

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gingiva merupakan bagian dari mukosa rongga mulut yang menutupi prosesus alveolaris dan mengelilingi bagian servikal gigi. Gingiva normal ditandai dengan warna merah muda dan konsistensi kenyal serta tekstur yang berbentuk *stippling* atau seperti kulit jeruk. Pada kondisi seperti periodontitis kronis yang dimana salah satu prosedur yang dapat dilakukan adalah tindakan bedah flap periodontal, yang dimana tindakan ini nantinya akan menyebabkan kondisi gingiva mengalami kehilangan perlekatan klinis, warna gingiva yang tidak normal karena disebabkan adanya hiperemi gingiva, perlekatan margin gingiva yang tidak baik ke permukaan gigi, pembengkakan pada gingiva, gangguan fungsi pengunyahan, bahkan dapat menyebabkan infeksi lebih lanjut. (Carranza *et al.*, 2019)

Pada perlukaan pasca dilakukan bedah flap periodontal gingiva akan melewati beberapa proses penyembuhan luka yaitu tiga fase penyembuhan fase inflamasi awal atau fase haemostasis dimana terjadi migrasi sel leukosit dan trombosit ke jaringan luka, sel trombosit kemudian akan menstimulasi sel-sel neutrofil dan bermigrasi ke daerah luka. Neutrofil, limfosit dan makrofag merupakan sel yang pertama kali mencapai daerah luka. (Khumara *et al.*, 2022). Sedangkan fase proliferasi sangat berkaitan dengan sel fibroblas, sel fibroblas berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Beberapa faktor yang merangsang migrasi, proliferasi dan merangsang sel fibroblas untuk mensintesis kolagen serta matriks ekstraseluler adalah

fibroblas growth factor (FGF), *platelet growth factor* (PGF) dan *transforming growth factor- β* (TGF- β) (Al-Fa'izahg, 2017). Sedangkan pada fase *remodelling* merupakan fase terlama dalam penyembuhan luka pada gingiva, biasa disebut dengan fase pematangan sel epitel pada fase ini baru sudah menutupi bagian tepi luka secara keseluruhan. Secara mikroskopis terjadi perubahan susunan serat kolagen (Putri *et al.*, 2022).

Dalam penyembuhan bedah flap periodontal hyaluronic acid merupakan suatu senyawa yang memiliki sifat viskoelastis, asam hyaluronat dapat memperlambat penetrasi dari virus dan bakteri. (Wijayanto *et al.*, 2014) Fungsi Asam hyaluronat topikal di bidang kedokteran gigi berperan dalam penyembuhan luka, perbaikan jaringan, anti inflamasi pasca insisi jaringan lunak, anti udematus, regenerasi pulpa dan anti inflamasi. Aplikasi gel asam hyaluronat pada luka bekas operasi terbukti secara klinis menghambat kontaminasi dan mencegah infeksi serta mempercepat penyembuhan luka. Asam hyaluronat berperan untuk mengikat fibroblas ke dalam matriks ekstraseluler, meningkatkan migrasi dan adesi sel sehingga mempercepat terjadinya regenerasi sel-sel baru pada luka pasca tindakan bedah. Molekul-molekul gel asam hyaluronat dapat meningkatkan proliferasi sel epitel seperti fibroblas dan limfosit yang berperan aktif pada keadaan inflamasi kronis sehingga mempercepat regenerasi sel jaringan sehat yang baru. (Wijayanto *et al.*, 2014)

Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Akin *et al.*, 2014), pengaruh hyaluronic acid terhadap migrasi sel diakibatkan oleh interaksi dengan reseptor hyaluronan (CD44, ICAM-1 dan RHAMM). Molekul CD44 merupakan molekul adesi multifungsi yang mempunyai fungsi sebagai reseptor untuk hyaluronic acid, kolagen tipe 1 dan

fibronectin. Semakin banyak reseptor yang mengikat hyaluronic acid, akan semakin banyak juga migrasi fibroblas ke daerah luka. Jumlah fibroblas yang banyak akan meningkatkan produksi kolagen. Produksi kolagen ini akan membantu peningkatan perlekatan klinis melalui perlekatan baru terhadap permukaan akar dan sementum.

Berdasarkan penjelasan di atas, maka peneliti ingin melakukan penelitian tentang Pemberian hyaluronic acid 0,8% meningkatkan jumlah sel fibroblas pada Jaringan Gingiva Pasca Insisi Flap Gingiva Pada Fase Proliferasi Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan. Pada hasil penelitian sebelumnya, diketahui bahwa asam hyaluronat dengan konsentrasi 0,8% dapat meningkatkan jumlah sel fibroblas. Pemilihan fibroblas sebagai bahan penelitian karena fibroblas merupakan sel yang paling berperan dalam penyembuhan luka sebagai pembentuk jaringan ikat yang baru.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah yang dapat diambil yaitu:

Berdasarkan latar belakang diatas, dapat dirumuskan apakah hyaluronic acid dengan konsentrasi 0,8% dapat berpengaruh terhadap peningkatan sel fibroblas pasca insisi flap gingiva ketika diamati pada fase proliferasi.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh aplikasi hyaluronid acid dengan konsentrasi 0,8% terhadap peningkatan sel fibroblas pasca insisi flap gingiva pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan.

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui bahwa pemberian hyaluronic acid dengan konsentrasi 0,8 % pasca insisi flap gingiva tikus wistar jantan menyebabkan jumlah sel fibroblas meningkat ketika diamati pada fase proliferasi yaitu pada hari ke- 14.

