

**PENGARUH VITAMIN D TERHADAP JUMLAH SEL LIMFOSIT PADA
PENYEMBUHAN LUKA INSISI GINGIVA MENCIT (*Mus musculus L.*)**

SKRIPSI

*Diajukan kepada Universitas Hasanuddin untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
untuk Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



ULFIA AINIL SYAHRANI

J011201059

**DEPARTEMEN PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**PENGARUH VITAMIN D TERHADAP JUMLAH SEL LIMFOSIT PADA
PENYEMBUHAN LUKA INSISI GINGIVA MENCIT (*Mus musculus L.*)**

SKRIPSI

*Diajukan kepada Universitas Hasanuddin untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
untuk Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

ULFIA AINIL SYAHRANI

J011201059

**DEPARTEMEN PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

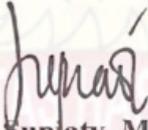
LEMBAR PENGESAHAN

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

Oleh : Ulfia Ainil Syahrani/J011201059

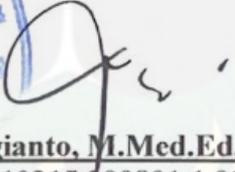
Telah Diperiksa dan Disahkan
Pada Tanggal 8 November 2023

Oleh:
Pembimbing


drg. Suplaty, 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 : Ulfia Ainil Syahrani

NIM : J011201059

Judul : Pengaruh Vitamin D Terhadap Jumlah Sel Limfosit 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 : Ulfia Ainil Syahrani

NIM : J011201059

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul "**Pengaruh Vitamin D Terhadap Jumlah Sel Limfosit 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



Ulfia Ainil Syahrani
J011201059

HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI PEMBIMBING

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Pembimbing:

drg. Supiaty, M.Kes.

Tanda Tangan

()

Judul Skripsi:

Pengaruh Vitamin D Terhadap Jumlah Sel Limfosit 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.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Vitamin D Terhadap Jumlah Sel Limfosit Pada Penyembuhan Luka Insisi Gingiva Mencit (*Mus musculus L.*)”. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya bantuan, dorongan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. **drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D.**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan motivasi kepada seluruh mahasiswa dalam menyelesaikan skripsi tepat waktu.
2. **drg. Supiaty, M.Kes.**, selaku pembimbing skripsi yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran, untuk memberikan bimbingan motivasi, petunjuk, dan saran kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan berjalan dengan lancar.
3. **drh. Meyby Eka Putri Lempang**, seluruh staf Laboratorium Animal dan Entomologi, serta Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah membantu serta memberikan arahan selama proses penelitian berlangsung.

4. **Prof. Dr. drg. Hasanuddin Thahir, M.S., Sp.Perio(K)** dan **Dr. drg. Asdar Gani, M.Kes.**, selaku penguji skripsi yang telah memberikan saran dan masukan pada saat ujian seminar proposal hingga seminar hasil.
5. **Dr. drg. Juni Jekti Nugroho, Sp.KG(K).**, selaku dosen Penasehat Akademik yang telah memberikan bimbingan, perhatian, nasehat, serta dukungan selama perkuliahan.
6. Kedua orang tua penulis, **drg, Erni Sunubi, M.Kes.** dan **(Alm.) dr. H. Munir Husain A.**, serta saudara penulis, **Aulia Reisya Ayuni**, yang selalu memberikan perhatian, dukungan, serta mendoakan penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
7. Teman seperjuangan penulis, **Muhammad Fadil Fauzan** dan **Zalzabila M. Amin**, yang telah memberikan bantuan, dukungan, dan motivasi kepada penulis.
8. Sahabat tercinta penulis sejak preklinik, **Lambe; Adinda Maharani, Andi Adelya Nurmadhani, A. Arigoh Asjad, Andi Athalia Savitri, Aslam Mubarak, Erna Arminta Sutanto, Eser Suryanti Sambara, Faziah Syardilla Syah, Imam Ahmad Ramadhan, Joice Ingrid Imanuela Sitorus, Muh. Chaerul Gunawan, Muh. Ridzki Putra Pratama, dan Nur Fadilah Warapsari** yang senantiasa memberikan dukungan dan semangat dalam menyelesaikan skripsi.
9. Sahabat tercinta penulis, **Andini, Fatimah, Ayu, Dinah, Gilda, Ira, Liza, dan Najin** yang telah memberikan motivasi dan dukungan kepada penulis.

10. Teman-teman KKN penulis, **Bela, Fina, Hebat, Hikma, Latif, Maya, Niris,** dan **Nisa** yang telah memberikan motivasi dan dukungan kepada penulis.
11. Teman-teman angkatan **ARTIKULASI 2020** yang telah memberikan bantuan, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama ini.
12. Seluruh dosen pengajar dan staf akademik, staf perpustakaan, serta semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu-persatu, terima kasih telah membantu penulis dalam penyusunan skripsi ini.

Akhir kata dengan segenap kerendahan hati, penulis mengharapkan agar kiranya skripsi ini dapat memberikan informasi kepada para pembaca khususnya dalam bidang periodonsia kedokteran gigi.

