

ARTIKEL PENELITIAN

Pengaruh konsentrasi gel *high molecular weight hyaluronic acid* terhadap jumlah fibroblas gingiva tikus Wistar

Malianawati Fauzia✉, Revana Anjelina Cantika Jamal, Khusnul Munika Lestari, Diena Fuadiyah, Rudhanton

Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia
JI Veteran, Ketawanggede, Lowokwaru, Malang, Jawa Timur, Indonesia; ✉ koresponden: revanacantika17@gmail.com

Submisi: 29 Desember 2025; Revisi: 17 Maret 2026; Penerimaan: 12 April 2026

ABSTRAK

Penyembuhan luka gingiva merupakan proses biologis kompleks yang melibatkan berbagai respons seluler, terutama aktivitas fibroblas sebagai komponen utama pembentukan jaringan ikat. *High molecular weight Hyaluronic Acid* (HMW-HA) dikenal memiliki peran penting dalam mendukung proses penyembuhan luka melalui regulasi migrasi dan proliferasi sel serta pembentukan matriks ekstraseluler. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian gel HMW-HA dengan berbagai konsentrasi terhadap jumlah fibroblas pada penyembuhan luka gingiva tikus Wistar. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan *post-test only control group design* menggunakan 28 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi ke dalam tujuh kelompok, terdiri atas kelompok kontrol negatif, kontrol positif (Gengigel® 0,2%), serta lima kelompok perlakuan gel HMW-HA dengan konsentrasi 0,2%, 0,4%, 0,6%, 0,8%, dan 1%. Luka standar dibuat pada gingiva, diikuti pemberian gel secara topikal selama tujuh hari. Jaringan gingiva kemudian diperiksa secara histopatologis menggunakan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* untuk menghitung jumlah fibroblas. Hasil penelitian menunjukkan adanya variasi jumlah fibroblas antar kelompok perlakuan, dengan rerata tertinggi pada kelompok gel HMW-HA konsentrasi 1% dan terendah pada kelompok kontrol negatif. Analisis statistik menggunakan *One-Way ANOVA* menunjukkan bahwa perbedaan jumlah fibroblas antar kelompok tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$), namun secara deskriptif terlihat kecenderungan peningkatan jumlah fibroblas seiring dengan meningkatnya konsentrasi gel HMW-HA. Dari hasil penelitian disimpulkan bahwa gel HMW-HA berpotensi mendukung proses penyembuhan luka gingiva melalui peningkatan respons seluler fibroblas, meskipun diperlukan penelitian lanjutan untuk mengonfirmasi signifikansi klinis temuan ini.

Kata kunci: fibroblas; *hyaluronic acid*; penyembuhan luka gingiva; tikus Wistar

ABSTRACT: *Effect of high molecular weight hyaluronic acid gel concentration on gingival fibroblasts in Wistar rats.* Gingival wound healing is a complex biological process involving various cellular responses, particularly the activity of fibroblasts as key components in connective tissue formation. High molecular weight (HMW-HA) is known to play an important role in supporting wound healing through the regulation of cell migration, proliferation, and extracellular matrix formation. This study aimed to evaluate the effect of HMW-HA gel at different concentrations on fibroblast counts during gingival wound healing in Wistar rats. This experimental laboratory study employed a post-test only control group design using 28 male Wistar rats divided into seven groups, consisting of a negative control group, a positive control group (0.2% Gengigel®), and five treatment groups receiving HMW-HA gel at concentrations of 0.2%, 0.4%, 0.6%, 0.8%, and 1%. Standardized gingival wounds were created and treated with topical gel application for seven days. Gingival tissues were then examined histopathologically using Hematoxylin-Eosin staining to determine fibroblast counts. The results demonstrated variations in fibroblast numbers among the treatment groups, with the highest mean observed in the 1% HMW-HA gel group and the lowest in the negative control group. Statistical analysis using One-Way ANOVA revealed no significant differences among groups ($p > 0.05$); however, a descriptive trend indicated an increase in fibroblast counts with higher concentrations of HMW-HA gel. In conclusion, HMW-HA gel shows potential in supporting gingival wound healing by enhancing fibroblast cellular responses, although further studies are required to confirm the clinical significance of these findings.