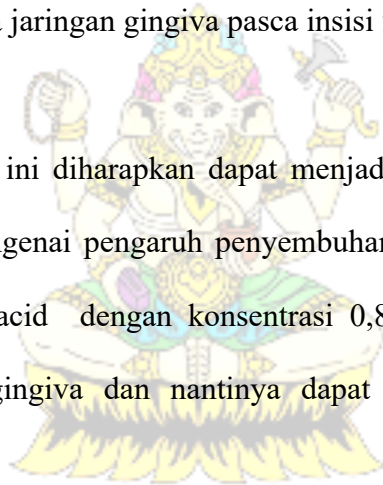
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dalam dunia kesehatan khususnya kesehatan gigi dan mulut mengenai potensi hyaluronic acid terhadap peningkatan fibroblast pada jaringan gingiva pasca insisi flap gingiva.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi literatur pendukung untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh penyembuhan insisi flap gingiva dengan menggunakan hyaluronat acid dengan konsentrasi 0,8% dapat meningkatkan sel fibroblas pada jaringan gingiva dan nantinya dapat diaplikasikan pada bidang Kedokteran Gigi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gingiva

2.1.1 Definisi Gingiva

Gingiva merupakan bagian dari mukosa rongga mulut yang menutupi prosesus alveolaris dan mengelilingi servikal gigi, gingiva merupakan bagian dari jaringan periodontal yang terdiri dari: ligamen periodontal, tulang alveolar, sementum dan gingiva. Secara klinis gingiva terbagi menjadi gingiva bebas (margin) , gingiva cekat (attached), dan gingiva interdental. Selain itu gingiva berfungsi sebagai pelindung jaringan pendukung gigi terhadap trauma mekanis dan infeksi. (Carranza *et al.*, 2019)



Gambar 2. 1 Anatomi Gingiva (Nield-Gehrig & Willman, 2011)

Gingiva yang sehat memiliki warna merah muda, terdapat tekstur seperti kulit jeruk (stipling), dan sulkus gingiva tidak lebih dari 2 mm. Warna pada gingiva tidak selalu sama tergantung pada jumlah pigmen melanin pada epitelium, derajat keratisasi epitelium, vaskularisasi serta sifat fibroblas dari jaringan ikat dibawahnya. (Fedi dkk., 2017) Bagian- bagian dari gingiva yaitu:

- a) Unattached gingiva (free gingiva atau margin gingiva), gingiva yang tidak melekat erat pada gigi, mengelilingi daerah leher gigi. Marginal gingiva ini agak condong ke arah gigi dan ujung tepinya tipis serta membulat, dinding lateral dari margin gingiva merupakan dinding dari sulkus gingiva
- b) Sulkus gingiva, merupakan suatu celah berbentuk huruf V antara gigi dan marginal gingival, kedalamannya berkisar 2mm, terdapat cairan yang berasal dari jaringan pengikat gingiva dan merembes keluar melalui epitelium sulkus yang berfungsi sebagai pembersih sulkus.
- c) Papila atau gingiva interdental yang mengisi ruangan interdental, letaknya berdekatan dari daerah akar sampai titik kontak, berfungsi mencegah terjadinya penumpukkan makanan diantara dua gigi selama pengunyahan.
- d) Gingiva cekat, melekat erat ke sementum mulai dari sepertiga bagian akar ke periosteum tulang alveolar, permukaannya terdapat bintik-bintik atau lekukan kecil yang disebut stipling.

2.1.2 Ciri-Ciri gingiva sehat

Gambaran klinis gingiva normal sangat bervariasi:

- a) Warna gingiva normal umumnya merah jambu
- b) Besar gingiva ditentukan oleh jumlah elemen seluler, intraseluler dan pasokan darah, perubahan besar gingiva merupakan gambaran yang sering dijumpai pada penyakit jaringan periodontal
- c) Kontur gingiva dipengaruhi oleh bentuk dan susunan gigi geligi pada lengkungnya, lokalisasi dan luar area kontak proksimal (interdental) gingiva

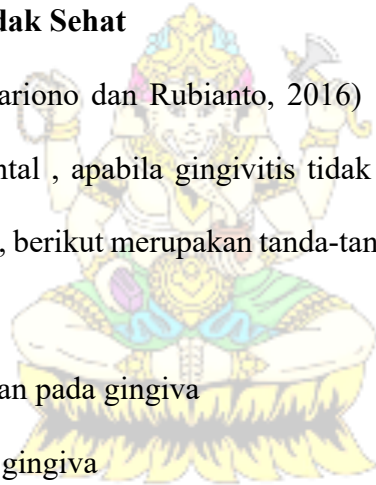
oral maupun vestibular, papila interdental menutupi bagian interdental sehingga tampak lancip.

- d) Konsisten gingiva melekat erat ke struktur dibawahnya dan tidak mempunyai lapisan submukosa sehingga tidak dapat digerakkan dan kenyal.
- e) Tekstur permukaan gingiva coklat berbintik-bintik seperti kulit jeruk (stipling), terlihat jelas jika permukaan gigi dikeringkan, stipling terjadi karena ada penonjolan berselang-seling dengan lekukan karena ikatan serat kolagen yang melekat pada papilla jaringan pengikat gingiva cekat.

