



ARTIKEL RISET

URL artikel: <http://e-jurnal.fkg.umi.ac.id/index.php/Sinnunmaxillofacial>

Evaluasi Jumlah Limfosit Pasca Aplikasi Lendir Bekicot (*Achatina fulica*) Pada Soket Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

Nadya Jeihaan Riyani¹, Robinson Pasaribu², ^KFredy Mardiyantoro³

^{1,3}Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Brawijaya

² RSUD Syaiful Anwar, Malang

Email Penulis Korespondensi (^K): fredy.fre@ub.ac.id

nj.riyani@gmail.com¹, bang_robin@yahoo.com², fredy.fre@ub.ac.id³
(08113649820)

ABSTRAK

Pendahuluan: Peradangan merupakan respon dasar terhadap adanya kerusakan jaringan atau luka pasca pencabutan gigi yang kemudian dilanjutkan dengan proses penyembuhan. Lendir bekicot dari spesies *Achatina fulica* diketahui memiliki kemampuan sebagai alternatif obat yang mempercepat proses penyembuhan luka. **Tujuan Penelitian:** penelitian ini bertujuan menguji pengaruh lendir bekicot (*Achatina fulica*) terhadap jumlah limfosit pada proses penyembuhan luka soket gigi pasca pencabutan gigi tikus wistar (*Rattus norvegicus*). **Bahan dan Metode:** Penelitian ini menggunakan bahan utama berupa lendir bekicot yang diaplikasikan pada soket gigi tikus. Sampel dipilih menggunakan teknik *Simple Random Sampling* kemudian dibagi ke dalam dua kelompok, yaitu kelompok kontrol (K) dan perlakuan (P). Variabel yang diteliti pada penelitian ini adalah jumlah limfosit pada hari ketiga, kelima, dan ketujuh proses penyembuhan luka soket gigi tikus wistar yang diukur dari sediaan HPA dengan pengecatan Hematoxylin-Eosin. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan jumlah limfosit pada hari ketiga, kelima, dan ketujuh baik pada kelompok kontrol (K) maupun perlakuan (P). Dengan jumlah rerata limfosit pada kelompok kontrol adalah 5,48 ; 4,60 ; 64,48. Sedangkan hasil rerata limfosit kelompok perlakuan adalah : 11,6; 16,52; 10,80. **Kesimpulan :** penelitian ini menunjukkan bahwa lendir bekicot (*Achatina fulica*) berpengaruh pada jumlah limfosit pada proses penyembuhan luka soket gigi tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

Kata kunci: Pencabutan gigi; Lendir bekicot; Heparan sulfat; Penyembuhan luka; Limfosit

Article history:

PUBLISHED BY:

Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Muslim Indonesia

Address:

Jl. Padjonga Dg. Ngalle. 27 Pab'batong (Kampus I UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.

Email:

sinnunmaxillofacial.fkgumi@gmail.com

Received 10 Maret 2021

Received in revised form 28 Maret 2021

Accepted 24 April 2021

Available online 27 April 2021

licensed by [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).



ABSTRACT

Introduction : Inflammation is a basic response to tissue injury or wound after tooth extraction which followed by the healing process. Snail slime from *Achatina fulica* species contain of achasin and glycosaminoglycan which known as an alternative medicine that can accelerates the wound healing process. **Objectives :** this study aims to examine the effect of snail mucus (*Achatina fulica*) on the number of lymphocytes in the healing process of tooth socket wounds after tooth extraction of Wistar rats (*Rattus norvegicus*). **Materials and Methods :** This study used the main ingredient in the form of snail mucus which was applied to the tooth socket of rats. The type of this study was experimental laboratory research and using Post Test Only Group Design. Samples were selected using simple random sampling technique then divided into two groups: control (K) and treatment (P). Variables examined in this study is the number of lymphocytes in the third, fifth, and seventh day in tooth socket healing process on wistar rats were measured from HPA preparations with Hematoxylin-Eosin staining. **Results :** The results showed a significant differences in the number of lymphocytes on the third, fifth, and seventh day in tooth socket healing process both in the control group (K) and treatment (P). With the mean number of lymphocytes in the control group was 5.48; 4.60; 64.48. While the mean results of lymphocytes in the treatment group were: 11.6; 16.52; 10.80. **Conclusions :** snail slime (*Achatina fulica*) has effect on the number of lymphocytes in the tooth socket healing process post white rats (*Rattus norvegicus*) tooth extraction.