Makassar, November 2023

Penulis

PENGARUH VITAMIN D TERHADAP JUMLAH SEL LIMFOSIT PADA PENYEMBUHAN LUKA INSISI GINGIVA MENCIT (*Mus musculus L.*)

Ulfa Ainil Syahrani

Fakultas Kedokteran Gigi

ABSTRAK

Latar belakang: Gingiva merupakan bagian dari jaringan periodontal yang berperan sebagai indikator utama terjadinya penyakit periodontal yang diawali dengan terjadinya inflamasi pada gingiva yang disebut dengan gingivitis. Adanya inflamasi pada gingiva salah satunya dapat disebabkan oleh adanya luka. Jika suatu jaringan mengalami kerusakan, maka jaringan tersebut akan mengalami proses penyembuhan luka agar dapat kembali berfungsi dengan normal. Proses ini dimulai dari fase inflamasi sebagai respon pertama sistem imun terhadap infeksi hingga fase proliferasi sel fibroblas untuk menutup luka. Salah satu zat atau senyawa yang dapat membantu proses menutupnya luka adalah vitamin D. Pada fase inflamasi proses penyembuhan luka, vitamin D dapat mengendalikan limfosit sebagai sel imun yang akan menghasilkan peningkatan respon antiinflamasi dalam proses penyembuhan luka. **Tujuan:** Untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin D terhadap jumlah sel limfosit pada penyembuhan luka insisi gingiva mencit (*Mus musculus L.*). **Metode:** Jenis penelitian yang digunakan yaitu eksperimental laboratorium dengan metode *post-test only control group design*. Analisis data menggunakan uji *One Way Anova* dan *Post-Hoc Test* (LSD). **Hasil:** Jumlah limfosit mengalami penurunan secara bertahap pada kelompok perlakuan, dengan penurunan paling besar terjadi pada hari ke-3 (P3) yaitu mencapai rerata 20,75 dimana sebelumnya pada hari ke-1 (P1) mencapai rerata 34,25. **Kesimpulan:** Vitamin D memiliki pengaruh terhadap proses penyembuhan luka insisi gingiva mencit (*Mus musculus L.*) melalui penurunan jumlah sel limfosit dalam fase inflamasi dari hari ke-1 hingga hari ke-3.

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

**THE EFFECT OF VITAMIN D ON THE NUMBER OF LYMPHOCYTE
CELLS IN THE HEALING OF GINGIVA INCISION WOUNDS OF
MICE (*Mus musculus L.*)**

Ulfa Ainil Syahrani

Fakultas Kedokteran Gigi

ABSTRACT

Background: *Gingiva is part of the periodontal tissue which acts as the main indicator of periodontal disease which begins with inflammation of the gingiva called gingivitis. Inflammation of the gingiva can be caused by injury. If a tissue is damaged, the tissue will undergo a wound healing process so that it can function normally again. This process starts from the inflammatory phase as the immune system's first response to infection to the proliferation phase of fibroblast cells to close the wound. One of the substances or compounds that can help the process of closing wounds is vitamin D. In the inflammatory phase of the wound healing process, vitamin D can control lymphocytes as immune cells which will produce an increased anti-inflammatory response in the wound healing process.* **Objective:** *To determine the effect of vitamin D administration on the number of lymphocyte cells on the healing of gingival incision wounds in mice (*Mus musculus L.*).* **Method:** *The type of research used is laboratory experimental with a post-test only control group design method. Data analysis used the One Way Anova test and Post-Hoc Test (LSD).* **Results:** *The number of lymphocytes decreased gradually in the treatment group, with the greatest decrease occurring on day 3 (P3), reaching a mean of 20.75, whereas previously on day 1 (P1) it reached a mean of 34.25.* **Conclusion:** *Vitamin D has an influence on the healing process of gingival incision wounds in mice (*Mus musculus L.*) by reducing the number of lymphocyte cells in the inflammatory phase from day 1 to day 3.*

Keywords: *Vitamin D, Lymphocyte cells, Incisional wounds, Mice (*Mus musculus L.*)*

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
SURAT PERNYATAAN.....	iv
PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	4
1.3 Tujuan penelitian.....	4
1.4 Manfaat penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Gingiva.....	6
2.1.1 Pengertian gingiva.....	6
2.1.2 Anatomi gingiva.....	7
2.2 Luka.....	9
2.2.1 Pengertian luka.....	9
2.2.2 Proses penyembuhan luka.....	9
2.3 Limfosit.....	12
2.3.1 Pengertian limfosit.....	12
2.3.2 Jenis-jenis limfosit.....	13
2.3.3 Peran limfosit dalam proses penyembuhan luka.....	14
2.4 Vitamin D.....	15