2.1.3 Ciri-Ciri Gingiva Tidak Sehat

Menurut (Nur, Krismariono dan Rubianto, 2016) gingivitis merupakan tahap awal dari penyakit periodontal , apabila gingivitis tidak ditangani akan berkembang menjadi periodontitis kronis, berikut merupakan tanda-tanda dari adanya gingivitis dan periodontitis kronis:

- a) Adanya peradangan pada gingiva
- b) Perubahan warna gingiva
- c) Perubahan tekstur gingiva
- d) Perubahan posisi dari gingiva
- e) Perubahan kontur gingiva
- f) Adanya rasa nyeri
- g) Kehilangan perlekatan klinis
- h) Perubahan posisi gigi



2.2 Periodontitis Kronis

2.2.1 Definisi Periodontitis Kronis

Periodontitis merupakan suatu penyakit inflamasi destruktif pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik, yang menyebabkan kerusakan progresif pada ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan manifestasi klinis terbentuknya poket, kegoyangan gigi, hilangnya perlekatan dan resesi gingiva, dimana periodontitis kronis merupakan penyakit peradangan pada jaringan periodontal yang disebabkan oleh bakteri pada subgingiva. Periodontitis diawali dengan adanya inflamasi pada gingiva, berlanjut ke struktur jaringan penyangga gigi seperti sementum, ligamen periodontal dan tulang alveolar. Kondisi ini mengakibatkan kerusakan yang progresif dengan hilangnya perlekatan gingiva, resesi gingiva dan terjadinya kerusakan tulang alveolar, serta terjadi pembentukan poket periodontal. Migrasi patologis yang menimbulkan diastema, kegoyangan gigi, hingga berakibat tanggalnya gigi merupakan kondisi yang sering terjadi pada penderita periodontitis (Purbowati & Kurniawan, 2022).

Etiologi peradangan gingiva pada periodontitis kronis adalah adanya plak bakteri subgingiva seperti *porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteriodes forshythus*, *fusobacterium nucleatum*, dan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Bakteri-bakteri tersebut mampu merusak jaringan dengan menghasilkan beberapa produk bakteri seperti kolagenase, protease, lipopolisakarida dan asam lipoteikoat (Purbowati & Kurniawan, 2022). Periodontitis merupakan faktor resiko yang berperan terhadap gangguan fungsi pengunyahan dan hilangnya gigi, kelainan yang sering dijumpai dan terjadi pada manusia. Bedah flap periodontal merupakan salah satu terapi

perawatan dalam bidang periodonsia dengan tujuan untuk eliminasi plak, kalkulus, jaringan nekrosis dan jaringan granulasi pada kerusakan tulang dengan poket sedang sampai dalam serta menempatkan material regeneratif. (Oktawati & Astuti, 2014)

2.3 Insisi dan Penyembuhan Luka

2.3.1 Definisi Insisi

Pada periodontitis kronis salah satu perawatan yang dapat dilakukan adalah bedah flap periodontal yang merupakan salah satu prosedur yang paling sering digunakan dalam perawatan periodontal. Terapi periodontal ini dilakukan untuk meningkatkan akses dan pandangan (visibilitas) untuk eliminasi plak, kalkulus, jaringan nekrosis dan jaringan granulasi pada poket yang mengalami kerusakan tulang, memperbaiki jaringan periodontal yang rusak sebagai faktor predisposisi bagi penyakit periodontal selanjutnya, menyediakan ruang untuk menempatkan material regeneratif. Hasil yang diharapkan dari prosedur bedah periodontal ini adalah penyembuhan poket melalui regenerasi jaringan periodontal. (Ramadhani *et al.*, 2024). Selain itu faktor pertimbangan dipilihnya metode flap insisi dalam prosedur bedah flap periodontal adalah mempunyai aksesibilitas yang baik, suplai darah yang memadai, jarak pandang yang luas serta ruang flap yang tersedia untuk instrumentasi cukup sehingga dapat mengurangi terjadinya trauma dan komplikasi pasca pembedahan, metode flap tidak hanya penting untuk meningkatkan visibilitas yang optimal dan akses yang memadai tetapi juga untuk meminimalkan terjadinya komplikasi yang menghambat proses penyembuhan gingiva pasca operasi (Oktawati & Astuti, 2014). Seperti prosedur bedah mulut lainnya, bedah periodontal dapat mengakibatkan perdarahan pasca operasi, perlukaan, nyeri, pembengkakan, perubahan warna jaringan, dan memar.

2.3.2 Definisi Penyembuhan Luka Insisi

Luka merupakan suatu bentuk kerusakan jaringan pada kulit yang disebabkan kontak dengan sumber panas (seperti bahan kimia, air panas, api, radiasi, dan listrik), hasil tindakan medis, maupun perubahan kondisi fisiologis. Luka menyebabkan gangguan pada fungsi dan struktur anatomi tubuh. Berdasarkan waktu dan proses penyembuhannya, luka dapat diklasifikasikan menjadi luka akut dan kronik (Purnama *et al.*, 2017). Luka akut merupakan cedera jaringan yang dapat pulih kembali seperti keadaan normal dengan bekas luka yang minimal dalam rentang waktu 8-12 minggu, sedangkan luka kronik merupakan luka dengan proses pemulihan yang lambat, dengan waktu penyembuhan lebih dari 12 minggu dan terkadang dapat menyebabkan kecacatan. Kegagalan pemulihan luka kronik sering disebabkan karena fisiologis (seperti diabetes melitus (DM) dan kanker), infeksi terus menerus, dan rendahnya tindakan pengobatan yang diberikan.

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks karena adanya kegiatan bioseluler dan biokimia yang terjadi secara berkesinambungan. Proses penyembuhan luka tidak hanya terbatas pada proses regenerasi yang bersifat lokal, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor endogen, seperti umur, nutrisi, imunologi, pemakaian obat-obatan dan kondisi metabolik. Proses penyembuhan luka pasca insisi adalah proses penggantian jaringan yang rusak atau mati oleh jaringan baru dan sehat dan dibagi ke dalam beberapa tahapan yaitu: inflamasi, proliferasi dan maturasi.

