya berhubungan dengan *Dental plaque*
- b) Penyakit gingiva modifikasi dari faktor sistemik
- c) Penyakit gingiva modifikasi dari medikasi

d) Penyakit gingiva modifikasi dari malnutrisi

2. *Non-Plaque*

a) Penyakit gingiva dari bakteri

1) *Neisseria gonorrhoeae*

2) *Treponema pallidum*

3) *Streptococcus sp*

b) Penyakit gingiva dari virus

1) Infeksi *herpesvirus*

– *Primary herpetic gingivostomatitis*

– *Recurrent oral herpes*

– *Varicella zoster*

2) Lainnya

c) Penyakit gingiva dari fungi

1) *Candida sp*

2) *Linear gingival erythema*

3) *Histoplasmosis*

d) Lesi gingiva dari genetik

1) *Hereditary gingival fibromatosis*

2) Lainnya

e) Manifestasi gingiva dari kondisi sistemik

1) *Mucocutaneous lesions*

- *Lichen planus*
- *Pemphigoid*
- *Pemphigus vulgaris*
- *Erythema multiforme*
- *Lupus erythematosus*
- *Drug*

2) Reaksi alergi

- Bahan restorasi
- Reaksi pasta gigi, obat kumur dan makanan

f) Traumatik lesi

- 1) *Chemical injury*
- 2) *Physical injury*
- 3) *Thermal injury*

g) Reaksi benda asing

h) Penyebab lain yang tidak spesifik

b. Periodontitis Kronis

Karakteristik umum penderita periodontitis kronis adalah:

1. Prevalensi pada dewasa tetapi dapat terjadi pada anak-anak
2. Destruksi terjadi secara konsisten terhadap faktor lokal
3. Sering ditemukan kalkulus subgingiva

4. Durasi perkembangan penyakit lambat-sedang, namun pada beberapa kasus dapat berjalan cepat.

Periodontitis kronis dapat diklasifikasi menjadi lokal dan general serta ringan, sedang, dan berat:

1. Lokal : <30% gigi yang terlibat
2. General : >30% gigi yang terlibat
3. Ringan : 1-2 mm *attachment loss*
4. Sedang : 3-4 mm *attachment loss*
5. Berat : >5 mm *attachment loss*

c. Periodontitis Agresif

Karakteristik umum penderita periodontitis agresif adalah:

1. Pasien sehat secara klinis
2. *Attachment loss* dan destruksi tulang dengan cepat
3. Terdapat faktor genetik

Karakteristik penderita periodontitis agresif namun tidak universal:

1. Disebabkan oleh *actinobacillus actinomycetemcomitans*
2. Abnormalitas fungsi fagosit
3. Hiperresponsif makrofag menyebabkan peningkatan prostaglandin E₂ (PE₂) dan interleukin-1 β (IL-1 β)
4. Dalam beberapa kasus perkembangan penyakit berhenti sendiri.

Periodontitis agresif diklasifikasikan menjadi:

1. Lokal

- a) *Circumpubertal onset*
- b) Lokalisasi pada molar pertama dan insisivus disertai *attachment loss* proksimal setidaknya 2 gigi permanen, salah satunya adalah molar pertama.
- c) Respon antibody kuat

2. General

- a) Prevalensi usia penderita dibawah 30 tahun (mungkin lebih tua)
- b) *Attachment loss* proksimal setidaknya 3 gigi lain selain molar pertama dan insisivus
- c) Respon antibody buruk

d. Periodontitis sebagai Manifestasi Penyakit Sistemik

1. Kelainan hematologi

- a) *Neutropenia*
- b) *Leukemia*

2. Kelainan genetik

- a) *Syndrome down*
- b) *Syndrome cohen*
- c) *Syndrome histiocytosis*
- d) *Syndrome leukocyte adhesion deficiency*

e) *Hypophosphatasia*

e. *Necrotizing Periodontal Diseases*

1. *Necrotizing ulcerative gingivitis*

Karakteristik utama NUG adalah disebabkan oleh bakteri, lesi nekrotik, dan faktor predisposisinya adalah stress, merokok, dan imunosupresi.

