

LAPORAN PENELITIAN

Efektifitas Kombinasi Terapi Oksigen Hiperbarik dan Gel Teripang Emas (*Stichopus hermannii*) terhadap Peningkatan Jumlah Osteoblas pada Tikus Diabetes Melitus yang Diinduksi Bakteri *Porphyromonas gingivalis*

(The Effectiveness of Combination Hyperbaric Oxygen Therapy and Sea Cucumber Gel in the Increasing of Osteoblasts in Rats with DM Induced P.gingivalis)

Safina Majdina*, Dian Mulawarmanti **, Yoifah Rizka***

*Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya

**Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

***Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

ABSTRACT

Background: The prevalence of diabetes mellitus (DM) is quite high in the world and Indonesia. Diabetes mellitus with poor glycemic control periodontitis as a complication the largest in the oral cavity which causes damage to the alveolar bone. Osteoblasts synthesize osteoid collagen to form bone as raw material. Oxygenation high pressure is able to increase the amount of alveolar bone osteoblasts in patients with DM. Sea cucumber contains growth factors that play a role in the differentiation of osteoblasts to bone formation. **Purpose:** To determine the effectiveness of combination hyperbaric oxygen therapy 2.4 ATA and sea cucumber gel 3% in the increasing of osteoblasts in rats with DM induced *P.gingivalis*. **Materials and Methods:** The study design was factorial design group. Rats are induced with STZ single dose 65 mg/kg BB to make DM and are induced with *P.gingivalis* 1×10^9 sel/ml to make them suffer periodontitis. Twenty male Wistar rats were divided into five groups. K- (without treatment); K1 (Streptozotocin + *P.gingivalis*); K2 (Streptozotocin + *P.gingivalis* + sea cucumber gel); K3 (Streptozotocin + *P.gingivalis* + HBO); K4 (Streptozotocin + *P.gingivalis* + HBO + sea cucumber gel). **Result:** One-way ANOVA here were significant differences ($p < 0.05$) in K2 (24.97 ± 4.99), K3 (22.80 ± 6.45), K4 (28.47 ± 3.20) that compared with K1 (9.22 ± 4.95). **Conclusion:** Each hyperbaric oxygen therapy doses of 2.4 ATA 100% O₂ 3x30 minutes with 5 minute intervals for 7 days and sea cucumber gel (*Stichopus hermannii*) concentration of 3% and a combination of both therapies showed an increase of osteoblasts significantly in rats with diabetes mellitus induced *P.gingivalis*.

Keywords: DM, periodontitis, osteoblasts, hyperbaric oxygen, sea cucumber

Korespondensi: Dian Mulawarmanti, Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, Hang Tuah University, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Phone 031-5945864, 5912191, Email: dian.mulawarmanti@hangtuah.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Prevalensi diabetes mellitus (DM) cukup tinggi di dunia maupun di Indonesia. Diabetes mellitus dengan kontrol glikemik buruk meningkatkan periodontitis sebagai komplikasi terbesar di rongga mulut yang menyebabkan kerusakan tulang alveolar. Osteoblas mensintesis kolagen untuk membentuk osteoid sebagai bahan dasar tulang. Oksigenasi tekanan tinggi mampu meningkatkan jumlah osteoblas tulang alveolar pada penderita DM. Teripang emas mengandung growth factor yang berperan dalam diferensiasi osteoblas untuk pembentukan tulang. **Tujuan:** Mengetahui efektifitas kombinasi terapi oksigen hiperbarik 2.4 ATA dan gel teripang emas 3% terhadap peningkatan jumlah osteoblas pada tikus DM yang diinduksi bakteri *P.gingivalis*. **Bahan dan Metode:** Rancangan penelitian adalah factorial group design. Pembuatan tikus DM dengan cara induksi STZ single dose 65 mg/kg BB dan periodontitis dengan cara induksi *P.gingivalis* 1×10^9 sel/ml. Dua puluh tikus Wistar jantan dibagi menjadi lima kelompok. Kelompok K⁻ (tanpa perlakuan); K1 (*Streptozotocin* + *P.gingivalis*); K2 (*Streptozotocin* + *P.gingivalis* + gel teripang emas); K3 (*Streptozotocin* + *P.gingivalis* + oksigen hiperbarik); K4 (*Streptozotocin* + *P.gingivalis* + oksigen hiperbarik + gel teripang emas). **Hasil:** Hasil uji one-way ANOVA terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$) pada kelompok K2 (24.97 ± 4.99), K3 (22.80 ± 6.45), K4 (28.47 ± 3.20) dibanding K1 (9.22 ± 4.95). **Simpulan:** Masing-masing terapi oksigen hiperbarik dosis 2.4 ATA 100% O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit selama 7 hari dan gel teripang emas (*Stichopus hermannii*) konsentrasi 3% serta kombinasi kedua terapi tersebut menunjukkan peningkatan jumlah osteoblas secara signifikan pada tikus diabetes melitus yang diinduksi bakteri *P.gingivalis*.