1. Fase inflamasi

Reaksi inflamasi adalah respon fisiologis normal tubuh dalam mengatasi luka. Inflamasi ditandai oleh rubor (kemerahan), tumor (pembengkakan), calor (hangat),

dan dolor (nyeri). Tujuan dari reaksi inflamasi ini adalah untuk membunuh bakteri yang mengkontaminasi luka (Suryadi et al., 2013). Fase inflamasi terjadi pada awal kejadian atau saat luka hingga hari ke 3 atau ke 5, pada fase ini terjadi dua kegiatan utama yaitu respon vaskular dan respon inflamasi. Respon vaskular dimulai dengan respon hemostatik tubuh dalam waktu lima detik pasca terjadinya luka. Sekitar jaringan luka akan mengalami iskemia yang merangsang pelepasan histamine dan zat vasoaktif yang menyebabkan vasodilatasi, vasokonstriksi dan pembentukan lapisan fibrin. Lapisan fibrin membentuk scab atau keropeng diatas permukaan luka untuk melindungi luka dari kuman.

Pada tahap ini, sel yang pertama kali bekerja adalah neutrofil atau polimorfonuklear (PMN). Respon inflamasi menyebabkan terjadi kebocoran plasma pada pembuluh darah dengan melepaskan PMN ke dalam jaringan sekitar luka. Neutrofil bertugas memfagositosis debris dan mikroorganisme serta memberikan garis pertahanan pertama terhadap infeksi. Neutrofil dibantu oleh sel mast dan selanjutnya fibrin akan dipecah menjadi bagian degradasi dan menarik sel berikutnya untuk ikut terlibat. Limfosit berperan untuk melepaskan limfokin yang sangat memiliki pengaruh pada proses inflamasi. Limfokin sendiri akan mempengaruhi agregasi dan kemotaksis makrofag dalam proses penyembuhan luka. Makrofag merupakan sel yang bertindak sebagai kontraktor penyembuhan luka, makrofag berfungsi untuk memfagositosis bakteri dan jaringan mati. Makrofag mensekresi proteinase untuk mendegradasi matrik ekstraseluler (ECM) dan penting untuk membuang material asing, merangsang pergerakan sel serta mengeluarkan kemotaktik komplemen dan faktor pertumbuhan seperti *fibroblast growth factor (FGF)*, *epidermal growth factor (EGF)*, *transforming*

growth factor beta (TGF- β), dan *interleukin-1 (IL-1)* untuk mengarahkan ke tahap berikutnya. (Suryadi *et al.*, 2013)

2. Fase proliferasi

Pada fase ini terjadi penurunan jumlah sel-sel inflamasi, tanda-tanda radang berkurang, munculnya sel fibroblast yang berproliferasi, pembentukan pembuluh darah baru, epitelisasi dan kontraksi luka. Matriks fibrin yang dipenuhi platelet dan makrofag mengeluarkan growth factor yang mengaktivasi fibroblast. Fibroblast bermigrasi ke daerah luka dan mulai berproliferasi hingga jumlahnya lebih dominan dibandingkan sel radang pada daerah tersebut. Fase ini terjadi pada hari ketiga sampai hari kelima. (Suryadi *et al.*, 2013)

Dalam melakukan migrasi, fibroblast mengeluarkan matriks metaloproteinase (MMP) untuk memecah matriks yang menghalangi migrasi. Fungsi utama dari fibroblas adalah sintesis kolagen sebagai komponen utama ECM. Kolagen tipe I dan III adalah kolegan utama pembentuk ECM dan normalnya ada pada dermis manusia. Kolagen tipe III dan fibronectin dihasilkan fibroblast pada minggu pertama dan kemudian kolagen tipe III digantikan dengan tipe I. Kolagen tersebut akan bertambah banyak dan menggantikan fibrin sebagai penyusun matriks utama pada luka. Pembentukan pembuluh darah baru atau angiogenesis adalah proses yang dirangsang oleh kebutuhan energi yang tinggi untuk sel itu berproliferasi. Selain itu angiogenesis juga dibutuhkan untuk mengatur vaskularisasi yang rusak akibat luka dan distimulasi kondisi laktak yang tinggi, kadar PH yang asam, dan penurunan tekanan oksigen di jaringan.(Suryadi *et al.*, 2013)

Setelah trauma, sel endotel yang aktif karena terekspos berbagai substansi akan mendegradasi membran basal dari vena postkapiler, sehingga migrasi sel akan terjadi antara celah tersebut. Migrasi sel ke dalam endotel ini diatur oleh *fibroblast growth factor* (FGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *transforming growth factor- β* (TGF- β). Pembelahan dari sel endotel ini akan membentuk lumen. Kemudian deposisi dari membran basal akan menghasilkan maturasi kapiler. Pada tahap ini terjadi pula proses granulasi atau proses tumbuhnya sel-sel baru yang berasal dari kolagen yang dikeluarkan oleh sel fibroblas. Setelah sebelumnya jaringan granulasi terjadilah pula tahap epitelisasi yaitu proses pembentukan kembali lapisan kulit yang rusak. Pada tepi luka, keratinosit akan berproliferasi setelah kontak dengan ECM dan kemudian bermigrasi dari membran basal ke permukaan yang baru terbentuk, dan akan berikatan dengan kolagen tipe I dan bermigrasi menggunakan reseptor spesifik integrin. (Arisanty & Irma, 2014).