2. *Necrotizing ulcerative periodontitis*

Perbedaan NUP dan NUG hanya terdapat pada *clinical attachment loss* dan resorpsi tulang alveolar, karakteristik lainnya sama.

f. Abses Periodonsium

Abses periodonsium adalah infeksi purulen lokal pada jaringan periodontal dan dapat diklasifikasikan menjadi:

1. Abses gingiva
2. Abses periodontal
3. Abses perikoronar

g. Periodontitis yang berkaitan dengan lesi endodontik

1. Lesi endodontik-periodontal
2. Lesi periodontal-endodontik
3. Lesi kombinasi

h. Kelainan dan Kondisi Perkembangan atau dapatan

1. Kondisi lokal gigi yang berhubungan dengan predisposisi penyakit gingiva atau periodontal yang diinduksi plak, seperti faktor anatomi gigi, aplikasi restorasi, dan fraktur akar

2. Deformitas mukogingiva dan kondisi sekitar gigi seperti resesi gingiva dan tinggi vestibular yang mengalami penurunan
3. Deformitas mukogingiva dan kondisi edentulous seperti tinggi vestibular menurun dan warna abnormal
4. Trauma oklusal seperti trauma oklusal primer dan sekunder

2.2.3 Etiologi Penyakit Periodontal

Etiologi penyakit periodontal dibedakan menjadi faktor lokal, dan faktor predisposisi. Faktor lokal merupakan etiologi utama terjadinya penyakit periodontal yaitu mikroorganisme. Bakteri aerob dan anaerob merupakan bakteri yang paling banyak ditemukan pada poket periodontal. Bakteri gram positif *streptococci sp* dan *actinomyces sp* merupakan bakteri yang paling banyak menyebabkan gingivitis, kemudian berlanjut menjadi periodontitis oleh bakteri anaerob gram negatif seperti *porphyromonas gingivalis*, *aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *prevotella intermedia*, *fusobacterium nucleatum*, *eikenella corrodens*, *treponema denticola*, *campylobacter rectus*, *capnocytophaga*, dan *tannerella forsythia*.²⁷

Faktor predisposisi adalah faktor pendukung atau faktor yang memudahkan terjadinya penyakit periodontal. Faktor predisposisi yaitu nutrisi, hormonal, kesalahan restorasi, merokok, komplikasi penggunaan ortodontik, dan penyakit sistemik.^{29,30,31}

2.2.4 Patomekanisme Penyakit Periodontal

Penyakit periodontal diawali dengan terjadinya gingivitis. Gingivitis dimulai dengan bakteri menginvasi area margin gingiva, kemudian bakteri gram negatif melepaskan endotoksin dan menghancurkan substansi interseluler epitel sehingga membentuk ulser atau ulkus. Permeabilitas pembuluh darah meningkat sehingga gingiva berwarna merah, terjadi pendarahan, edema, dan adanya eksudat. Gingivitis terdiri dari 4 tahap perkembangan yaitu:^{27,17}

- a. *Initial lesion*: Terjadi 2-4 hari, terdapat *polymorphonuclear leukocytes* seperti neutrofil pada area inflamasi, dan terjadi eksudasi cairan dari sulkus gingiva.
- b. *Early lesion*: Terjadi 4-7 hari, terbentuk *rete pegs* pada epitel junctional, adanya limfosit terutama limfosit T, hilangnya kolagen, erythematous, dan terjadi pendarahan saat probing, serta lesi awal sudah muncul yang menandakan gingivitis dini.
- c. *Established lesion*: Terjadi 14-21 hari, lesi yang terbentuk terus berkembang. Hal ini ditandai dengan dominasi sel plasma dan limfosit B, dan sudah terdapat rona biru disekitar gingiva yang memerah.
- d. *Advanced lesion*: Ditandai dengan perluasan lesi ke tulang alveolar, dikenal sebagai fase kerusakan periodontal, plak terakumulasi secara signifikan, gingiva mengalami pendarahan dan kehilangan perlekatan.

Periodontitis merupakan tahap lanjutan dari gingivitis yang tidak dilakukan perawatan. Pada tahap ini, bakteri yang dilibatkan sudah dalam jumlah besar

meresorpsi puncak tulang alveolar dan terjadi kehilangan kolagen. Hilangnya kolagen menyebabkan epitelium penyatu pada bagian korona terlepas dari akar gigi. Neutrofil memperbanyak jumlahnya dan menginvasi epitelium penyatu. Sulkus akan terus meluas ke apikal dan berubah menjadi poket periodontal.³²

2.3 Neutrofil

Neutrofil merupakan salah satu jenis leukosit dalam jumlah besar dan berperan penting terhadap reaksi inflamasi pada tubuh. *Soldiers of the body* adalah istilah untuk neutrofil karena berperan sebagai antigen atau sel imun paling awal yang dikerahkan ke tempat inflamasi dan berkembang dalam tubuh. Neutrofil akan menghasilkan enzim proteolitik sebagai respon imun untuk membunuh bakteri dan mencerna partikel asing. Sebelum bermigrasi ke jaringan, neutrofil telah dulu berada dalam sirkulasi selama 7-10 jam dan hidup selama beberapa hari.^{33,34}