Kata kunci: DM, periodontitis, osteoblas, oksigen hiperbarik, teripang emas

Korespondensi: Dian Mulawarmanti, Bagian Biologi Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Telepon 031-5912191, Email: dian.mulawarmanti@hangtuah.ac.id

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia karena kerusakan sekresi insulin atau kerja insulin.¹ Jumlah penderita DM terus meningkat. Dari tahun ke tahun WHO memperkirakan 135 juta orang seluruh dunia terkena DM dan diperkirakan 2025 sebanyak 300 juta orang akan terkena DM.² Di Indonesia, prevalensi DM pada orang dewasa usia 20-79 tahun sebesar 5,8% dengan jumlah 9 juta kasus pada tahun 2014.³ Penyakit DM memiliki 5 komplikasi utama antara lain kardiovaskuler, nefropati,

retinopati, neuropati, dan penyakit vaskuler perifer.⁴

Pada diabetes melitus, dengan kontrol glikemik yang buruk terdapat peningkatan *advanced glycation end products* (AGEs) dalam darah, termasuk periodonsium. Periodontitis merupakan komplikasi nomor enam terbesar dari DM dan merupakan yang terbesar pada rongga mulut dengan prevalensi mencapai angka 75%.⁵ Periodontitis adalah penyakit peradangan kronis yang ditandai dengan kerusakan jaringan pendukung gigi. Periodontitis dapat memperparah diabetes karena infeksi yang berasal dari periodontitis selain meningkatkan produksi sitokin, diduga dapat meningkatkan resistensi insulin yang

pada akhirnya memperburuk kontrol glikemik pada penderita diabetes yang juga menderita periodontitis. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan diabetes melitus dan periodontitis berlangsung dalam dua arah.⁶

Kontrol glikemik memegang peranan penting dalam mengobati penyakit periodontal.⁷ Penelitian menunjukkan, bahwa terapi periodontitis lokal seperti *scaling* dan *root planing* saja, tidak menunjukkan adanya perlekatan jaringan ikat baru secara histologis.⁸ Sehingga diperlukan terapi *adjunctive* salah satunya adalah terapi oksigen hiperbarik.

Penelitian terdahulu pada hewan coba dengan diabetes mellitus, menggunakan terapi oksigen hiperbarik dengan dosis 3x30 menit dengan jeda 5 menit selama 7 hari berturut-turut efektif menurunkan kadar gula darah dibandingkan ke 1, 3, dan 5 hari.⁹ Oksigen hiperbarik merupakan terapi dengan bernafas menggunakan oksigen 100% murni di dalam suatu ruangan bertekanan tinggi lebih dari 1 ATA (*Atmosfer absolute*).¹⁰