2.4.1 Pengertian vitamin D.....	15
2.4.2 Manfaat vitamin D.....	16
2.5 Hubungan vitamin D dan limfosit.....	17
2.6 Mencit.....	18
BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP.....	20
3.1 Kerangka teori.....	20
3.2 Kerangka konsep.....	21
3.3 Hipotesis.....	21
BAB IV METODE PENELITIAN.....	22
4.1 Jenis dan rancangan penelitian.....	22
4.2 Lokasi dan waktu penelitian.....	22
4.3 Metode pengambilan sampel.....	22
4.4 Besaran sampel.....	22
4.5 Kriteria sampel.....	23
4.6 Variabel penelitian.....	24
4.7 Definisi operasional variabel.....	24
4.8 Alat dan bahan.....	24
4.9 Prosedur penelitian.....	25
4.10 Data dan jenis data.....	31
4.11 Rencana analisis data.....	31
4.12 Alur penelitian.....	32
BAB V HASIL.....	33
BAB VI PEMBAHASAN.....	42
BAB VII PENUTUP.....	47
7.1 Kesimpulan.....	47
7.2 Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA.....	48
LAMPIRAN.....	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Gingiva normal.....	6
Gambar 2.2 Anatomi gingiva.....	7
Gambar 2.3 Proses penyembuhan luka.....	10
Gambar 2.4 Limfosit.....	13
Gambar 2.5 Vitamin D.....	16
Gambar 2.6 Mencit.....	19
Gambar 3.1 Kerangka teori.....	20
Gambar 3.2 Kerangka konsep.....	21
Gambar 4.1 Adaptasi mencit di dalam kandang.....	26
Gambar 4.2 Proses persiapan vitamin D.....	26
Gambar 4.3 Anestesi mencit secara intramuskular di area femur.....	27
Gambar 4.4 Kondisi mencit yang telah dianestesi.....	27
Gambar 4.5 Proses insisi gingiva mencit.....	27
Gambar 4.6 Proses pemberian vitamin D pada luka insisi gingiva mencit...	28
Gambar 4.7 Gingiva mencit setelah pemberian vitamin D.....	28
Gambar 4.8 Pemberian analgesik secara subkutan.....	29
Gambar 4.9 Proses pengambilan darah pada pembuluh vena di area ekor...	30
Gambar 4.10 Preparat apusan darah setelah perendaman dengan larutan methanol.....	30
Gambar 4.11 Proses pewarnaan preparat menggunakan Giemsa.....	30
Gambar 4.12 Proses pengeringan preparat yang telah diberi pewarnaan....	31
Gambar 4.13 Preparat yang telah kering yang selanjutnya akan dilakukan penghitungan menggunakan mikroskop.....	31
Gambar 5.1 Hasil pengamatan limfosit menggunakan mikroskop pembesaran 100x.....	34
Gambar 5.2 Hasil pengamatan limfosit menggunakan mikroskop pembesaran 100x.....	34
Gambar 5.3 Rerata jumlah limfosit dalam grafik batang.....	35
Gambar 5.4 Rerata jumlah limfosit dalam grafik garis.....	36

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Rerata dan standar deviasi jumlah limfosit berdasarkan kelompok penelitian.....	34
Tabel 5.2 Hasil uji <i>Shapiro Wilk</i> rerata jumlah limfosit.....	36
Tabel 5.3 Hasil uji homogenitas rerata jumlah limfosit.....	37
Tabel 5.4 Hasil uji <i>One Way Anova</i> rerata jumlah limfosit.....	38
Tabel 5.5 Hasil uji <i>Post-Hoc Test (LSD)</i> rerata jumlah limfosit.....	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Undangan Seminar Proposal	55
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	56
Lampiran 3. Surat Rekomendasi Persetujuan Etik.....	57
Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian.....	58
Lampiran 5. Undangan Seminar Hasil.....	59
Lampiran 6. Daftar Hadir Seminar Hasil.....	60
Lampiran 7. Kartu Kontrol Skripsi.....	61
Lampiran 8. Perhitungan dosis Zoletil 50 dan Dexketoprofen.....	62
Lampiran 9. Hasil Olah Data SPSS.....	63

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kesehatan gigi dan mulut merupakan hal penting yang dapat menunjang kualitas kehidupan. Kesehatan gigi dan mulut dapat dicapai apabila kesehatan jaringan keras dan jaringan lunak rongga mulut terpenuhi. Kesehatan jaringan keras mencakup gigi dan tulang alveolar, sedangkan kesehatan jaringan lunak mencakup jaringan periodontal dan mukosa rongga mulut. Jaringan periodontal merupakan jaringan pendukung gigi yang terdiri dari gingiva, ligamentum periodontal, sementum, dan tulang alveolar.¹⁻³

Gingiva merupakan bagian dari jaringan periodontal yang berperan sebagai indikator utama terjadinya penyakit periodontal. Penyakit periodontal diawali dengan terjadinya inflamasi pada gingiva yang disebut dengan gingivitis.^{4,5} Berdasarkan hasil data Riset Kesehatan Dasar 2013, prevalensi gingivitis di Indonesia mencapai 96,58%.⁶ Adanya inflamasi pada gingiva dapat disebabkan oleh penumpukan plak pada permukaan gigi, infeksi jamur dan virus, manifestasi kelainan mukokutan, alergi, dan trauma.⁷

Kerusakan suatu jaringan akibat trauma akan menyebabkan luka yang dapat mempengaruhi fungsi fisiologis dari suatu anatomi.⁸⁻¹⁰ Gingiva sebagai pelindung gigi dari invasi mikroorganisme sangat rentan mengalami luka traumatis, seperti menggosok gigi yang terlalu keras atau tindakan pembedahan.^{11,12} Luka pada gingiva yang ditimbulkan akibat trauma secara

klinis dapat sembuh dalam waktu beberapa minggu. Namun, untuk mencapai penyembuhan sempurna, dibutuhkan waktu hingga beberapa bulan.¹³