Keywords: Tooth extraction; Snail slime; Heparan sulfate; Wound healing; Lymphocytes

PENDAHULUAN

Penyembuhan luka merupakan proses fisiologis yang berjalan secara dinamis mulai dari peradangan hingga proliferasi sel fibroblast untuk menutup luka.¹ Tahapan penyembuhan luka terdiri dari hemostasis yang cepat, inflamasi yang tepat, proses diferensiasi, proliferasi, dan migrasi sel mesenkimial, angiogenesis, re-epitelisasi jaringan, dan sintesis kolagen yang berfungsi memberikan kekuatan terhadap jaringan. Fase proliferasi terjadi tumpang tindih dengan fase inflamasi dan ditandai dengan proliferasi dan migrasi sel epitelial.² Fibroblas sangat penting dalam mendukung penyembuhan luka normal, yang terlibat dalam proses penting seperti memecah bekuan fibrin, membentuk extra cellular matrix (ECM) baru dan struktur kolagen untuk mendukung sel lain yang terkait dengan penyembuhan luka hingga epitelisasi akhir dari jaringan yang terluka.³ Sel yang banyak ditemukan pada fase proliferasi adalah fibroblas dan sel endotel. Sel endotel berperan dalam pembentukan pembuluh darah baru, sedangkan fibroblas berperan pada proses sintesis kolagen dan memproduksi glikosaminoglikan dan proteoglikan yang merupakan dua komponen penting matriks ekstraseluler. Salah satu proses penting pada fase remodeling yaitu tahap remodeling matriks ekstraseluler menjadi struktur normal jaringan.⁴ Adanya bahan suportif yang dapat membantu mempercepat proses penyembuhan akan sangat bermanfaat, terutama pada kasus dengan gangguan penyembuhan luka. Penelitian Adi dkk (2019) menunjukkan bahwa proliferasi fibroblas meningkat pada hari ke 5 di daerah jejas dengan menggunakan bahan suportif gel getah jarak 1%.⁵ Penelitian terdahulu telah dilakukan dengan menguji lendir bekicot pada soket gigi tikus yang diekstraksi dan hasilnya menunjukkan peningkatan jumlah fibroblast sebagai penanda penyembuhan luka.⁶

Achatina fulica adalah bekicot darat yang memproduksi lendir yang berfungsi untuk mencegah penguapan, membantu pergerakan dan melindungi tubuh dari luka-luka mekanis. Lendir yang diproduksi kelenjar di dinding tubuh bekicot, maupun zat getah bening yang mengalir dalam tubuh bekicot mempunyai aktivitas membunuh bakteri dan benda asing. Lendir *Achatina fulica* yang disekresikan ke permukaan luar tubuh sebagai bahan lendir dari butiran internal memiliki kandungan glikosaminoglikan, dan yang termasuk di dalam glikosaminoglikan adalah heparan sulfate, heparin, keratan sulfate dan hyaluronic acid.⁷ Lendir bekicot mengandung bahan kimia seperti isolat achatin, dan kalsium. Kandungan isolat achatin bermanfaat sebagai antibakteri dan analgesik, sedangkan kalsium berperan dalam hemostasis. Efek lendir bekicot sebagai agen anti inflamasi akan mempercepat fase inflamasi sehingga fase penyembuhan luka juga lebih cepat.⁸

Beberapa penelitian lain yang telah di publikasikan lebih banyak berfokus pada efek antimikroba pada lendir bekicot. Penelitian ini akan mengevaluasi efek lendir bekicot pada proses penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui produksi limfosit pada soket gigi pasca pencabutan dengan tambahan perawatan menggunakan lendir bekicot. Hasil penelitian ini juga dapat digunakan sebagai dasar penelitian lain terhadap lendir bekicot berkaitan dengan proses penyembuhan luka di soket gigi.