Peran terapi oksigen hiperbarik dalam perawatan penderita DM adalah menyediakan oksigen bagi jaringan yang hipoksia, mengatur kadar gula darah, meningkatkan pertumbuhan pembuluh darah dan ujung saraf sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka.¹¹ Penelitian oleh Wijaya,¹² membuktikan bahwa pemberian oksigenasi tekanan tinggi dosis 2.4 ATA 100% O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa yang dilakukan selama 5 hari berturut-turut mampu meningkatkan jumlah osteoblas pada tulang alveolar tikus yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* disertai diabetes mellitus. Beberapa

penelitian menunjukkan bahwa sebagian produk dari *Porphyromonas gingivalis* dapat mempengaruhi osteoblas sehingga menghambat pembentukan tulang alveolar.¹³

Teripang emas (*Stichopus hermanii*) mengandung bahan organik dan in-organik serta bersifat terapeutik yang berperan sebagai anti inflamasi.¹⁴ Teripang diketahui memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri patogen. Pada penelitian Muttaqien,¹⁵ diketahui ekstrak etanol teripang emas (*Stichopus hermanii*) dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Mixed periodontopathogen*.

Teripang emas (*Stichopus hermanii*) mempunyai aktivitas antioksidan seperti EPA dan DHA yang cukup tinggi, ditandai adanya aktivitas *superoksida dismutase* (SOD) yang berperan untuk mencegah terjadinya stress oksidatif pada kondisi hiperglikemi sehingga teripang emas (*Stichopus hermanii*) sangat baik untuk dijadikan obat pilihan untuk anti diabetes.¹⁶ Teripang emas juga mengandung *cell growth factor* (CGF), salah satu komponennya adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berperan dalam menginduksi neovaskularisasi (angiogenesis) dan diferensiasi osteoblas untuk pembentukan tulang secara *in vivo*.¹⁷

Osteoblas merupakan fibroblas yang mengalami diferensiasi dan sama seperti fibroblas yang berasal dari sel mesenkim.¹⁸ Osteoblas berperan mensintesis kolagen untuk membentuk osteoid sebagai bahan dasar tulang.¹⁹ Osteoblas mensintesis dan memediasi mineralisasi osteoid dengan membentuk suatu lapisan sel diatas permukaan tulang yang berfungsi melindungi dari resorpsi tulang.¹⁸

Berdasarkan latar belakang di atas maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efektifitas kombinasi terapi oksigen hiperbarik (OHB) dosis 2.4 ATA 100% O₂ 3 x 30 menit dengan interval 5 menit selama 7 hari berturut-turut dan gel teripang emas (*Stichopus hermannii*) konsentrasi 3% terhadap peningkatan jumlah osteoblas pada tikus diabetes melitus yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis*.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian *true eksperimental* dengan rancangan penelitian *factorial group design*. Parameter penelitian ini adalah perbedaan jumlah osteoblas. Sejumlah 20 ekor tikus wistar (*Rattus norvegicus strain Wistar*) dibagi menjadi lima kelompok, kriteria yang dipilih adalah jenis kelamin jantan, usia 3-4 bulan dengan berat badan 150-200 gram.

Tikus diaklimatisasi/diadaptasi selama 7 hari. Dibagi menjadi lima kelompok, yaitu K⁻ (tanpa perlakuan), K1 (diinduksi streptozotocin + bakteri *P.gingivalis*), K2 (diinduksi streptozotocin + bakteri *P.gingivalis* + terapi gel teripang emas), K3 (diinduksi streptozotocin + bakteri *P.gingivalis* + terapi oksigen hiperbarik), dan K4 (diinduksi streptozotocin + bakteri *P.gingivalis* + terapi oksigen hiperbarik + terapi gel teripang emas).