Neutrofil termasuk leukosit polimorfonuklear matur yang memiliki kemampuan fagositosis dan daya lekat dengan kompleks imun. Jumlah neutrofil merupakan penanda bahwa inflamasi sedang aktif dan berkelanjutan. Dalam darah, neutrofil memiliki jumlah terbanyak yaitu 4.000-10.000 mm³. Sebagai sistem pertahanan tubuh, neutrofil akan meningkat saat terjadi infeksi atau inflamasi. Cara kerja neutrofil dimulai dari 24 jam pertama, yaitu neutrofil akan bermigrasi ke daerah yang mengalami infeksi, inflamasi, ataupun kerusakan jaringan untuk mencerna debris atau partikel asing dan membunuh bakteri yang menginvasi area

luka. Neutrofil dalam berimigrasi ke area luka melalui pembuluh darah dengan bantuan kemokin, sitokin dan mediator lipid.^{35,36}

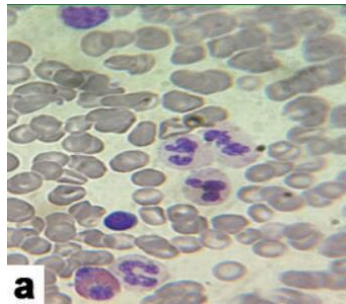
Mekanisme neutrofil dalam menginvasi bakteri dan partikel asing melalui 3 cara yaitu fagositosis, degranulasi dan melepaskan nuclear dalam bentuk *Nutrophil Extracellular Traps* (NETs). Neutrofil dapat membunuh patogen dengan berbagai cara, baik intramaupun ekstraseluler. Ketika neutrofil bertemu dengan mikroorganisme, maka akan menginvasi mikroorganisme tersebut dengan cara fagositosis. Setelah dienkapsulasi oleh fagosom, neutrofil akan menginvasi patogen menggunakan mekanisme yang ada pada oksigenasi NADPH (oksigen reaktif) atau protein antibakteri (*cathepsins*, *defensins*, *lactoferrin* dan *lysozyme*). Protein antibakteri ini dilepaskan oleh granula neutrofil baik kedalam fagosom atau ke lingkungan ekstraseluler, sehingga masing-masing berperan untuk menginvasi patogen intra maupun ekstraseluler. Neutrofil yang sangat aktif dapat menginvasi mikroorganisme ekstraseluler dengan melepaskan neutrofil ekstraseluler (NET). NETs mencegah penyebaran patogen dengan cara menginvasi patogen tersebut.^{37,38}

Neutrofil dapat diidentifikasi dalam apusan darah yang dilihat melalui mikroskop dengan ciri:³⁹

- Granula berwarna ungu atau merah muda yang tidak terlalu jelas/samar
- Neutrofil dapat dibedakan menjadi dua yaitu neutrofil dengan bentuk menyerupai tapal kuda disebut neutrofil batang, kemudian dalam proses

pematangan, bentuknya sedikit demi sedikit bersegmen dan disebut dengan neutrofil segmen.

- Sel neutrofil mempunyai sitoplasma luas yang berwarna pink pucat dan granula halus berwarna ungu.
- Neutrofil segmen (neutrofil polimorfonuklear) mempunyai granula sitoplasma yang pucat (tipis), dengan 2-5 segmen yang dihubungkan dengan benang kromatin.



Gambar 2.4 Gambaran Neutrofil Pembesaran 40x³⁹

Sumber: Manmadhan AA, Krishnan AM, Arun M. A Comparison Between Conventional Leishman Stain and A Modified Blood Stain for the Evaluation of Haematologic Elements. 2020;9(4): 16.