Jika suatu jaringan mengalami kerusakan, maka jaringan tersebut akan mengalami proses penyembuhan agar dapat kembali berfungsi dengan normal.¹⁰ Penyembuhan luka merupakan suatu proses patofisiologis kompleks yang dimulai dari fase inflamasi sebagai respon pertama sistem imun terhadap infeksi hingga fase proliferasi sel fibroblas untuk menutup luka.¹⁴⁻¹⁶ Proses penyembuhan luka bergantung pada kemampuan perbaikan jaringan, jenis dan luasnya kerusakan jaringan, serta kondisi kesehatan umum dari jaringan tersebut.¹⁷ Apabila luka dalam kondisi terbuka, maka rentan terjadi kontaminasi bakteri di area luka yang dapat memicu terjadinya peningkatan respon sel inflamasi sehingga terjadi inflamasi berkepanjangan serta penyembuhan luka yang lama.¹⁸ Proses penyembuhan luka melibatkan interaksi antara sel-sel kulit (*skin-resident cells*) dan sel infiltrasi baik itu sistem imun bawaan (*innate immunity system*) maupun sistem imun adaptif (*adaptive immunity system*) yang dilepaskan di lokasi terjadinya luka.^{19,20} Sel-sel imun ini tidak hanya melakukan fungsi antimikroba esensial, tetapi juga terlibat dalam proses transisi dari fase inflamasi ke fase reparatif.¹⁹

Salah satu respon imun yang terlibat dalam proses penyembuhan luka adalah limfosit.¹⁶ Limfosit merupakan salah satu jenis sel darah putih yang berperan dalam mencegah terjadinya invasi mikroorganisme penyebab infeksi dan benda asing lainnya.²¹ Limfosit juga merupakan sel inflamasi yang berperan baik dalam respon humoral oleh sel limfosit B maupun respon seluler

oleh limfosit T dengan cara melepaskan limfokin yang memengaruhi agregasi dan kemotaksis makrofag dalam proses penyembuhan luka.^{15,16} Limfosit juga berperan dalam respon imun sitotoksik, regulasi sistem imun, respon protektif, serta mekanisme inflamasi.²² Sel limfosit T merupakan jenis limfosit yang paling banyak ditemukan pada peralihan fase proliferasi akhir dan fase remodeling awal proses penyembuhan luka. Oleh karena itu, beberapa penelitian menyebutkan bahwa sel limfosit T berperan penting dalam proses penyembuhan luka.²³

Proses penyembuhan luka dapat berlangsung dalam waktu singkat apabila diberi antibiotik atau gel penutup luka yang mengandung suatu zat atau senyawa yang dapat membantu proses menutupnya luka.²⁴ Vitamin D atau kalsiferol merupakan suatu senyawa yang terdiri dari senyawa larut lemak sekosteroid dan mengandung agen antiinflamasi.^{25,26} Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Green et al.²⁷ pada tahun 2008, prevalensi defisiensi vitamin D di Indonesia mencapai angka 63%. Padahal vitamin D penting untuk tubuh karena dibutuhkan dalam proses homeostasis seperti absorpsi kalsium, remodeling tulang, serta memiliki hubungan erat dengan kesehatan jaringan periodontal.^{25,26,28} Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Menzel et al.²⁹ yang menyebutkan bahwa reduksi tulang alveolar serta peradangan epitel gingiva terlihat jelas pada kelompok defisiensi vitamin D, sehingga vitamin D dapat direkomendasikan untuk mencegah atau mengobati luka pada jaringan periodontal.

Pada fase inflamasi proses penyembuhan luka, vitamin D dapat mengendalikan limfosit sebagai sel imun yang akan menghasilkan peningkatan respon antiinflamasi dalam proses penyembuhan luka.³⁰ Selain itu, vitamin D juga memodulasi berbagai respon seluler yang memengaruhi homeostasis epidermal dan respon imun.³¹ Penelitian Nazzal et al.³² menyebutkan bahwa pemberian vitamin D menyebabkan peningkatan kecepatan penutupan luka serta stimulasi proliferasi sel. Hal ini dikarenakan vitamin D mengaktifkan reseptor yang dapat menyebabkan peningkatan migrasi sel.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin mengetahui lebih lanjut mengenai pengaruh vitamin D terhadap proses penyembuhan luka dengan cara mengamati jumlah sel limfosit pada luka insisi gingiva mencit (*Mus musculus L.*).

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka rumusan masalah yang muncul adalah bagaimana pengaruh pemberian vitamin D terhadap jumlah sel limfosit pada penyembuhan luka insisi gingiva mencit (*Mus musculus L.*)?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin D terhadap jumlah sel limfosit pada penyembuhan luka insisi gingiva mencit (*Mus musculus L.*).

1.3.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui adanya pengaruh pemberian vitamin D terhadap peningkatan atau penurunan jumlah sel limfosit pada penyembuhan luka insisi gingiva mencit (*Mus musculus L.*).

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Secara teoritis, diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian vitamin D terhadap jumlah sel limfosit pada penyembuhan luka insisi gingiva mencit (*Mus musculus L.*).