3. Fase Remodelling

Fase maturasi terjadi setelah jaringan granulasi sepenuhnya mengisi luka dan proses reepitelisasi selesai. Fase ini dimulai pada hari ke-21 pasca trauma hingga 2 tahun. Pada fase ini terjadi kontraksi luka dan remodeling kolagen yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru yang mengisi luka, pertumbuhan epitel normal dan integritas struktural jaringan baru yang mengisi luka, pertumbuhan epitel normal dan pembentukan jaringan-jaringan parut. Fibroblast akan berdiferensiasi menjadi myofibroblast yang dipengaruhi oleh sitokin TGF- β . Myofibroblas merupakan fibroblas yang mengandung komponen mikrofiliamen aktin intraseluler yang dapat mengekspresikan α -Smooth Muscle Action (α -SMA) yang

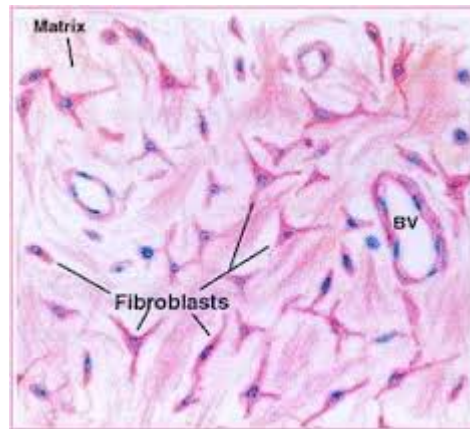
akan menyebabkan luka berkontraksi dan melakukan perlekatan dengan kolagen serta membantu mengurangi timbulnya bekas luka. Kemudian akan terjadi maturasi matriks intraseluler dan degradasi asam hyaluronat dan fibronectin. (Syananda dkk.,2024)

2.4 Sel Fibroblas

2.4.1 Definisi Sel fibroblas

Proses penyembuhan luka khususnya pada fase proliferasi, akan terlihat peningkatan jumlah sel dan faktor-faktor penyembuhan luka dan sel yang paling umum ditemui adalah sel fibroblas (L. Fibra, serat: Yunani Bлатos, benih: Latin) yang merupakan sel paling banyak ditemukan pada jaringan ikat dan mensintesis beberapa komponen matriks ekstraseluler (kolagen, elastin, retikuler) beberapa makromolekul anionik (glikosaminoglikans, proteoglikans) serta glikoprotein multiadesif, laminin dan fibronectin yang dapat mendorong perletakan sel pada substrat. Di samping itu, sel fibroblas mensekresikan sitokin dan beberapa faktor pertumbuhan (*growth factors*) diantaranya dapat menstimulasi proliferasi sel dan menghambat proses diferensiasi. Fibroblas merupakan sel induk yang berperan membentuk dan meletakkan serat-serat dalam matriks terutama serat kolagen.(Sumbayak, 2015)

Fibroblas adalah sel dominan pada jaringan ikat yang berasal dari jaringan mesenkim yang berpengaruh dalam perbaikan jaringan ikat pada gingiva. Fibroblas adalah sel yang aktif pada jaringan ikat yang akan membentuk serat kolagen, retikuler, dan juga elastis. Sel fibroblas secara histologis mempunyai bentuk gepeng dengan nukleus yang berbentuk oval, dengan satu atau dua nukelolus, serta memiliki juluran sitoplasma.



Gambar 2. 2 Sel Fibroblas Secara Mikroskopis (Taqwim, 2011)

Fibroblas merupakan sel berbentuk pipih dan bercabang, dengan inti sel yang tampak pucat saat sel direntangkan. Inti fibroblas memiliki bentuk lonjong, dikelilingi oleh membran inti yang halus, serta mengandung satu atau dua anak inti yang tampak jelas, dengan granula kromatin yang halus dan sedikit jumlahnya. Dalam kondisi tertentu, fibroblas dapat tampil dalam bentuk stelata gepeng dengan beberapa cabang ramping, meskipun morfologi ini hanya muncul pada situasi tertentu. Pada kondisi tersebut, inti sel tampak memanjang dan menonjol, namun bentuk keseluruhan sel sering kali sulit dikenali pada sediaan jaringan patologis. Dalam beberapa preparat patologi, fibroblas tampak tidak memiliki batas sel yang jelas, sehingga pengamatan terhadap ciri-ciri inti menjadi petunjuk utama dalam mengidentifikasi sel fibroblas. (Sumbayak, 2015)

2.4.2 Peran Sel Fibroblas dalam Proses Penyembuhan Luka

Proliferasi dari fibroblas menentukan hasil akhir dari penyembuhan luka. Fibroblas akan menghasilkan kolagen yang akan menautkan luka, dan fibroblas juga akan mempengaruhi proses reepitelisasi yang akan menutup luka. Peran fibroblas

sangat besar pada proses perbaikan, yaitu bertanggung jawab pada persiapan menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan. Pada keadaan normal, aktivitas pembelahan fibroblas sangat jarang terlihat, namun ketika terjadi perlukaan sel ini terlihat lebih aktif dalam memproduksi matriks ekstraseluler. Proliferasi fibroblas dalam proses penyembuhan luka secara alami distimulasi oleh *interleukin-1 β* (IL-1 β), *platelet derived growth factor* (PDGF), dan *fibroblas growth factor* (FGF). Selain itu, Kozaki dkk (1998) mengungkapkan bahwa migrasi fibroblas pada area perlukaan distimulasi oleh *transforming growth factor* (TGF β), yaitu faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh jaringan granulasi yang terbentuk selama proses inflamasi. Proses penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh peranan migrasi dan proliferasi fibroblas pada area perlukaan. (Sumbayak, 2015)