2.4 Vitamin D

Vitamin D merupakan prohormon dengan jenis sterol dan mudah larut dalam lemak namun tidak larut dalam air. Vitamin D dibagi menjadi 2 jenis yaitu vitamin D2 (ergokalsiferol) dan vitamin D3 (kholekalsiferol). Kedua vitamin ini strukturnya berbeda tapi fungsinya identik. Vitamin D2 ditemukan dalam steroid tanaman, sedangkan vitamin D3 pada hewan.⁴⁰ Beberapa makanan penghasil vitamin D adalah jamur, sereal, kuning telur, produk kedelai, ikan berlemak dan yoghurt.⁴¹ Selain makanan, vitamin D juga merupakan hormon *secosteroid* yang

berasal dari radiasi sinar ultraviolet pada sel kulit yang disintesis melalui reaksi fotokimia.³

Kebutuhan vitamin D yang cukup bagi tubuh memiliki beberapa efek yang dapat menurunkan resiko gingivitis seperti efek imunomodulator, antiinflamasi, antiproliferasi, dan apoptosis sel. Mengonsumsi vitamin D dengan dosis 500-2000 IU per hari dinyatakan efektif dan aman untuk perawatan gingivitis.³ Jika kadar vitamin D dalam plasma darah kurang dari 400 IU per hari disebut vitamin D hipovitaminosis, sedangkan dosis yang telah mencapai 40.000 IU per harinya disebut dengan vitamin D hipervitaminosis. Kebutuhan vitamin D dapat dilihat dari segi usia, untuk dewasa usia <50 tahun memerlukan sekitar 400-800 IU per hari, sedangkan pada usia >50 tahun kebutuhan vitamin D mencapai 800-1000 IU per hari.¹⁰ Vitamin D mempengaruhi patogenesis penyakit periodontal melalui imunomodulasi, meningkatkan *Bone Mineral Density* (BMD), mengurangi resorpsi tulang, dan berperan dalam melawan agent etiologi penyakit periodontal.⁴² Vitamin D dapat mengurangi kerentanan gingivitis karena mengandung anti-inflamasi.⁴³

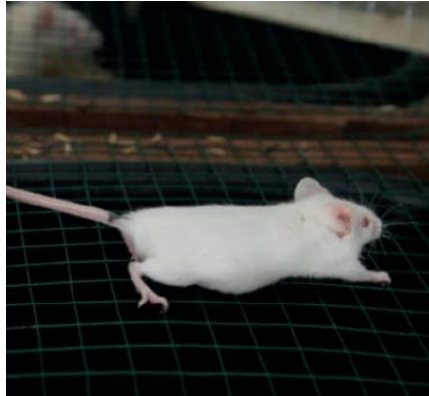
Defisiensi vitamin D dalam tubuh menyebabkan fungsi imun menurun sehingga rentan terhadap infeksi. Bentuk aktif vitamin D adalah $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ berperan penting dalam meregulasi sistem imun baik *innate immunity* maupun *adaptive immunity*. Dalam *innate immunity*, vitamin D meningkatkan kemampuan makrofag dalam melakukan fagositosis serta pengenalan terhadap patogen melalui *toll-like receptor* semakin meningkat. Proses ini menjadi pendukung aktivasi respon

adaptive immunity melalui produksi limfosit T dan B antara *innate immunity* dan *adaptive immunity*. Vitamin D juga mendukung *innate immunity* melalui sekresi peptide antimikroba seperti *cathelicidin* dan *defensins*. Berhandus et al menyatakan bahwa vitamin D mempunyai efek protektif terhadap inflamasi.¹³

2.5 Mencit (*Mus Musculus L*)

Mencit (*Mus musculus L*) merupakan salah satu hewan yang sering digunakan sebagai model studi laboratorium. Sekitar 40-80% mencit (*Mus musculus L*) digunakan sebagai hewan percobaan karena beberapa kelebihan seperti struktur anatomi, fisiologi serta genetik mirip dengan manusia. Selain itu mencit (*Mus musculus L*) mempunyai siklus hidup yang relatif pendek yaitu 1-3 tahun, jumlah anak yang dilahirkan relatif banyak yaitu kurang lebih 1 juta keturunan dalam kurun waktu setahun, dan mudah ditangani.^{44,45,46}

Mencit (*Mus musculus L*) merupakan hewan yang termasuk famili Muridae, yang lebih aktif pada malam hari dan tidak menyukai terang. *Mus musculus L* dapat membangun sarang dari berbagai macam material lunak ataupun hidup di tempat tersembunyi yang dekat dengan sumber makanan. Berat badan *Mus musculus L* pada usia 4 minggu sekitar 18-20gram dan pada usia 6 bulan mencapai 30-40 gram. *Mus musculus L* sukar dibedakan antara jantan dan betina, jika betina jarak antara lubang anus dan genitalnya berdekatan, sedangkan jantan memiliki ukuran testis yang relatif besar dan biasanya tidak tertutup rambut.^{45,46}



Gambar 2.5 Mencit (*Mus musculus L*)⁴⁷

Sumber: Putri EA, Prasetya RE. Ovariektomi Pada Tikus dan Mencit. Surabaya: Airlangga University Press. 2018. P. 20.