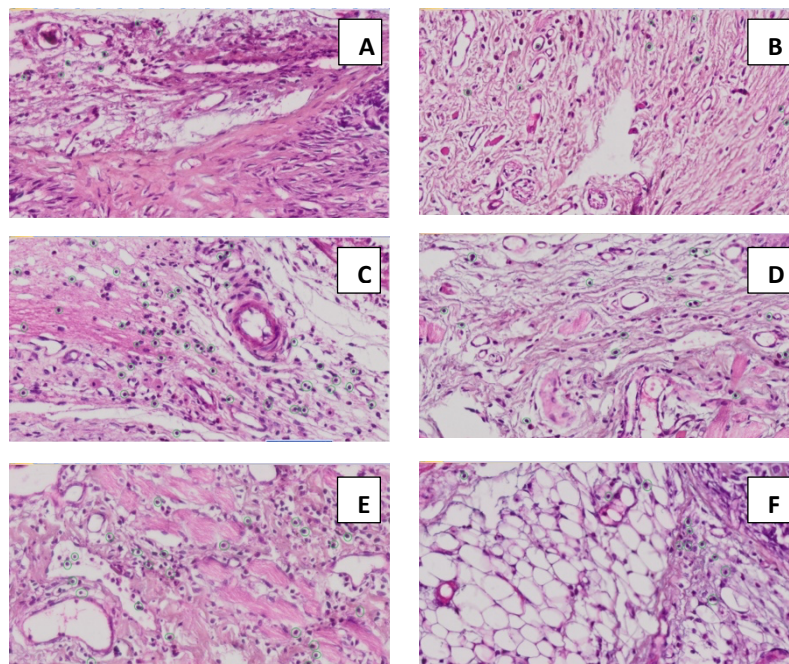
METODE

Penelitian ini merupakan Eksperimental Laboratoris. Desain penelitian yang digunakan adalah *Randomized Post-Test Only Control Group Design* dimana subyek dibagi menjadi 6 kelompok secara random. Penelitian dilakukan setelah melalui uji etik dengan nomor 385/EC/KEPK-S1-PDG/10/2016. Bahan yang digunakan berupa lendir bekicot yang diambil dengan stimulasi manual kemudian lendir ditampung dalam wadah steril. Sampel dipilih dengan *Simple random sampling* kemudian ditempatkan pada dua kelompok besar, yaitu kelompok kontrol (K) dan kelompok perlakuan (P) diberikan lendir bekicot pada soket gigi setelah dilakukan pencabutan gigi. Masing-masing kelompok kemudian dibagi menjadi kelompok kecil berdasarkan hari dekaputasi, antara lain kelompok kontrol/perlakuan dekaputasi hari ke-1 (K1/P1), kelompok kontrol/perlakuan dekaputasi hari ke-3 (K2/P2), dan kelompok kontrol/perlakuan dekaputasi hari ke-7 (K3/P3). Sampel penelitian ini adalah hewan percobaan berupa tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) sebanyak yang dipelihara di Laboratorium Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Terdapat sebanyak 24 ekor tikus yang kemudian dibagi dalam 6 kelompok. Pencabutan gigi tikus dilakukan pada gigi insisivus satu kiri mandibula. Sebelum dilakukan pencabutan, dilakukan anestesi intra-muskular dengan ketamin 40mg/kgBB, lalu dilakukan pencabutan gigi tikus. Kemudian soket diirigasi dengan akuades steril dan selanjutnya diaplikasikan lendir bekicot pada soket gigi satu kali, sesaat setelah perdarahan soket terkontrol pasca ekstraksi.

Pengambilan sampel dilakukan pada hari ketiga, kelima, dan ketujuh untuk melihat jumlah limfosit di jaringan granulasi di soket gigi hewan coba. Hewan coba dimatikan menggunakan anastesi dosis letal dan dilakukan dikaputasi rahang. Selanjutnya dilakukan proses dekalsifikasi, penanaman dalam paraffin (*Embedding*) dan pewarnaan dengan zat warna *Hematoxylin-Eosin*. Limfosit pada sediaan preparat jaringan dihitung menggunakan mikroskop cahaya binokuler dengan perbesaran 400x. Hasil pengukuran jumlah limfosit pada tikus kontrol dan perlakuan dianalisa secara statistik dengan menggunakan program komputer dengan tingkat signifikansi 0,05 ($p = 0,05$) dan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Analisis jumlah limfosit dilakukan dengan menggunakan metode *One-way ANOVA*.

HASIL

Pengamatan dilakukan menggunakan *software* OlyVIA (*Viewer for Imaging Applications*) dengan perbesaran 20x yang setara dengan perbesaran 400x pada mikroskop cahaya binokuler. Hasil yang diperoleh berupa gambaran limfosit dengan bentuk bulat atau oval dengan sitoplasma sempit berwarna biru keunguan yang dapat dilihat pada Gambar 1 – 6.