2.5 Hyaluronic Acid (Gengigel Prof®)

2.5.1 Definisi Hyaluronic Acid

Hasil yang diharapkan dari prosedur bedah periodontal ini adalah penyembuhan poket melalui regenerasi jaringan periodontal, diperlukan sebuah material yang dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka tersebut. Hyaluronic Acid merupakan anggota keluarga besar dari glikosaminoglikan (GAG), dan merupakan komponen utama matriks ekstraseluler, fitur unik yang membedakan hyaluronic acid dari GAG lainnya adalah strukturnya yang sederhana dan ukuran molekulnya yang besar. Molekul asam hyaluronat terdiri dari asam D-glukoronat dan N-asetil-D-glukosamin yang terikat dengan hubungan β -glikosidik. Satuan molekul sederhana ini berulang ribuan kali membentuk struktur polimer linier yang sangat panjang, dengan berat molekul mencapai 5×10^6 kDa (Amsia, 2021)

Asam hyaluronat merupakan komponen penting dari matriks ligamen periodontal dan berperan penting dalam berbagai adesi, migrasi, dan diferensiasi sel yang dimediasi oleh berbagai protein pengikat dan permukaan sel reseptor CD44. Asam hyaluronat juga memiliki efek bakteriostatik dan antiinflamasi yang memainkan peran penting dalam proses penyembuhan luka. (Akin *et al.*, 2014)

2.5.2 Keberadaan dan peran fisiologi Asam Hyaluronat

Asam hyaluronat merupakan polisakarida linier yang terdapat dalam matriks ekstraseluler dan banyak ditemukan di berbagai bagian tubuh seperti jaringan ikat, cairan sinovial, sel mesenkim embrionik, cairan vitreus, kulit, serta jaringan atau organ lainnya. Senyawa ini memiliki karakteristik biofisik unggul, termasuk viskositas dan elastisitas yang tinggi. Selain itu, hyaluronic acid juga menunjukkan berbagai aktivitas biologis seperti antibakteri, antijamur, antiinflamasi, osteogenik, dan proangiogenik. Dalam konteks fisiologis, asam hyaluronat berperan penting dalam berbagai proses biologis, termasuk mediasi dan transduksi sinyal, pengaturan adhesi dan proliferasi sel, serta diferensiasi sel. Komponen ini juga berkontribusi dalam memperkuat dan menstabilkan interaksi antara ligan dan reseptornya, serta mengaktivasi faktor pertumbuhan yang terlibat dalam pengaturan proliferasi, diferensiasi, migrasi, dan sintesis protein matriks ekstraseluler. (Gede *et al.*, 2020)

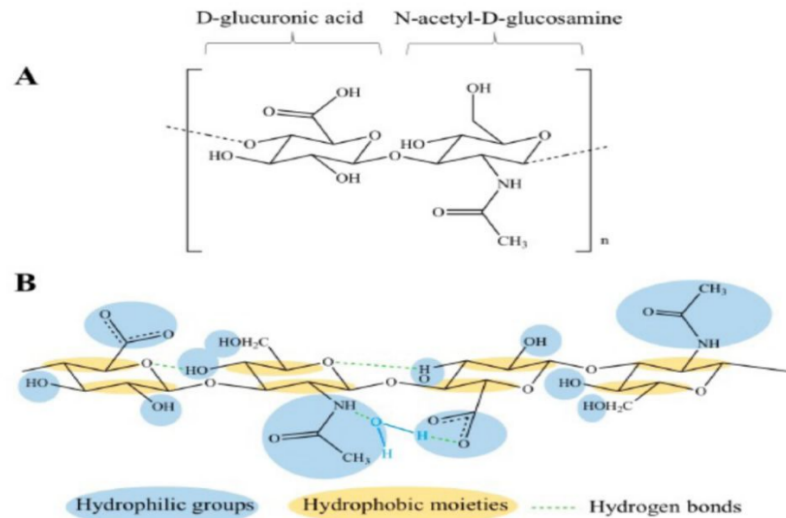
Mekanisme kerja hyaluronic acid (AH) berlangsung melalui dua jalur utama, yaitu mekanisme aktif dan pasif. Mekanisme pasif bergantung pada sifat fisikokimia dari AH, terutama berat molekul dan konsentrasinya. AH dengan berat molekul tinggi cenderung membentuk ikatan yang lebih kuat dibandingkan dengan AH berbobot molekul rendah. Peningkatan berat molekul dan konsentrasi AH akan meningkatkan

sifat viskositas dan viskoelastisitasnya. AH dengan berat molekul tinggi juga diduga memiliki efek antiinflamasi yang berperan dalam mempercepat proses penyembuhan. Mekanisme aktif dari AH melibatkan stimulasi jalur transduksi sinyal, yang dimulai dari interaksi antara ligan dan reseptor, baik melalui mekanisme autokrin maupun parakrin. Asam hialuronat juga diperkirakan mampu berikatan dengan reseptor transmembran pada permukaan sel endotel. Efek antiinflamasi AH ini diyakini terkait dengan kemampuannya dalam menghambat aktivitas enzim proteolitik yang berperan dalam peradangan dan kerusakan jaringan. (Gede *et al.*, 2020)