1.4.2 Manfaat praktis

Secara praktis, diharapkan dapat menjadi bahan informasi dan referensi bagi praktisi untuk melakukan kajian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian vitamin D terhadap jumlah sel limfosit pada penyembuhan luka insisi gingiva mencit (*Mus musculus L.*).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Gingiva

2.1.1. Pengertian gingiva

Gingiva merupakan suatu jaringan lunak dari mukosa rongga mulut yang berhubungan erat dengan gigi, interdental, dan tulang alveolar.³³ Gingiva ditutupi oleh jaringan berkeratin berupa epitel dan berfungsi untuk melindungi prosesus alveolaris dan bagian servikal gigi.^{11,34} Gingiva memberikan perlekatan di sekitar gigi melalui *junctional epithelium* dan *epithelial attachment* untuk menahan gaya gesekan yang timbul dari proses mastikasi serta mempertahankan ruang potensial yang terdapat di antara gigi dan jaringan lunak dari invasi mikroorganisme.¹¹



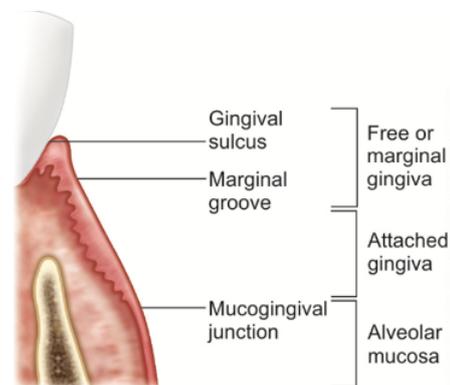
Gambar 2.1. Gingiva normal (Sumber: Reddy, 2018)

Secara klinis, gingiva yang sehat sering kali akan menghasilkan akumulasi beberapa sel inflamasi. Gingiva yang normal akan berwarna merah muda atau *coral pink* dengan akumulasi pigmentasi melaninnya yang normal. Permukaan gingiva normal memiliki tekstur seperti kulit jeruk atau disebut dengan *stippling*. Pada

jaringan periodontal yang normal, sel-sel imun akan selalu berada pada gingiva, sehingga mendukung keseimbangan antara biofilm oral dan host.^{7,35,36}

2.1.2. Anatomi gingiva

Secara anatomis, gingiva terbagi menjadi beberapa bagian, yaitu *marginal gingiva*, *gingival sulcus*, *attached gingiva*, dan *interdental gingiva*.³



Gambar 2.2 Anatomi gingiva (Sumber: Reddy, 2018)

a. *Marginal gingiva*

Marginal gingiva adalah bagian dari gingiva yang mengelilingi gigi dan membentuk dinding sulkus gingiva namun tidak melekat pada gigi atau tulang alveolar. *Marginal gingiva* juga biasa disebut sebagai *free gingiva* atau *unattached gingiva*. Jaringan ini memiliki bentuk seperti kerah baju dan memiliki ukuran sekitar 1 mm.^{3,33,34}

b. *Attached gingiva*

Attached gingiva adalah bagian dari gingiva yang berkeratin, berwarna *coral pink*, serta terikat kuat pada permukaan gigi dan periosteum yang mendasari tulang

alveolar.^{3,34} *Attached gingiva* membantu dalam stabilisasi *marginal gingiva* terhadap gaya gesekan dan meningkatkan ketahanan terhadap cedera eksternal.³⁷

Aspek fasial dari *attached gingiva* meluas ke mukosa alveolar yang dibatasi oleh *mucogingival junction*.³ Ukuran *attached gingiva* bervariasi antara 3 – 12 mm. *Attached gingiva* dengan bagian terluas terdapat pada aspek fasial dari gigi anterior maksila dan aspek lingual dari gigi molar mandibula, sedangkan bagian tersempit terdapat pada aspek fasial dari gigi premolar mandibula.³⁴

c. *Gingival sulcus*

Gingival sulcus atau sulkus gingiva merupakan suatu celah dangkal yang terdapat di antara gigi dan *marginal gingiva*.³ Sulkus gingiva memiliki bentuk seperti huruf V dengan kedalaman *probing* normal berkisar 2 – 3 mm.^{33,34}

d. *Interdental gingiva*

Interdental gingiva merupakan bagian dari gingiva yang menempati *embrasure* gingiva. *Interdental gingiva* terbagi menjadi tiga bagian, yaitu papila fasial, papila lingual, dan *col* yang berbentuk seperti lembah yang menghubungkan papila fasial dan papila lingual.³³ Namun, *interdental gingiva* tidak terlihat pada gigi dengan kondisi diastema dan merupakan indikator awal terjadinya gingivitis.³⁸

2.2. Luka

2.2.1. Pengertian luka

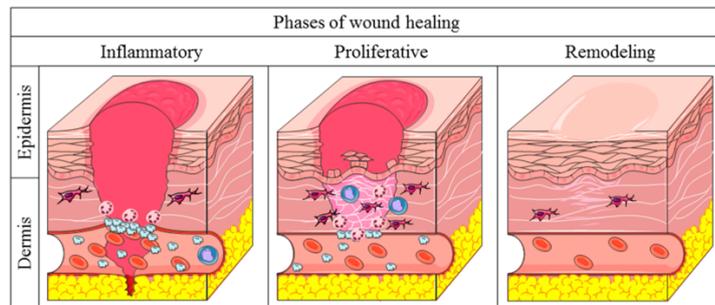
Luka didefinisikan sebagai kerusakan suatu jaringan yang menyebabkan terputusnya kontinuitas dan fungsi fisiologis dari suatu anatomi.^{8-10,39} Luka dapat disebabkan oleh trauma akibat cedera fisik dan cedera kimia. Cedera fisik yang dapat menimbulkan luka seperti insisi atau *crushing*, paparan suhu ekstrem, dan obstruksi aliran masuk arteri atau aliran keluar vena. Sedangkan, cedera kimia seperti terpapar bahan yang memiliki pH non fisiologis dan mengganggu integritas protein, serta bahan yang dapat menyebabkan iskemia sehingga menimbulkan penyempitan pembuluh darah.⁴⁰