Gambar 1. (A) Gambar Limfosit (lingkaran hijau) Pada Kelompok Kontrol Determinasi Hari 3 (K1). (B) Gambar Limfosit (lingkaran hijau) Pada Kelompok Kontrol Determinasi Hari 5 (K2). (C) Gambar Limfosit (lingkaran hijau) Pada Kelompok Kontrol Determinasi Hari 7 (K3). (D) Gambar Limfosit (lingkaran hijau) Pada Kelompok Perlakuan Determinasi Hari 3 (P1). (E) Gambar Limfosit (lingkaran hijau) Pada Kelompok Perlakuan Determinasi Hari 5 (P3). (F) Gambar Limfosit (lingkaran hijau) Pada Kelompok Perlakuan Determinasi Hari 7 (P3)

Berdasarkan pengujian normalitas data dengan menggunakan Uji *Kolmogorov smirnov*, data jumlah limfosit pada hari ketiga, kelima, dan ketujuh baik pada kelompok kontrol maupun perlakuan mempunyai nilai signifikansi yang lebih besar dari alpha 0.05 ($p > 0.05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa data variabel tersebut menyebar mengikuti sebaran normal. Perbandingan jumlah limfosit antara *interaksi* kelompok kontrol dan perlakuan dengan lama hari (hari ke ketiga, kelima, dan ketujuh), dianalisis dengan menggunakan *one way ANOVA (Analysis of Variance)*. Hipotesis ditentukan melalui H_0 diterima bila nilai signifikansi yang diperoleh $> \alpha 0,05$, sedangkan H_0 ditolak bila nilai signifikansi yang diperoleh $< \alpha 0,05$. H_0 dari penelitian ini adalah tidak ada perbedaan rata-rata jumlah limfosit antara interaksi kelompok kontrol dan perlakuan dengan lama hari (hari ketiga, kelima dan ketujuh). H_1 dari penelitian ini adalah terdapat perbedaan rata-rata jumlah limfosit antara *interaksi* kelompok kontrol dan perlakuan dengan lama hari (hari ketiga, kelima, dan ketujuh). Data jumlah limfosit, menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0.000 ($p < 0,05$), sehingga H_0 ditolak, dan dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan jumlah limfosit antara *interaksi* kelompok kontrol dan perlakuan dengan lama hari.

Tabel 1. Hasil Perhitungan Jumlah Limfosit

Kelompok		Mean	Std. Deviation
Determinasi Hari ke-3	Kontrol (K1)	5,48	3,01552
	Perlakuan (P1)	11,64	8,70766
Determinasi Hari ke-5	Kontrol (K2)	4,60	3,22749
	Perlakuan (P2)	16,52	8,25187
Determinasi Hari ke-7	Kontrol (K3)	64,48	36,98775
	Perlakuan (P3)	10,80	9,56121

Hasil uji pembandingan berganda (*LSD Test*) pada setiap perlakuan pada tabel di atas, menunjukkan bahwa jumlah limfosit pada kelompok K1 berbeda signifikan (bermakna) dengan kelompok P2, dan K3 ($p < 0.05$), namun jumlah limfosit pada kelompok K1 tidak berbeda signifikan (bermakna) dengan kelompok P1, K2, dan P3. Perbandingan jumlah limfosit pada kelompok P1 berbeda signifikan (bermakna) dengan kelompok K3 ($p < 0.05$), namun jumlah limfosit pada kelompok P1 tidak berbeda signifikan (bermakna) dengan kelompok K1, K2, P2, dan P3. Perbandingan jumlah limfosit pada kelompok K2 berbeda signifikan (bermakna) dengan kelompok P2, K1 dan K3 ($p < 0.05$), namun jumlah limfosit pada kelompok K2 tidak berbeda signifikan (bermakna) dengan kelompok P1, dan P3. Perbandingan jumlah limfosit pada kelompok P2 berbeda signifikan (bermakna) dengan kelompok K2, K1 dan K3 ($p < 0.05$), namun jumlah limfosit pada kelompok P2 tidak berbeda signifikan (bermakna) dengan kelompok P1, dan P3. Perbandingan jumlah limfosit pada kelompok K3 berbeda signifikan (bermakna) dengan kelompok K1, K2, P1, dan P2 ($p < 0.05$).