Pada hari ke 8 dilakukan timbang berat badan dan cek kadar gula darah awal pada masing-masing kelompok tikus. Kemudian dilakukan induksi streptozotocin setelah pemberian nicotinamide 230 mg/kg BB selama 15 menit. Dosis STZ adalah 65 mg/kg BB. Kemudian diberi

minum dekstroza 10% untuk menghindari *sudden hypoglycemic post injection*.²⁰

Pada hari ke 11 tikus diberi kanamycin (20 mg), ampicilin (20 mg) setiap hari selama 4 hari dalam air minum, dan rongga mulutnya diusap 0.12% *chlorhexidine* glukonat untuk menekan mikrobiota mulut yang asli.²¹ Kemudian pada hari ke 14 dilakukan cek gula darah setelah induksi STZ.

Pada hari ke 15 dilakukan induksi *P.gingivalis* sebanyak 0.2 ml dari 1x10⁹ sel/ml bakteri secara topikal disepanjang tepi gingival labial, buko palatal/lingual dari molar rahang atas ke molar rahang bawah serta di permukaan anal menggunakan *cotton bud*. Frekuensi induksi *P.gingivalis* sebanyak 3 kali dalam 4 hari dan diinkubasi selama 3 minggu.²²

Pada hari ke 39 setelah induksi bakteri, kelompok K2 mendapatkan terapi gel teripang emas 3% secara topikal yang dioleskan sepanjang tepi gingiva labial, buko palatal/lingual dari molar ke molar rahang atas dan bawah sebanyak 0.1 ml/hari menggunakan *microbrush* selama 7 hari.²³ Pada hari ke 46 kelompok K3 mendapatkan terapi oksigen hiperbarik yang dimasukkan kedalam *chamber* dan diberikan 100% oksigen murni kemudian dilakukan peningkatan tekanan dalam *chamber* sampai 2.4 ATA selama 3x30 menit dengan interval 5 menit selama 7 hari.²⁴ Pada kelompok K4 terapi oksigen hiperbarik diberikan terlebih dahulu kemudian dilanjutkan pemberian gel teripang emas 3%.

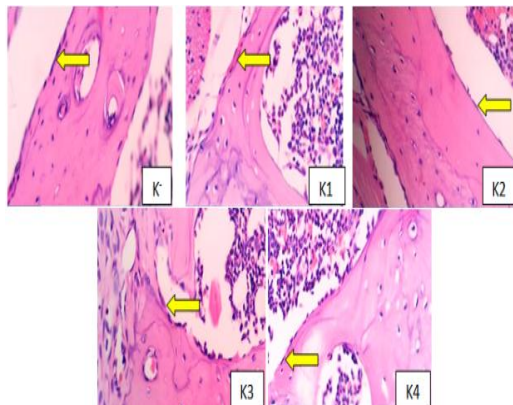
Pada hari ke 53 tikus dieuthanasia dan dilakukan *cervical dislocation* lalu didekaputasi untuk diambil mandibulanya.²⁵ Kemudian dilakukan dekalsifikasi menggunakan EDTA 10%.²⁶ Selanjutnya dilakukan

pengecatan *Hematoxylin Eosin* lalu diamati menggunakan mikroskop dan dihitung jumlah sel osteoblas yang terlihat pada mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 kali dan dihitung dengan per enam lapangan pandang oleh 3 orang pengamat.^{26,27}

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji statistik parametrik.

HASIL

Data yang diperoleh dari hasil penelitian dilakukan analisis data dengan menggunakan uji statistik *one way ANOVA* dengan taraf signifikan 95% ($p = 0.05$) dan diolah dengan program IBM SPSS versi 20.