Luka insisi merupakan kerusakan jaringan yang melibatkan sayatan bedah menggunakan instrumen tajam.⁴¹⁻⁴³ Luka insisi akan merusak lapisan epidermis hingga ke struktur internal seperti lapisan dermis dan bagian dari hipodermal, hal ini bergantung pada kedalaman tusukan instrumen saat terjadinya luka. Luka insisi yang mengalami penyembuhan lambat akibat infeksi bakteri akan dikelompokkan menjadi luka kronis.^{41,42}

2.2.2. Proses penyembuhan luka

Proses penyembuhan luka merupakan respon normal yang kompleks tubuh ketika terdapat luka pada tubuh agar jaringan yang rusak dapat kembali berfungsi normal.⁴⁴ Proses penyembuhan luka

melibatkan sistem imun bawaan (*innate immunity system*) maupun sistem imun adaptif (*adaptive immunity system*) baik secara lokal maupun sistemik yang dilepaskan di lokasi terjadinya luka.^{18,19,39}



Gambar 2.3 Proses penyembuhan luka (Sumber: Gushiken et al., 2021)

Proses penyembuhan luka terbagi menjadi tiga fase, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling.⁴⁰

a. Fase inflamasi

Fase inflamasi merupakan respon pertama sistem imun terhadap luka yang dimulai ketika terjadi trauma pada jaringan untuk menyingkirkan jaringan mati dan pencegahan invasi mikroorganisme ke area luka.^{14,39,40} Fase inflamasi terjadi hingga hari ke-3 atau hari ke-5 pasca trauma yang ditandai dengan adanya edema, ekimosis, dan nyeri. Fase inflamasi terbagi menjadi dua, yaitu fase inflamasi awal (fase hemostasis) dan fase inflamasi akhir. Fase inflamasi awal terjadi ketika terjadi aktivitas platelet yang mensintesis komponen pembekuan darah. Sedangkan fase inflamasi akhir terjadi ketika fase hemostasis telah tercapai.^{39,45,46}

Pada fase inflamasi akhir, terdapat neutrofil, limfosit, dan makrofag yang berperan sebagai sel-sel pertama yang

mencapai area luka.³⁹ Sel inflamasi akut serta neutrofil akan menginvasi area inflamasi untuk menghancurkan jaringan nekrosis dan fagositosis dari antigen patogenik.^{39,45} Selanjutnya neutrofil akan melepaskan sitokin proinflamasi untuk menarik sel inflamasi lainnya ke area luka. Setelah beberapa hari, makrofag mulai bermigrasi ke area luka dengan mensekresi *growth factor* serta sitokin yang akan berkoordinasi untuk mekanisme penyembuhan selanjutnya disusul dengan limfosit yang bermigrasi dan berakumulasi pada area luka.^{13,40,45}

b. Fase proliferasi

Fase proliferasi terjadi pada hari ke-3 hingga hari ke-14 pasca trauma untuk menyeimbangkan pembentukan jaringan parut dengan regenerasi jaringan.^{39,45} Fase proliferasi ditandai dengan adanya pergantian matriks ekstraseluler provisional oleh migrasi sel fibroblas yang didominasi oleh platelet dan makrofag. Selama fase proliferasi, sel epitel akan mengeras dan kolagen akan memperbaiki jaringan yang mengalami luka.^{45,46}

Terdapat tiga proses utama dalam fase proliferasi, yaitu neoangiogenesis, pembentukan jaringan yang tergranulasi, dan re-epitelisasi.⁴⁶ Pada fase neoangiogenesis terjadi pembentukan pembuluh darah baru untuk mempertahankan

kelangsungan fungsi fisiologis anatomi yang terluka.³⁹ Pembentukan jaringan yang tergranulasi diinisiasi oleh pembuluh darah kapiler dan pembuluh darah limfatik ke dalam luka. Fase re-epitelisasi akan menutup celah epitel dan mengembalikan fungsi *barrier*.^{45,46}

c. Fase remodeling

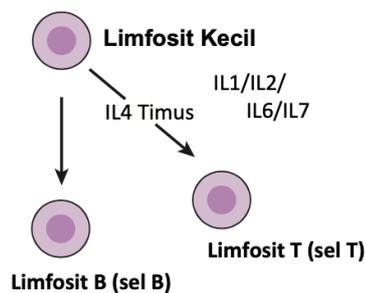
Fase remodeling terjadi mulai hari ke-21 hingga sekitar 1 tahun untuk memaksimalkan kekuatan jaringan baru.³⁹ Fase remodeling bergantung pada mekanisme yang terjadi pada fase awal proses penyembuhan luka. Pada fase ini, terjadi penurunan jaringan granulasi, substitusi matriks ekstraseluler sementara dan apoptosis sel sementara yang bermigrasi ke daerah luka.⁴⁵