PEMBAHASAN

Proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi merupakan tahapan fisiologis yang berlangsung dengan diawali fase inflamasi selama 2 - 3 hari. Pada tahap ini sel-sel inflamasi dalam jumlah besar akan bergerak menuju daerah soket. Selanjutnya adalah fase proliferasi yang berlangsung selama sekitar 2 minggu pasca ekstraksi gigi. Fase terakhir adalah modeling dan remodeling tulang sekitar 1-3 bulan hingga soket tertutup kembali oleh jaringan gingiva.^{9,10} Selama fase inflamasi akut pasca ekstraksi, sel-sel yang melakukan infiltrasi adalah neutrophil, makrofag dan limfosit. Sedangkan fase proliferasi, peningkatan fibroblast pada luka menjadi salah satu penanda. Pada penelitian menggunakan gelatin ikan patin (*pangasius djambal*) yang diaplikasikan di soket gigi tikus tampak jelas adanya peningkatan fibroblast di daerah luka.¹¹ Sel limfosit bermigrasi ke dalam luka mengikuti makrofag. Gangguan infiltrasi limfosit akan berakibat gangguan pada penyembuhan luka.¹²

Penggunaan lendir bekicot pada penelitian ini untuk mengevaluasi proses penyembuhan dengan aplikasi bahan tersebut terutama dilihat dari ekspresi limfosit. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Olczyk (2015) yang menyatakan bahwa lendir bekicot terdapat glikosaminoglikan yang mengandung heparan sulfat yang berfungsi untuk merekrut sel radang diantaranya makrofag dan leukosit. Heparan sulfat memiliki peran yang signifikan dalam meregulasi interaksi antar-sel dan antara sel dengan matriks ekstraseluler.¹³ Heparan sulfat juga memainkan peran penting dalam mempertahankan matriks ekstraseluler dengan pengikatan sel pada matriks makromolekul seperti misalnya fibronectin atau laminin. Dengan adanya heparan sulfat sebagai reseptor dari banyak extracellular ligands, faktor-faktor pertumbuhan, dan kemokin maka dapat meregulasi proliferasi sel, diferensiasi, angiogenesis, serta proses migrasi sel-sel leukosit.¹⁴ Menurut Parish (2006), *Heparan Sulphate Proteoglycans* (HSPGs) dari heparan sulfat memungkinkan heparan sulfat untuk berinteraksi dengan berbagai protein fungsional yang beragam, seperti faktor pertumbuhan, sitokin, kemokin, protease, lipase, dan molekul adhesi sel. HSPGs terdistribusi dalam dinding pembuluh darah dan berpartisipasi dalam setiap tahapan dari ekstrasvasi leukosit.¹⁵

Peradangan akut maupun kronis, baik lokal maupun sistemik, memainkan peran kunci dalam diferensiasi limfosit. Pada proses penyembuhan luka, pertama diawali dengan fase inflamasi dimana limfosit mulai tampak dan menginfiltrasi daerah perlukaan bersamaan dengan netrofil dan makrofag.¹⁶ Kemudian limfosit mengalami peningkatan pada area perlukaan pada hari kelima atau pada fase proliferasi.³ Penurunan limfosit pada hari ketujuh pada kelompok perlakuan diduga karena sel radang yang ada termasuk limfosit akan mengalami apoptosis dikarenakan tugasnya sebagai agen fagositosis tergantikan oleh adanya fibroblast yang membentuk jaringan baru atau adanya proses regenerasi.¹⁷ Selain itu penurunan jumlah sel radang termasuk limfosit dan makrofag, menandakan bahwa proses penyembuhan telah masuk ke tahap selanjutnya sehingga proses inflamasi lebih singkat dan proses penyembuhan luka lebih cepat.¹⁸

Jumlah limfosit yang tinggi pada kelompok kontrol sesuai dengan pernyataan Johan et al. (2012) dan Sabine et al. (2007) bahwa jumlah sel limfosit memuncak pada akhir fase proliferasi atau awal fase remodeling. Limfosit T berperan dalam mengontrol proliferasi dan merupakan subset leukosit yang paling sering ditemukan pada perlukaan pada kulit manusia sebagai sel-sel imun adaptif. Sel ini banyak ditemukan selama fase remodeling jaringan, saat penutupan luka telah selesai dan infeksi lokal telah teratasi.^{16,3} Proses proliferasi dari sebuah jaringan yang mengalami luka juga dipengaruhi oleh pertumbuhan fibroblast. Heparan sulfate yang terkandung didalam lendir bekicot memiliki kemampuan meningkatkan pertumbuhan fibroblast, yang dapat mengikat unsur matrik ekstraseluler untuk membentuk jaringan parut.⁶