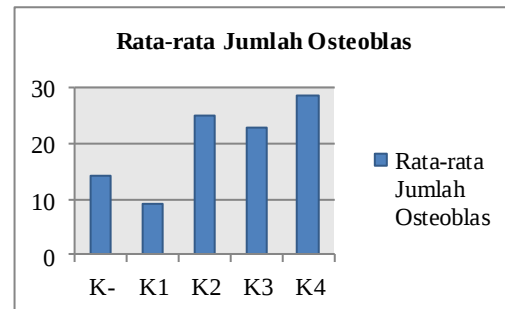


Gambar 1. Gambaran Histopatologi Anatomi Jumlah Osteoblas dengan Sediaan HE pada Pembesaran 400x

Ket.: osteoblas ditunjuk tanda panah kuning

Tabel 1. Rata-rata dan simpangan baku osteoblas pada setiap kelompok perlakuan

Kelompok	Rata-rata $\pm$ Std Deviasi
K-	14.12 $\pm$ 7.54
K1	9.22 $\pm$ 4.95
K2	24.97 $\pm$ 4.99
K3	22.80 $\pm$ 6.45
K4	28.47 $\pm$ 3.20



Gambar 2. Rata-rata jumlah osteoblas tulang alveolar masing-masing kelompok

Kemudian dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* (karena sampel ≤ 50) dan didapatkan semua kelompok terdistribusi normal ($p > 0.05$).

Data kemudian di uji homogenitasnya menggunakan uji *Levene's Test* ($p > 0.05$).

Data menunjukkan 0.630 ($p > 0.05$) sehingga disimpulkan seluruh kelompok mempunyai varian data yang homogen. Kemudian dilakukan uji parametrik *One-way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan masing-masing kelompok perlakuan.

Tabel 2. Hasil uji *one-way ANOVA*

Variabel	Sig.
Osteoblas	0.001

Berdasarkan Tabel 2, didapatkan nilai $p < 0.05$ yang menunjukkan terdapat perbedaan jumlah osteoblas yang bermakna atau signifikan.

Tabel 3. Hasil uji *Post-Hoc LSD*

Kelompok	K1	K2	K3	K4
K-	0.237	0.016*	0.046*	0.003*
K1		0.001*	0.004*	0.000*
K2			0.593	0.393
K3				0.174

Keterangan: * (terdapat perbedaan signifikan)

Berdasarkan Tabel 3, terdapat perbedaan signifikan jumlah osteoblas pada kelompok K⁻ dengan K2, K3, K4 dan kelompok K1 dengan K2, K3, K4.

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian, terjadi penurunan jumlah osteoblas pada kelompok K1 (9.22 ± 4.95) dibanding dengan K⁻ (14.12 ± 7.54), meskipun tidak signifikan (tabel 5). Hal ini disebabkan peningkatan kadar gula darah pada kelompok tikus diabetes mellitus (DM) dengan periodontitis yang mengakibatkan peningkatan akumulasi *Advanced Glycation End products* sehingga terjadi perubahan sel dan komponen matriks ekstraseluler, seperti perubahan fungsi abnormal dari sel endotel, pertumbuhan kapiler dan proliferasi pembuluh darah.²⁸ Pada kondisi hiperglikemia, peningkatan ekspresi oleh *advanced glycation end products* (AGE_s) diikuti juga peningkatan reseptor AGE (rAGE). Apabila AGE_s berikatan dengan rAGE maka akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif. Peningkatan kondisi stress oksidatif yang berlebih memicu pelepasan sitokin pro inflamasi (IL-1, IL-6, dan TNF- α). Pelepasan produksi sitokin proinflamasi dan mediator kimia seperti TNF- α akan menstimulasi penurunan jumlah osteoblas dan peningkatan aktivasi osteoklas sehingga mengakibatkan terjadinya resorpsi tulang *alveolar crest*.^{29,30}