Keywords: fibroblasts; *hyaluronic acid*; gingival wound healing; Wistar rats

PENDAHULUAN

Gingiva merupakan jaringan mukosa mastikasi yang berperan penting dalam melindungi jaringan periodontal serta menjaga stabilitas dan kesehatan gigi. Kerusakan atau luka pada jaringan gingiva dapat terjadi akibat berbagai prosedur klinis dalam kedokteran gigi, seperti gingivektomi, scaling dan root planing, maupun trauma mekanis lainnya. Luka pada jaringan gingiva memerlukan proses penyembuhan yang optimal agar integritas jaringan periodontal dapat kembali terbentuk serta fungsi dan kesehatan jaringan dapat dipertahankan.¹

Penyembuhan luka gingiva merupakan proses biologis yang kompleks dan terkoordinasi yang melibatkan beberapa fase, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Pada fase proliferasi, fibroblas memegang peranan sentral dalam pembentukan jaringan ikat baru melalui sintesis matriks ekstraseluler dan kolagen yang menentukan kekuatan serta kualitas jaringan hasil penyembuhan. Peningkatan aktivitas dan jumlah fibroblas sering digunakan sebagai indikator penting keberhasilan penyembuhan luka jaringan lunak, termasuk jaringan gingiva.^{2,3}

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mendukung proses penyembuhan luka gingiva, salah satunya melalui penggunaan bahan topikal yang dapat meningkatkan respons regenerasi jaringan. *Hyaluronic acid* (HA) merupakan komponen utama matriks ekstraseluler yang secara alami terdapat pada jaringan periodontal dan berperan dalam regulasi hidrasi jaringan, migrasi sel, serta modulasi respons inflamasi. HA dengan berat molekul tinggi (*high molecular weight hyaluronic acid* (HMW-HA)) diketahui memiliki sifat antiinflamasi, anti-edema, serta kemampuan mendukung proliferasi fibroblas dan angiogenesis, sehingga berpotensi mempercepat proses penyembuhan luka periodontal.^{4,5} Produk berbasis HA seperti Gengigel telah digunakan secara luas dalam praktik kedokteran gigi dan dilaporkan dapat membantu perbaikan jaringan gingiva, namun produk tersebut umumnya mengandung kombinasi bahan tambahan lain yang berpotensi memengaruhi respons jaringan.^{6,7}

Meskipun peran HMW-HA dalam penyembuhan jaringan periodontal telah banyak dilaporkan, kajian mengenai pengaruh variasi konsentrasi HMW-HA murni terhadap jumlah fibroblas pada penyembuhan luka gingiva masih terbatas. Sebagian besar penelitian sebelumnya berfokus pada parameter klinis atau menggunakan produk HA dengan campuran bahan aktif lain, sehingga efek spesifik konsentrasi HMW-HA terhadap respons seluler belum sepenuhnya dipahami. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh konsentrasi gel HMW-HA terhadap jumlah fibroblas pada penyembuhan luka gingiva tikus Wistar sebagai dasar ilmiah pengembangan terapi penyembuhan luka gingiva yang lebih efektif dan biokompatibel.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan *post-test only control group design*. Penelitian dilaksanakan pada tahun 2024 di laboratorium hewan coba dan laboratorium histopatologi yang berafiliasi dengan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya. Seluruh prosedur penelitian telah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian (*Animal Care and Use Committee*), Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia dengan nomor 064-KEP-UB-2024.

Subjek penelitian menggunakan 28 ekor tikus Wistar jantan sehat dengan berat badan relatif homogen yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi tikus Wistar jantan yang belum pernah digunakan dalam penelitian sebelumnya serta memiliki kondisi sehat yang ditandai dengan gerakan aktif, bulu tebal, mata jernih, dan berwarna putih mengkilap. Kriteria eksklusi meliputi tikus yang mati atau mengalami sakit selama penelitian berlangsung, tikus yang pernah digunakan sebagai hewan uji pada penelitian sebelumnya, serta tikus yang mengalami penurunan berat badan secara signifikan selama masa penelitian. Hewan coba dibagi secara acak ke dalam tujuh kelompok, terdiri atas satu kelompok kontrol

negatif tanpa perlakuan, satu kelompok kontrol positif yang diberikan Gengigel® 0,2%, serta lima kelompok perlakuan yang masing-masing diberikan gel HMW-HA dengan konsentrasi 0,2%, 0,4%, 0,6%, 0,8%, dan 1%. Pemeliharaan hewan coba dilakukan sesuai standar kesejahteraan hewan laboratorium selama masa penelitian.