Fibroblas dalam jaringan remodeling akan mensintesis kolagen tipe I, elastin, dan senyawa lain-lain yang dihasilkan dari matriks ekstraseluler permanen, menghasilkan resistensi dan fleksibilitas yang lebih tinggi pada jaringan yang diregenerasi. Fase maturasi berkembang dengan pembentukan jaringan penghubung seluler dan penguatan epitel baru.^{45,46}

2.3. Limfosit

2.3.1 Pengertian limfosit

Limfosit merupakan sel imun yang penting dalam mengatur kekebalan seluler tubuh manusia yang dihasilkan dari darah, limfe, dan organ limfoid lainnya.^{47,48} Limfosit memiliki struktur berupa sel mononuklear dan berfungsi dalam pembentukan antibodi untuk menghancurkan patogen dari dalam tubuh, seperti invasi mikroorganismenya dan tumor.⁴⁸⁻⁵¹



Gambar 2.4 Limfosit (Sumber: Rodwell VW, et al. 2015)

Limfosit memiliki diameter sekitar 7 – 20 mikrometer. Limfosit normal ditandai dengan adanya nukleus besar berwarna biru atau ungu tua jika dilihat secara mikroskopis menggunakan pewarnaan Wright.⁴⁸ Limfosit sebagai elemen utama dalam pembentukan sistem imun adaptif terbagi menjadi dua komponen utama yang memegang peran mendasar dalam respon imun adaptif, yaitu limfosit T dan limfosit B.^{48,50,52}

2.3.2 Jenis-jenis limfosit

a. Sel limfosit T

Sel limfosit T merupakan salah satu jenis limfosit yang diproduksi di *thymus* dan berperan dalam respon imunologi seluler, seperti reaksi hipersensitivitas dan pertahanan terhadap patogen.^{49,52} Pada proses penyembuhan luka, sel limfosit T

berperan dalam mengontrol proses proliferasi sehingga limfosit ini merupakan sel imun adaptif yang sering ditemukan pada proses penyembuhan luka.¹³

Sel limfosit T terbagi menjadi dua yaitu sel T sitotoksik dan sel T *helper*. Sel T sitotoksik berperan dalam penghancuran mikroorganisme yang ingin menginfeksi tubuh secara langsung, sedangkan sel T *helper* berperan dalam mengaktivasi dan mengarahkan sel imun lainnya.^{49,53,54}

b. Sel limfosit B

Sel limfosit B merupakan elemen utama dari respon imun humoral yang diproduksi di sumsum tulang belakang. Sel limfosit B memiliki kemampuan untuk mengenali antigen secara spesifik serta mensekresi antibodi atau immunoglobulin, serta sitokin, sehingga sel ini disebut juga sebagai prekursor sel antibodi.^{48,49,55}

Sel limfosit B terbagi menjadi dua, yaitu sel limfosit B1 dan sel limfosit B2. Sel limfosit B1 berperan dalam mempertahankan homeostasis jaringan, sedangkan sel limfosit B2 berperan dalam mengeluarkan antibodi dengan afinitas tinggi saat terjadi infeksi.⁴⁸

2.3.3 Peran limfosit dalam proses penyembuhan luka

Limfosit muncul dari sel progenitor limfoid yang terdiri dari sistem imun adaptif. Pada proses penyembuhan luka, limfosit akan memberikan respon spesifik terhadap mikroba dan benda asing

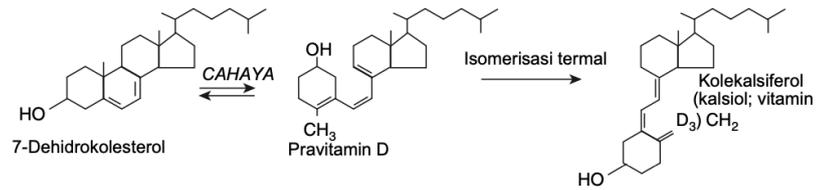
lainnya pada luka.⁵⁶ Limfosit akan meningkat ketika terjadi inflamasi sehingga makrofag yang teraktivasi akan melepaskan sitokin.^{57,58} Sitokin yang dilepaskan akan memperpanjang fase inflamasi apabila jumlahnya meningkat.^{9,10,59} Fase inflamasi yang berkelanjutan serta peningkatan jumlah limfosit yang terus-menerus dapat menyebabkan kerusakan jaringan.⁵⁸

Sel T limfosit merupakan limfosit yang paling banyak ditemui pada proses penyembuhan luka karena memiliki potensi untuk bertindak sebagai konduktor respon seluler terhadap cedera. Selain itu, limfosit ini juga dapat mendorong keseluruhan faktor inflamasi dan fibrotik pada luka ke arah yang lebih regeneratif.¹⁹

2.4. Vitamin D

2.4.1. Pengertian vitamin D

Vitamin D merupakan senyawa larut lemak yang memiliki peran penting mengontrol homeostasis kalsium dan perkembangan tulang, serta semua sistem biologis seperti neuromuskular, skeletal, kutan, kardiovaskular, dan sistem imunitas.^{8,9} Vitamin D didapatkan dengan cara sirkulasi ke dalam tubuh manusia melalui nutrisi atau 7-dehidrokolesterol pada kulit menggunakan bantuan sinar matahari (*ultraviolet B*) pada 270 – 300 nm dan reaksi termal.^{10,60}