Teripang emas (*Stichopus hermanii*), merupakan bahan alami dari biota laut yang mempunyai manfaat tinggi bagi kesehatan.³¹ Teripang emas mengandung asam lemak ω -3 seperti EPA (asam

eikosapentaenat) dan DHA (asam dekosaheksaenat) yang dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi sehingga menurunkan stimulasi resorpsi tulang dan meningkatkan aktivitas osteoblas dalam pembentukan tulang.³² Teripang emas (*Stichopus hermanii*) juga mempunyai aktivitas antioksidan yang cukup tinggi dan ditandai adanya aktivitas *superoksida dismutase* (SOD) yang berperan untuk mencegah terjadinya stress oksidatif pada kondisi hiperglikemia sehingga teripang emas (*Stichopus hermanii*) sangat baik dijadikan obat pilihan untuk anti diabetes.¹⁶ Selain bahan organik, teripang emas (*Stichopus hermanii*) juga memiliki bahan an-organik yang berperan sebagai anti inflamasi.¹⁴ Pada kondisi periodontitis, bahan an-organik seperti kalsium sangat bermanfaat bagi pembentukan gigi dan tulang.³³ Kalsium dalam tulang disimpan dalam bentuk hidroksiapatit (CaHPO₄). Pembentukan hidroksiapatit pada proses mineralisasi dimulai dari terbentuknya osteosit dan osteoblas. Osteoblas mempunyai kemampuan mengikat mineral tulang sehingga saat terjadi mobilisasi dan proliferasi osteoblas dapat meningkatkan sintesis matriks tulang untuk pembentukan tulang baru.³⁴ Adanya peningkatan jumlah osteoblas yang bermakna, ($p=0.001$) tampak pada kelompok K2 (24.97 ± 4.99) dibanding K1 (9.22 ± 4.95) (tabel 5). Ini membuktikan teripang emas yang mengandung *cell growth factor* (CGF), salah satu komponennya adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF) berperan dalam menginduksi neovaskularisasi (angiogenesis) dan diferensiasi osteoblas untuk pembentukan tulang secara *in vivo*.¹⁷

Oksigen hiperbarik (OHB) merupakan terapi bernafas menggunakan oksigen 100% murni di dalam suatu ruangan bertekanan tinggi lebih dari 1 ATA (*Atmosfer absolute*).¹⁰ Dasar dari terapi hiperbarik sedikit banyak mengandung prinsip fisika. Teori Toricelli mendasari terapi oksigen hiperbarik digunakan untuk menentukan tekanan udara 1 atm (*atmosfer*) sama dengan 760mmHg, yang di dalamnya mengandung nitrogen (N₂) 79% dan oksigen (O₂) 21%.³⁵ Prinsip yang dianut secara fisiologis dapat dijelaskan melalui mekanisme oksigen yang terlarut dalam plasma.

Oksigen dalam darah diangkut dalam bentuk larut dengan cairan plasma dan bentuk ikatan dengan hemoglobin, bagian terbesar ($\pm 97\%$) terikat dengan hemoglobin dan sebagian kecil (3%) dalam bentuk larut. Oksigen dalam bentuk larut ini sangat penting pada terapi OHB, disebabkan sifatnya yang lebih mudah diterima jaringan lewat difusi langsung daripada oksigen yang terikat dengan hemoglobin.³⁶ Pada tabel 5 menunjukkan peningkatan jumlah sel osteoblas yang bermakna, ($p=0.004$) pada kelompok tikus K3 (22.80 ± 6.45) dibandingkan kelompok tikus K1 (9.22 ± 4.95). Hal ini disebabkan oksigen hiperbarik juga memiliki peran penting dalam sintesis osteoblas. Dengan terapi oksigen hiperbarik akan terjadi peningkatan oksigen (O₂) di dalam sel yang memicu meningkatnya produksi ROS dan RNS sebagai molekul sinyaling. Namun, ROS meningkat dalam kadar yang relevan untuk menginduksi antioksidan yang kemudian menyebabkan mobilisasi oleh stem sel progenitor untuk mensintesis pembentukan sel osteoblas sehingga mempercepat proses