Luka standar berdiameter 2 mm dibuat pada gingiva labial anterior mandibula menggunakan alat *punch biopsy* setelah hewan coba dianestesi. Gel HMW-HA diaplikasikan secara topikal pada area luka yaitu dua kali sehari pagi dan sore selama tujuh hari sesuai kelompok perlakuan masing-masing. Pada hari ke-8, dilakukan terminasi hewan coba dan pengambilan jaringan gingiva untuk pemeriksaan histopatologis. Jaringan kemudian diproses menjadi preparat histologi dan diwarnai menggunakan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* untuk mengamati struktur jaringan dan sel fibroblas.

Penghitungan jumlah fibroblas dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400× pada lima lapang pandang yang dipilih secara representatif. Data jumlah fibroblas yang diperoleh kemudian dianalisis secara statistik menggunakan perangkat lunak statistik. Uji normalitas dilakukan dengan uji Shapiro–Wilk dan uji homogenitas menggunakan uji Levene. Selanjutnya, perbedaan antar kelompok dianalisis menggunakan uji *One Way ANOVA*, dan apabila diperlukan dilanjutkan dengan uji *post hoc* Tukey untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan. Analisis korelasi Pearson digunakan untuk menilai hubungan antara peningkatan konsentrasi gel HMW-HA dan jumlah fibroblas. Seluruh pengujian statistik dilakukan dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$.^{2,3}

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi jumlah fibroblas pada jaringan gingiva tikus Wistar setelah pemberian gel HMW-HA dengan berbagai konsentrasi. Hasil pengamatan menunjukkan adanya variasi jumlah fibroblas antar kelompok perlakuan. Rerata jumlah fibroblas terendah ditemukan pada kelompok kontrol negatif,

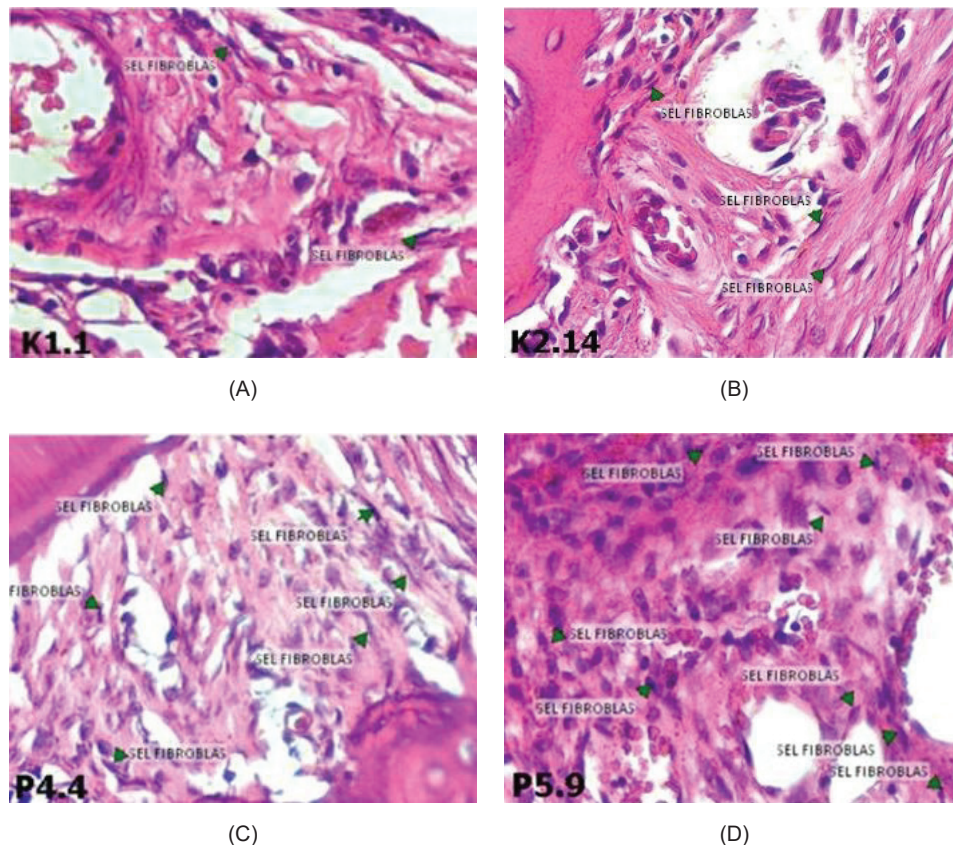
sedangkan nilai tertinggi terdapat pada kelompok yang diberikan gel HMW-HA konsentrasi 1%. Kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan dengan konsentrasi HMW-HA yang lebih rendah menunjukkan nilai rerata jumlah fibroblas yang berada di antara kedua kelompok tersebut. Data lengkap rerata dan standar deviasi jumlah fibroblas pada masing-masing kelompok disajikan pada Tabel 1.

Hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan bahwa data memenuhi asumsi untuk dilakukan analisis statistik parametrik. Secara deskriptif, terlihat adanya kecenderungan peningkatan rerata jumlah fibroblas seiring dengan peningkatan konsentrasi gel HMW-HA yang diberikan, tapi analisis statistik *One-Way ANOVA* menunjukkan bahwa perbedaan jumlah fibroblas antar kelompok perlakuan tidak signifikan ($p > 0,05$). Selain itu, analisis korelasi Pearson menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,001 dengan nilai Pearson *correlation coefficient* (r) = 0,597, yang menunjukkan adanya hubungan positif dengan kekuatan korelasi sedang antara peningkatan konsentrasi gel HMW-HA dan jumlah fibroblas.

Analisis data statistik tersebut juga didukung oleh hasil pengamatan histopatologis jaringan gingiva. Pengamatan histopatologis memperlihatkan perbedaan kepadatan fibroblas antar kelompok perlakuan. Kepadatan fibroblas tampak lebih rendah pada kelompok kontrol negatif, sementara kelompok dengan pemberian gel HMW-HA

Tabel 1. Rerata jumlah fibroblas pada jaringan gingiva tikus Wistar

Kelompok	Perlakuan	Rerata ± SD (sel)
K1	Kontrol negatif	12,25
K2	Kontrol positif (Gengigel® 0,2%)	12,55
P1	HMW-HA 0,2%	12,95
P2	HMW-HA 0,4%	13,65
P3	HMW-HA 0,6%	14,1
P4	HMW-HA 0,8%	15,55
P5	HMW-HA 1%	16,05



Gambar 1. Gambaran histopatologis jaringan gingiva tikus Wistar dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (400 \times): (A) kontrol negatif (K1), (B) kontrol positif (K2), (C) HMW-HA 0,6% (P4), dan (D) HMW-HA 1% (P5)

konsentrasi menengah hingga tinggi menunjukkan kepadatan fibroblas yang relatif lebih banyak. Gambaran histopatologis jaringan gingiva pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, HMW-HA 0,6%, dan HMW-HA 1% disajikan pada Gambar 1(A), 1(B), 1(C), dan 1(D).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata jumlah fibroblas pada jaringan gingiva tikus Wistar cenderung lebih tinggi pada kelompok dengan konsentrasi gel HMW-HA yang lebih besar, meskipun secara statistik perbedaan tersebut tidak signifikan. Hasil ini menunjukkan bahwa HMW-HA berpotensi mendukung respons biologis jaringan pada fase proliferasi penyembuhan luka, terutama melalui aktivitas fibroblas sebagai sel utama dalam pembentukan jaringan ikat dan matriks ekstraseluler.⁸

Secara biologis, HMW-HA merupakan komponen penting matriks ekstraseluler yang memiliki kemampuan mempertahankan kelembaban jaringan, memfasilitasi migrasi sel, serta mendukung proliferasi fibroblas dan angiogenesis. Lingkungan mikro yang kaya HMW-HA diketahui dapat mempercepat transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi dalam proses penyembuhan luka.⁹ Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan peningkatan kepadatan fibroblas secara deskriptif pada kelompok dengan konsentrasi HMW-HA yang lebih tinggi.