2.5.3 Struktur fisik dan kimia hyaluronic acid

Hyaluronic Acid merupakan polimer alami yang tergolong dalam kelompok glikosaminoglikan (GAG), yaitu jenis heteropolisakarida yang mampu berdifusi ke dalam berbagai jenis sel, termasuk sel epitel, jaringan ikat, dan serabut saraf. Molekul AH dapat mencapai berat molekul yang sangat tinggi (10⁸ Da) sedangkan molekul GAG lainnya memiliki berat molekul yang relatif lebih rendah (< 5x 10⁴ Da). Gambar 2.3 menunjukkan struktur kimia Hyaluronic Acid. Pada individu dewasa dengan berat badan sekitar 70 kg, total kandungan asam hialuronat diperkirakan mencapai sekitar 15 gram. Senyawa ini tersebar luas di berbagai jenis sel dan berperan dalam pembentukan membran periseluler, khususnya pada matriks ekstraseluler (ECM) jaringan ikat sekitar 50% dari total asam hialuronat dalam tubuh terdapat pada lapisan dermis dan epidermis kulit. AH terdiri dari unit disakarid berulang (N-asetil-galaktosamin dan N-asetil glukosamin) yang dihubungkan oleh ikatan 1,4- glikosidik. Dalam larutan fisiologis, HA kelompok karboksil akan bermuatan negatif dan dapat diseimbangkan dengan mengikat ion positif seperti akan membentuk garam hyaluronat, garam bersifat sangat

hidrofilik terhadap molekul air sehingga akan membentuk penghalang di sekitarnya. Dalam larutan berbasis air, AH bersifat hidrofobik yang dapat mempercepat proses agregasi pada reaksi polimerisasi. (Gede *et al.*, 2020)



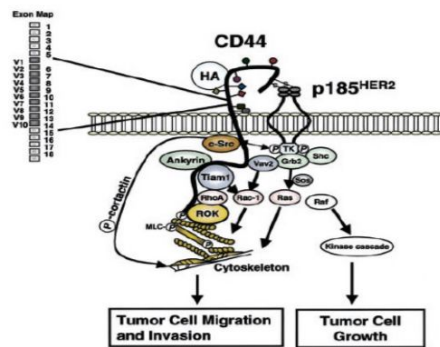
Gambar 2. 3 Struktur kimia Asam Hyaluronat ; B. Hidrofilik dan sifat hidrofobik HA melalui ikatan hidrogen B (Gede *et al.*, 2020)

2.5.4 Mekanisme AH untuk mempercepat regenerasi gingiva setelah Insisi flap gingiva

Gel hyaluronic acid sebagai terapi tambahan pada penyakit periodontal, bekerja dengan memperlemah ikatan sel sel jaringan yang mengalami inflamasi kronis sehingga mudah terlepas dan digantikan oleh regenerasi sel baru, mediator antiinflamasi, proliferasi dan migrasi sel, angiogenesis serta reepitelisasi melalui proliferasi sel basal keratin. Sifat viskoelastik pada asam hyaluronat dapat menghambat penetrasi bakteri dan virus pada luka pasca operasi. AH berperan untuk mengikat fibroblas ke dalam matriks ekstraseluler, meningkatkan migrasi dan adesi sel sehingga

mempercepat terjadinya regenerasi sel sel baru pada luka pasca tindakan bedah. Selain itu asam hyaluronat berperan dalam kelembaban jaringan, penyerapan air dan ion yang merupakan lingkungan terbaik untuk bermigrasi yang mempercepat terjadinya regenerasi sel-sel baru sehingga mempercepat penyembuhan. Asam hyaluronat juga berperan mengaktifkan reseptor CD 44 untuk berikatan dengan limfosit, sel sel radang dan sel sel jaringan ikat. Asam hyaluronat juga mempunyai kemampuan mengikat fibrin dalam jendalan darah. Fibrin yang membesar dan porus mengaktifkan migrasi sel terutama monosit, leukosit, dan netrofil ini berperan dalam eliminasi terhadap benda asing termasuk bakteri patogen. (Wijayanto *et al.*, 2014)

Hyaluonic Acid juga memacu pembentukan pembuluh-pembuluh darah baru pada bekas luka operasi, sehingga suplai oksigen dan sel sel darah akan semakin bertambah. Bertambahnya suplai oksigen dan sel sel darah akan berperan dalam eliminasi bakteri patogen dan regenerasi jaringan. Keadaan tersebut mempercepat terjadinya regnerasi jaringan dan mempercepat penyembuhan luka sehingga *clinical attachment loss* berkurang. Hyaluronic Acid mempunyai sifat higroskopis sehingga dapat berada lebih lama pada poket periodontal. Sifat lain dari AH adalah viskoelastis yaitu mengisi celah dan melindungi permukaan sel maupun jaringan, sifat ini menghambat penetrasi bakteri dan virus pada luka pasca tindakan operasi. Dalam fase inflamasi, asam hyaluronat bekerja mengurangi *limhphoplasmocyt inflamato* yang berperan dalam memperlama proses peradangan sel. AH juga mengurangi proliferasi sel epitel yang aktif pada fase inflamasi dalam penyakit periodontitis kronis. (Wijayanto *et al.*, 2014)



Gambar 2. 4 Jalur sinyal HA- CD 44-27 (Gede et al., 2020)

2.6 Gel

Menurut farmakope Indonesia IV (1995) gel adalah sistem semipadat yang terdiri suspensi yang terdiri dari partikel anorganik kecil atau molekul organik besar yang terpenetrasi oleh cairan. Bentuk sediaan gel mempunyai beberapa keuntungan dibandingkan dengan sediaan topikal lainnya, yaitu memiliki kemampuan pelepasan obat yang baik, mudah dibersihkan dengan air, dan mempunyai kemampuan untuk menyebarkan dengan baik pada kulit. Sediaan gel memerlukan basis untuk memperoleh sediaan dengan stabilitas dan kompatibilitas yang tinggi, toksisitas yang rendah dan kemampuan meningkatkan waktu kontak dengan kulit.(Wahidah *et al.*, 2024)