penyembuhan dan resorpsi tulang alveolar menjadi terhambat.^{37,38}

Pada kelompok K3 (22.80 ± 6.45) dibandingkan dengan K2 (24.97 ± 4.99) juga menunjukkan peningkatan jumlah osteoblas yang tidak bermakna, ($p=0.593$) (tabel 5). Hal tersebut disebabkan karena mekanisme kerja yang mirip antara terapi oksigen hiperbarik dengan gel teripang emas dalam hal peningkatan osteoblas, dimana keduanya sama-sama mempengaruhi FGF yang merupakan faktor mitogenik untuk sel progenitor osteoblas sehingga jumlah osteoblas dapat meningkat pada level yang hampir sama. Kandungan heparin sulfat (HS) pada teripang emas (*Stichopus hermanii*) dapat memodulasi faktor pertumbuhan seperti FGF sedangkan paparan oksigen tekanan tinggi pada terapi OHB menyebabkan FGF juga distimulus untuk merangsang pembentukan osteoblas baru pada jaringan iskemik. Salah satu dasar terapi oksigen hiperbarik adalah merangsang pembentukan osteoblas melalui mekanisme multifaktorial, yaitu dengan meningkatkan tekanan parsial oksigen dalam plasma, menurunkan HIF-1 α , dan penurunan jumlah neutrofil pada daerah luka. Meningkatnya kadar oksigen pada jaringan disekitar luka akan membantu menaikkan kadar oksigen pada daerah lain yang hipoksia, sehingga oksigen tersebut dapat menjadi katalisator untuk memicu terjadinya diferensiasi osteoblas.^{39,35,40}

Pemberian kombinasi oksigen hiperbarik (OHB) dengan terapi teripang emas (*Stichopus hermanii*) sangat berperan dalam menghambat pertumbuhan bakteri *mixed periodontopathogen* karena mengandung bahan organik dan in-

organik serta bersifat terapeutik yang berperan sebagai anti inflamasi.^{15,14} Peran oksigen juga penting dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Bakteri *P.gingivalis* tidak mampu untuk bertahan hidup dengan paparan oksigen lebih dari 6% oksigen. Pada paparan OHB terjadi aktivitas NADH oksidase menghasilkan peroksida (H_2O_2) yang merupakan racun bagi mikroorganisme anaerobik karena konsentrasinya dalam jumlah besar. H_2O_2 tidak dapat didetoksifikasi secara memadai pada *P. gingivalis* sehingga terjadi efek bakterisidal.⁴¹ Teripang juga memiliki kandungan bioaktif seperti saponin, kondroitin sulfat, dan glikosaminoglikan (GAG) lengkap.⁴² Selama proses perbaikan jaringan, GAG mengeluarkan Asam Hialuronat (AH) yang merupakan bagian penting dari matriks ekstraseluler dan berperan mempengaruhi kecepatan migrasi sel pada proses penutupan luka, reepitelisasi, inflamasi, adhesi, dan proliferasi sel.⁴³ Asam hialuronat dapat meningkatkan TGF- β yang merupakan *growth factor* yang mempengaruhi peningkatan migrasi fibroblast dalam proliferasi dan merupakan prekursor diferensiasi osteoblas sehingga proses proliferasi berlangsung cepat.⁴⁴ Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok K4 (28.47 ± 3.20) dibandingkan dengan K1 (9.22 ± 4.95) dan K⁻ (14.12 ± 7.54) (tabel 5) diperoleh adanya perbedaan peningkatan jumlah osteoblas yang bermakna, ($p=0.000$) dan ($p=0.003$).