2.6 Hubungan Vitamin D dan Neutrofil Terhadap Penyakit Periodontal

Ketika terdapat luka, infeksi atau inflamasi disuatu area, maka neutrofil merupakan sel inflamasi pertama yang dilepaskan ke area inflamasi. Neutrofil sebagai sistem pertahanan tubuh merespon dengan menghasilkan enzim proteolitik untuk mencerna partikel asing dan menginvasi bakteri. Banyaknya produk inflamasi di sekitar jaringan akan meningkatkan jumlah neutrofil, sehingga terjadinya pembengkakan pada margin gingiva yang disebut dengan edema tidak dapat dipungkiri.³⁴

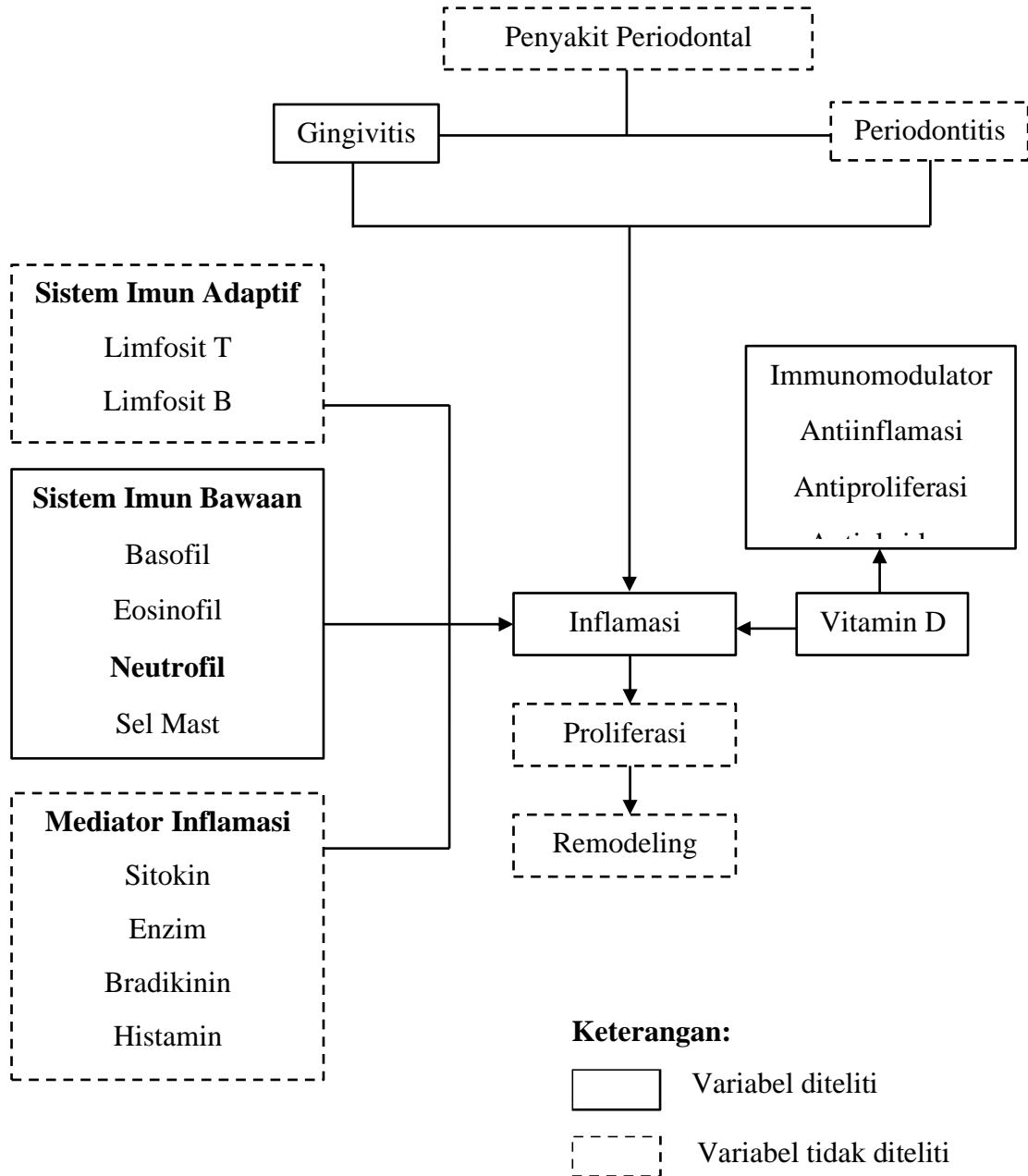
Vitamin D merupakan mikronutrien yang mudah larut dalam lemak dan sangat penting bagi tubuh. Defisiensi vitamin D menyebabkan tubuh rentan terhadap infeksi. Kebutuhan vitamin D yang cukup bagi tubuh memiliki beberapa efek yang dapat menurunkan resiko gingivitis seperti efek imunomodulator, antiinflamasi, antiproliferasi, antioksidan dan apoptosis sel.³