Dalam penelitian ini, kelompok kontrol positif menggunakan Gengigel® 0,2%, yaitu produk oral yang mengandung *sodium hyaluronate* dengan berat molekul tinggi (HMW-HA). Konsentrasi tersebut merupakan formulasi yang umum digunakan pada produk klinis karena

mempertimbangkan stabilitas sediaan, viskositas, serta keamanan penggunaan pada mukosa oral. Meskipun dalam penelitian ini kelompok dengan konsentrasi HMW-HA yang lebih tinggi menunjukkan rerata jumlah fibroblas yang lebih besar, penggunaan konsentrasi yang lebih tinggi dalam produk klinis masih memerlukan evaluasi lebih lanjut terkait keamanan, stabilitas formulasi, dan efektivitas terapeutiknya.

Hasil penelitian ini konsisten dengan berbagai penelitian sebelumnya yang melaporkan efektivitas HMW-HA dalam mempercepat penyembuhan jaringan lunak rongga mulut. Penelitian Akce dkk⁵ dan Yakout dkk¹⁰ menunjukkan bahwa aplikasi HMW-HA secara topikal pada jaringan gingiva mampu meningkatkan kualitas penyembuhan luka pasca prosedur periodontal. Selain itu, Chen dkk¹¹ dan Ciccone dkk¹² melaporkan bahwa HMW-HA berperan dalam regulasi migrasi dan proliferasi fibroblas melalui jalur sinyal intraseluler yang berhubungan dengan penyembuhan jaringan.

Perbedaan jumlah fibroblas yang secara statistik tidak signifikan dalam penelitian ini dapat disebabkan oleh pengamatan yang dilakukan hanya pada satu titik waktu, yaitu hari ke-8, sehingga belum sepenuhnya merepresentasikan dinamika biologis fibroblas yang berlangsung secara bertahap selama proses penyembuhan luka. Selain itu, respons biologis terhadap HMW-HA dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor termasuk konsentrasi, berat molekul, kondisi jaringan target, serta kemungkinan variasi jumlah gel yang diaplikasikan pada masing-masing hewan coba.^{4,6} Variasi paparan bahan terhadap jaringan tersebut dapat memengaruhi besarnya respons seluler yang diamati.

Keterbatasan penelitian ini meliputi penggunaan satu parameter histopatologis utama yaitu jumlah fibroblastanpa mengevaluasi parameter lain yang juga berperan dalam penyembuhan luka seperti kepadatan kolagen, angiogenesis, dan ekspresi mediator penyembuhan. Selain itu, penelitian ini menggunakan model hewan coba sehingga hasilnya belum dapat langsung digeneralisasikan secara kondisi klinis pada manusia. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya

perlu mempertimbangkan evaluasi pada beberapa titik waktu, penambahan parameter histologis dan biomolekuler, serta standarisasi jumlah gel yang diaplikasikan pada setiap subjek agar paparan bahan lebih seragam.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pemberian gel HMW-HA dengan berbagai konsentrasi menunjukkan kecenderungan peningkatan jumlah fibroblas pada jaringan gingiva tikus Wistar dibandingkan kelompok kontrol. Rerata jumlah fibroblas tertinggi ditemukan pada kelompok yang diberikan gel HMW-HA konsentrasi 1%, sedangkan kelompok kontrol negatif menunjukkan nilai rerata terendah. Meskipun demikian, perbedaan jumlah fibroblas antar kelompok perlakuan tidak menunjukkan signifikansi secara statistik. Temuan ini mengindikasikan bahwa gel HMW-HA berpotensi mendukung proses penyembuhan luka gingiva melalui peningkatan respons seluler fibroblas, meskipun efeknya dalam rentang waktu pengamatan penelitian ini belum cukup kuat untuk menghasilkan perbedaan yang bermakna secara statistik. Oleh karena itu, HMW-HA dapat dipertimbangkan sebagai agen pendukung dalam penyembuhan luka jaringan lunak rongga mulut.