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian lendir bekicot memiliki pengaruh terhadap proses penyembuhan luka soket gigi pasca pencabutan gigi tikus wistar yang dapat diamati dari perbedaan jumlah limfosit. Penelitian ini dapat dilanjutkan dengan penelitian lanjutan seperti menambahkan hari rentang waktunya atau menyiapkan bentuk sediaan lain dari lendir bekicot agar lebih bisa mengarah pada pendekatan aplikasi pengobatan manusia.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Howe, Geoffrey L. Pencabutan Gigi Geligi, 1999. Penerbit Buku Kedokteran EGC: Jakarta.
- [2] Lawler, W; Ahmed, A dan Hume, J. Essential Pathology for Dental Student, disadur Djaya, A. Buku Pintar Patologi Untuk Kedokteran Gigi, 2002. Penerbit Buku Kedokteran EGC: Jakarta.
- [3] Sabine A. Eming, Thomas Krieg, Jeffrey M. Davidson. Inflammation in Wound Repair: Molecular and Celullar Mechanism. Journal of Investigative Dermatology, 2007; 127: 514-525.
- [4] Ajoy Kumar Ghosh et al. Inhibition by Acharan Sulphate of Angiogenesis in Experimental Inflammation Models. British Journal of Pharmacology, 2002; 137: 441-448.
- [5] Muhartono, Hendra Tarigan Sibero, Bayu Putra D. Snail's Slime as Alternative Hydrogel for Healing Burns Wound on Rats (*Rattus norvegicus*) Sprague Dawley Strain. Jurnal Kesehatan Unila, 2014; 4(8): 144-150.
- [6] Mardiyantoro F., Abidin Z.Z., Swastirani A., Dibya H. Pengaruh Lendir Bekicot (*Achantina fulica*) terhadap jumlah fibroblast pada soket gigi *Rattus Norvegicus*. E-Prodenta Journal of Dentistry, 2020; 4(2): 307-313.
- [7] Harti A.S., Murharyati A., Sulisetyawati D., Oktariani M. The Effectiveness of Snail Mucus (*Achantina fulica*) And Chitosan Toward Limfosit Proliferation In Vitro. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2018; 11(3): 85-88.

-
- [8] Oroh C.G., Pangemanan D.H.C., Mintjelungan C.N., Efektivitas Lendir Bekicot (*Achatina Fulica*) Terhadap Jumlah Sel Fibroblas Pada Luka Pasca Pencabutan Gigi Tikus Wistar. *Jurnal e-Gigi*, 2015; 3(2): 515-520.
- [9] Mardiyantoro F., Munika K., Sutanti V., Cahyati M., Pratiwi A.R. *Penyembuhan Luka Rongga Mulut*, 2018. UB Press: Malang.
- [10] Araujo M.G., Silva C.O., Misawa M., eSukekava F., Alveolar socket healing : what can we learn?. *Periodontology* 2000, 2015; 68: 122-134.
- [11] Mardiyantoro F., Fidya, Andriani D.S. Pengaruh Gelatin ikan patin (*Pangasius Djambal*) terhadap jumlah fibroblast pada luka pasca pencabutan gigi tikus putih (*Rattus Norvegicus*). *ODONTO Dental Journal*, 2019; 6(special issue1): 1-5.
- [12] Guo S., DiPietro L.A., Factor Affecting Wound Healing. *J. Dent Res*, 2010; 89(3): 219-229.
- [13] Olczyk P., Mencner L., Vassev K.K. Diverse Roles of Heparan Sulfate and Heparin in Wound Repair. *Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International*, 2015; 1-7.
- [14] Wang T., Zaho J., Zhang J., Mei J., Shao M., Pan Y., et all. Heparan sulfate inhibits inflammation and improves wound healing by downregulating the NRL family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome in diabetic rats. *Journal of Diabetes*, 2018; 10: 556-563.
- [15] Parish, C. The role of heparan sulphate in inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2006; 6: 633–643.
- [16] Moro-García MA, Mayo JC, Sainz RM and Alonso-Arias R. Influence of Inflammation in the Process of T Lymphocyte Differentiation: Proliferative, Metabolic, and Oxidative Changes. *Front. Immunol*, 2018; 9: 339.
- [17] Wang X., Balaji S., Steen E.H., et all. T Lymphocytes Attenuate Dermal Scarring by Regulating Inflammation, Neovascularization, and Extracellular Matrix Remodeling. *Advances in Wound Care*, 2019; 8(11): 527-537.
- [18] Cronkite D.A., Strutt T.M. The Regulation of inflammation by innate and adaptive lymphocytes. *Journal of Immunology Research*, 2018; 1467538: 1-14.