Gambar 2.5 Vitamin D (Sumber: Rodwell VW, et al. 2015)

Vitamin D akan diubah menjadi bentuk aktif berupa 25-*hydroxycholecalciferol* atau 25(OH)D di liver dan 1,25(OH)₂D atau kalsitrol di ginjal.⁶⁰ Selain itu, vitamin D juga dapat merangsang respon imun bawaan melalui produksi *antimicrobial peptides*, seperti *beta-defensins* dan *cathelicidin*.⁶¹

2.4.2. Manfaat vitamin D

Vitamin D bermanfaat dalam bidang periodontal karena dapat meningkatkan kesehatan jaringan periodontal, kepadatan mineral tulang, mencegah kehilangan gigi, menghambat resorpsi tulang alveolar, dan mengurangi terjadinya *bleeding on probing* serta periodontitis.^{25,26,62} Hal ini dikarenakan vitamin D memiliki hormon aktif yaitu 1,25-(OH)₂D₃ yang penting dalam upregulasi gen melalui enzim 1 α -hidroksilase dan protein untuk perlekatan erat dan *gap junction* sel epitel. Selain itu, hormon tersebut juga dapat meningkatkan dan memperkuat *physical barrier* yang dibentuk oleh sel epitel serta meningkatkan komunikasi *cell-to-cell*.⁶¹

Vitamin D juga bermanfaat dalam proses penyembuhan luka karena memiliki efek antiinflamasi.⁶² Efek tersebut menyebabkan vitamin D dapat mengendalikan limfosit sebagai sel imun yang akan

menghasilkan peningkatan respon antiinflamasi dan menekan produksi sitokin, sehingga proses penyembuhan luka dapat berlangsung lebih cepat.^{30,63,64} Hal ini dapat membantu orang-orang dengan usia lanjut yang mengalami keterlambatan dalam proses penyembuhan luka.^{25,63} Selain itu, vitamin D juga memiliki efek imunomodulator yang dapat mengatur *acquired immune response* dan *adaptive immune response*.^{61,65}

2.5 Hubungan vitamin D dan limfosit

Vitamin D memiliki peran dalam modulasi respon imun adaptif karena terlibat langsung pada sel limfosit melalui reseptor vitamin D. Reseptor vitamin D diekspresikan melalui sel limfosit T, sel limfosit B, dan sel monosit, kemudian reseptor ini akan membantu vitamin D untuk menginduksi sel dendritik. Secara garis besar, vitamin D berperan dalam inhibisi pembentukan interleukin oleh sel limfosit T aktif dan immunoglobulin oleh sel limfosit B aktif.⁶⁶⁻⁷⁰

Vitamin D dapat menghambat proses maturasi sel dendritik dan mengurangi kemampuannya sebagai *antigen-presenting cells*, serta mengubah profil sel T *helper*. Vitamin D akan menghambat kemungkinan kerusakan jaringan yang berhubungan dengan sel Th1 sehingga menekan pelepasan sitokin proinflamasi pada fase inflamasi.^{66,71} Vitamin D juga menekan proliferasi dan diferensiasi CD4⁺ T cell melalui sekresi sitokin. *Indirect pathway* melibatkan modulasi fungsi stimulasi limfosit T dari *antigen-*

presenting cells. Selain itu, sel dendritik dapat menginisiasi terbentuknya sel limfosit T regulator yang berperan dalam mengontrol respon imun sehingga tidak terjadi inflamasi kronis.^{68,72,73}

Vitamin D dapat memengaruhi homeostasis sel limfosit B secara langsung. Vitamin D berperan dalam pembentukan immunoglobulin oleh sel B aktif melalui inhibisi pembentukan sel memori dan sel plasma, serta meningkatkan apoptosis sel B yang akan menekan produksi immunoglobulin tanpa memengaruhi diferensiasi sel limfosit B.^{66,70,73,74}

2.6 Mencit (*Mus musculus L.*)

Mencit atau *Mus musculus L.* merupakan suatu spesies yang tergolong dalam fauna mamalia berukuran kecil yang termasuk dalam famili Murideae dan tersebar di seluruh dunia.^{75,76} Keunggulan mencit yaitu memiliki genom yang hampir mirip dengan manusia sehingga sering digunakan sebagai model atau hewan percobaan dalam penelitian laboratorium atau dalam studi evolusi.^{77,78} Selain itu, mencit juga memiliki keunggulan lain seperti siklus hidup yang relatif pendek, banyaknya jumlah anak per kelahiran, memiliki variasi sifat, dan mudah dalam penanganannya. Mencit dapat hidup selama satu hingga tiga tahun pada temperatur 30° C. Berat badan mencit jantan dewasa berkisar antara 20 – 40 gram, sedangkan untuk mencit betina dewasa berkisar antara 18 – 35 gram.^{78,79}



Gambar 2.6 Mencit (*Mus musculus L.*) (Sumber: Tampubolon, 2014)
Adapun taksonomi dari hewan mencit (*Mus musculus L.*), antara lain

sebagai berikut.⁷⁹

Kingdom : *Animalia*
Filum : *Chordata*
Kelas : *Mamalia*
Ordo : *Rodentia*
Famili : *Muridae*
Genus : *Mus*
Spesies : *Mus musculus L.*