Penelitian selanjutnya disarankan untuk menggunakan durasi pengamatan yang lebih panjang, variasi konsentrasi HMW-HA yang lebih luas, serta penambahan parameter evaluasi histologis dan biomolekuler lainnya, seperti kepadatan kolagen dan angiogenesis. Selain itu, uji klinis pada manusia diperlukan untuk memperkuat implikasi klinis dari penggunaan gel HMW-HA dalam praktik kedokteran gigi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya atas dukungan fasilitas dan sarana penelitian yang telah diberikan. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada seluruh staf laboratorium dan pihak-pihak yang telah membantu dalam

pelaksanaan penelitian ini. Penelitian ini tidak menerima pendanaan khusus dari lembaga pendanaan publik, komersial, maupun nirlaba lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Berglundh T, Giannobile WV, Sanz M, Lang NP. Periodontal tissues and their role in maintaining oral health. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, editors. Carranza's Clinical Periodontology. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. Toma AI, Fuller JM, Willett NJ, Goudy SL. Oral wound healing models and emerging regenerative therapies. *Transl Res.* 2021; 236: 17–34. doi: 10.1016/j.trsl.2021.06.003
3. Hermans F, Hasevoets S, Vankelecom H, Bronckaers A, Lambrechts I. From pluripotent stem cells to organoids and bioprinting: recent advances in dental epithelium and ameloblast models to study tooth biology and regeneration. *Stem Cell Rev Rep.* 2024; 20(5): 1184–1199. doi: 10.1007/s12015-024-10702-w
4. Al-Khateeb R, Olszewska-Czyz I. Biological molecules in dental applications: hyaluronic acid as a companion biomaterial for diverse dental applications. *Heliyon.* 2020; 6(4):e03722. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03722
5. Akçe E, Demirci Delipinar S, Kuru L, Yildirim HS. Evaluation of the clinical effect of hyaluronic acid mouthwash on palatal secondary wound healing in diabetic rats. *Clin Exp Health Sci.* 2023; 13(4): 748–752. doi: 10.33808/clinexphealthsci.1258371
6. Marques AFS, Silva NM, Da Cruz M, Marques J, Da Mata AD. Hyaluronic acid-based gels for oral application: Comparison of in vitro effects on gingival cells and bacteria. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2024; 14(3): 238–244. doi: 10.1016/j.jobcr.2024.03.001
7. Alwan AH, Alghazali MW, Hussain AA. Evaluation of Gingegel Gel for the Treatment of Gingivitis: A randomized clinical trial. *J Emerg Med Trauma Acute Care.* 2023; 2023(3).
8. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: a cellular perspective. *Physiol Rev.* 2019; 99(1): 665–706.
9. Kawano Y, Patrulea V, Sublet E, Borchard G, Iyoda T, Kageyama R, et al. Wound healing promotion by hyaluronic acid: effect of molecular weight on gene expression and in vivo wound closure. *Pharmaceuticals.* 2021; 14(4): 301. doi: 10.3390/ph14040301
10. Yakout BK, Kamel FR, Khadr MAEAA, Heikal LAH, El-Kimary GI. Efficacy of hyaluronic acid gel and photobiomodulation therapy on wound healing after surgical gingivectomy: a randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health.* 2023; 23(1): 805. doi: 10.1186/s12903-023-03519-5
11. Chen M, Li L, Wang Z, Li P, Feng F, Zheng X. High molecular weight hyaluronic acid regulates *P. gingivalis*-induced inflammation and migration in human gingival fibroblasts via MAPK and NF- κ B signaling pathway. *Arch Oral Biol.* 2019; 98: 75–80. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.10.027
12. Ciccone V, Zazzetta M, Morbidelli L. Comparison of the effect of two hyaluronic acid preparations on fibroblast and endothelial cell functions related to angiogenesis. *Cells.* 2019; 8(12): 1479. doi: 10.3390/cells8121479