Gel memiliki beberapa keuntungan dibanding sediaan topikal lain yaitu kemampuan penyebarannya baik pada kulit, tidak menghambat fungsi fisiologis kulit karena tidak melapisi permukaan kulit secara kedap dan tidak menyumbat pori-pori kulit, memberi sensasi dingin, mudah dicuci dengan air, memungkinkan pemakaian pada bagian tubuh yang berambut serta pelepasan obatnya baik. Selain itu gel juga menjadi salah satu bentuk sediaan farmasi yaitu tidak lengket, pada suhu penyimpanan

viskositas gel tidak mengalami perubahan, daya serap yang baik, transparan, lembut, mudah dioleskan, dan tidak menyebabkan kulit kering. (Affandy *et al.*, 2021)

2.7 Tikus Wistar

2.7.1 Definisi Tikus Wistar

Tikus wistar adalah salah satu hewan coba yang paling banyak digunakan sebagai model dalam penelitian biomedik (Johnson, 2012). Tikus wistar (albino) dikembangkan pertama kali di Wistar Institute (Philadelphia, PA) pada tahun 1906 dengan nama katalog WISTARAT (Clause BT, 1998: Wistar Institute, 2014). Galur ini terus dibiakkan hingga kini karena ideal sebagai hewan model untuk berbagai tujuan penelitian (Fitria & Sarto, 2014). Melalui seleksi keturunan dan perkawinan silang, tikus wistar berkembang menjadi strain yang stabil genetiknya, sehingga dapat memberikan keandalan dalam penelitian ilmiah (Schroder dkk., 2020). Tikus wistar biasa dikenal dengan nama lain Norway Rat. Adapun tikus wistar ini berasal dari wilayah cina kemudian mulai menyebar ke Eropa bagian barat. Selain itu, tikus wistar ini juga terdapat pada wilayah Asia Tenggara dan berkembang biak di Filipina, Indonesia, Laos, Malaysia, dan Singapura (Swari, 2017)

Salah satu alasan mengapa tikus menjadi subjek penelitian yang umum adalah karena kesamaan genetik mereka dengan manusia. Tikus memiliki sekitar 90% gen manusia yang identik, yang memungkinkan para peneliti untuk mempelajari berbagai penyakit manusia dan mencari obat-obatan baru dengan menggunakan tikus sebagai model eksperimental. Tikus norwegia (*Rattus norvegicus*) berkontribusi pada penelitian tentang fisiologi, biologi, reproduksi, endokrinologi, hipertensi, penyakit

menular, nutrisi, toksikologi, transplantasi, dan banyak bidang lainnya (Prastyo Wati, 2024).

Reproduksi tikus sendiri sangat dipengaruhi oleh kondisi lingkungan terutama ketersediaan pangan. Daerah dengan musim hujan dan kemarau bervariasi sedikit sepanjang tahun, dimana makanan tidak jauh berbeda. Selama musim hujan tikus akan mendapat banyak makanan dan ketersediaan pangan meningkat. Sedangkan pada musim kemarau sumber air sangat terbatas, sehingga sangat sulit bagi tikus untuk bereproduksi bahkan bisa tidak bereproduksi. Tikus hidup di tempat yang tersedia makanan dan tempat berlindung yang memadai. Tikus akan tinggal di tempat berlindung yang memadai dari panas dan pemangsa. Tempat tersebut terutama pada semak-semak atau daerah berumput lain di dekat mata air dan makanan. (Syamsu, 2016)

2.7.2 Klasifikasi Ilmiah

Tikus adalah hewan pengerat yang merupakan anggota famili mamalia yang keberadaannya masih ada. Anggota spesies hewan pengerat saat ini ditempatkan ke dalam 300 keluarga, yang tersebar di 18 subfamili dan mencakup sebagian besar tikus dan mencit (Musser dan carlton, 2005). Hewan pengerat merupakan urutan mamalia hidup yang paling melimpah dan diversifikasinya, memiliki sekitar 40% dari total jumlah spesies mamalia. Keanekaragaman yang luar biasa selalu menjadi tantangan bagi mereka yang tertarik dengan asal usulnya, cara radiasinya dan waktu diversifikasinya (Hutchon *et al.*, 2002) Adapun klasifikasi ilmiah dari tikus wistar menurut Muser dan carleton, 2005 adalah sebagai berikut.

Kingdom : Animalia
Phylum : Chordata
Subphylum : Vertebrata
Class : Mammalia
Subclass : Theria
Infraclass : Eutheria
Order : Rodentia
Suborder : Mymorpha
Family : Muridae
Superfamily : Muroidea
Subfamily : Murinae
Genus : Rattus
Spesies : Rattus norvegicus



2.7.3 Morfologi Ilmiah

Rattus norvegicus strain wistar memiliki karakteristik morfologi yaitu memiliki kepala yang lebar, telinga yang panjang, ekor yang panjangnya proporsional dengan tubuhnya (panjangnya kurang dari panjang tubuh). Fenotip albino pada tikus wistar termanifestasi dalam warna bulu yang pucat, dengan mata yang menonjol dalam warna merah muda atau merah (Schroder *et al.*, 2020). Selain itu, tikus ini memiliki ukuran tubuh yang moderat hingga besar untuk tikus laboratorium. Memiliki usia reproduksi pada 7- 10 minggu dengan berat badan 100-227g, dan lama kehamilan 19-22 hari.



Gambar 2.5 Tikus Wistar Sumber: (Al- Hajj et al., 2016)