Saat inflamasi dan luka pada jaringan seperti gingivitis kandungan vitamin D sangat dibutuhkan seperti imunomodulator, antiinflamasi, antioksidan dan apoptosis sel. Vitamin D mempunyai efek imunomodulator mencakup respon *innate immunity* dan *adaptive immunity*.⁴⁸ Vitamin D sebagai antiinflamasi dan antioksidan mampu menekan inflamasi yang terjadi dengan menurunkan jumlah neutrofil. Pada penelitian ini inflamasi yang terjadi pada gingiva. Salah satu aspek penting dalam proses terjadinya inflamasi adalah pembentukan sitokin proinflamasi.³⁷ Vitamin D sebagai antiinflamasi bekerja dengan mengurangi dan menekan produksi sitokin proinflamasi seperti $TNF\alpha$, $IL-1\alpha$, $IL-6$ dan $IL-8$.⁴⁹ Selain itu penurunan jumlah neutrofil juga disebabkan oleh kandungan antioksidan dalam vitamin D, hal ini dikarenakan vitamin D dapat menurunkan stress oksidatif sehingga dapat meningkatkan kerja enzim antioksidan dan mengikat *Reactive Oxygen Species* (ROS).⁵⁰ Pada inflamasi pembentukan ROS harus ditekan, karena dapat memicu rusaknya jaringan, inflamasi yang persisten dan dapat menghentikan aktivasi mediator inflamasi lain seperti $TNF\alpha$, $COX-2$, $NF-k\beta$. Jika pelepasan mediator-mediator inflamasi tidak dikendalikan maka dapat menyebabkan kerusakan jaringan berlebih. Neutrofil pada daerah inflamasi bekerja tidak spesifik, sehingga selain membunuh mikroba, neutrofil juga menargetkan sel tubuh. Sebenarnya secara normal tubuh dapat memproduksi antioksidan, tetapi jika terjadi inflamasi seperti gingivitis, jumlah antioksidan diperlukan dalam jumlah yang lebih sehingga proses penyembuhan menjadi lebih cepat.³⁷

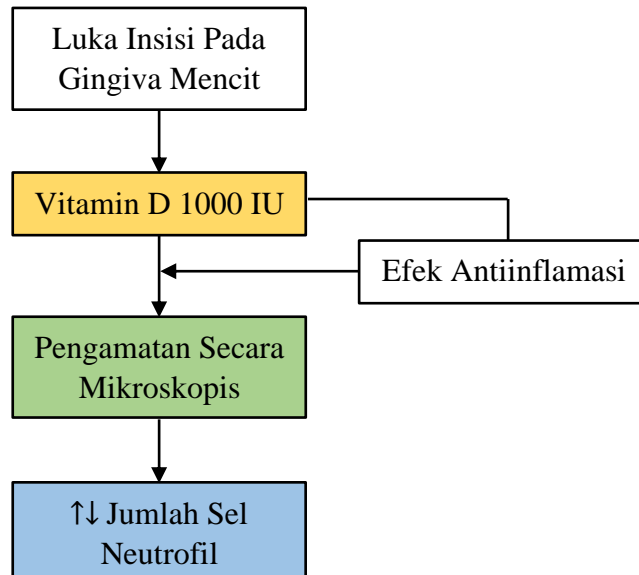
BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



Keterangan:

Variabel Independen : Vitamin D

Variabel Dependen : Neutrofil

Variabel Kendali : Hewan *Mus musculus L*, usia, makanan, berat badan, dan lingkungan mencit; Metode insisi dan pengaplikasian vitamin D; Metode pengambilan apusan darah

3.3 Hipotesis Penelitian

Vitamin D memiliki efek terhadap penurunan neutrofil yang menandakan terjadinya proses penyembuhan luka pada mukosa rongga mulut mencit.