Sedangkan hasil penelitian pada kelompok tikus K4 (28.47 ± 3.20) dibandingkan dengan K3 (22.80 ± 6.45) (tabel 5) menunjukkan peningkatan yang tidak bermakna, ($p=0.174$) pada jumlah osteoblas. Hal tersebut kemungkinan disebabkan karena adanya pengaruh dari teripang

emas (*Stichopus hermanii*) yang mampu menurunkan kadar gula darah dengan cara menghambat hidrolisis karbohidrat, disakarida, menghambat absorpsi glukosa serta menghambat metabolisme sukrosa, selain itu senyawa antioksidan yang ada pada teripang emas (*Stichopus hermanii*) mampu menangkap radikal bebas sehingga menghambat kerusakan yang lebih parah.⁴⁵ Terapi oksigen hiperbarik juga dapat menghambat peningkatan kadar gula darah dengan melemahkan atau menurunkan adiposit hipertrofi sehingga resistensi insulin menurun.⁴⁶ Dengan demikian, pengaruh dari terapi teripang emas (*Stichopus hermanii*) tidak berbeda jauh dengan efek terapeutik yang ditimbulkan pada terapi oksigen hiperbarik (OHB).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, maka dapat disimpulkan bahwa kombinasi terapi oksigen hiperbarik dosis 2.4 ATA 100% O_2 3x30 menit dengan interval 5 menit selama 7 hari dan gel teripang emas (*Stichopus hermanii*) konsentrasi 3% memberikan efek paling baik dalam meningkatkan jumlah osteoblas secara signifikan pada tikus diabetes melitus yang diinduksi bakteri *P.gingivalis*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Martinez AB, Febles JG, Esporin JS. 2014. Diabetes and Periodontal Disease. Review of The Literature. Am J Dent, 27: 67-63.
2. Yulianti E. 2009. Mikroalbuminuria pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Hipertensif. Jurnal Penelitian Saintek, 14(1): 96-77. Available from <http://journal.uny.ac.id/index.php/saintek/>

- article/viewFile/695/562. Diakses 18 Maret 2015.
3. International Diabetes Federation. 2014. Diabetes in Indonesia-2014. Available from <http://www.idf.org/membership/wp/indonesia>. Diakses 23 Maret 2015.
4. Saini R, Saini S, Sugandha RS. 2011. Periodontal Disease: The Sixth Complication of Diabetes. *Journal of Family and Community Medicine*, 18(1): 31.
5. Nandya, Maduratna E, Augustina EF. 2011. Status Kesehatan Jaringan Periodontal pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 dibandingkan dengan Pasien Non Diabetes Mellitus berdasarkan GPI. Skripsi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya. Available from <http://journal.unair.ac.id/filerPDF/e-Journal%20Status%20kesehatan%20jaringan%20periodontal.pdf>. Diakses 18 Maret 2015.
6. Daliemunthe SH. 2003. Hubungan Timbal Balik Antara Periodontitis dengan Diabetes Mellitus. *Dentika J Dent*, 8(2): 120-5.
7. American Diabetes Association. 2014. Diabetes and Oral Health Problems. *Journals Diabetes*, 37(1): 80-14.. Available from <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/oral-health-and-hygiene/diabetes-and-oral-health.html>. Diakses 23 April 2015.
8. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. 2012. Carranza's Clinical Periodontology. 11th ed. Missouri: Elsevier Saunders. P. 387, 201, 45-34.
9. Prabowo S, Nataatmadja M, Hadi JP, Dikman I, Handajani F, Tehupuring SEJ, Soetarso I, Suryokusumo MG, Aulanni'am A, Herawati A, West M. 2014. Hyperbaric Oxygen Treatment in a Diabetic Rat Model is Associated with a Decrease in Blood Glucose, Regression of Organ Damage and Improvement in Wound Healing. *Health*, (6): 1950-8.
10. Mahdi H, Sasongko, Siswanto, Hinarya D, Suharsono, Soepriyoto, Setiawan W, Hanjaya M, Guntoro, Susanto A. 2009. Ilmu Kesehatan Penyelaman dan Hiperbarik. Surabaya: Lakesla. H. 342-68.
11. Baromedical. 2011. Guide to Hyperbaric Oxygen Therapy. Bumaby: Baro Medical Research Center Inc. Available from <http://baromedical.ca/pdfs/BaroMedical%20%20Guide%20to%20HBO%20therapy.pdf>. Diakses 22 Maret 2015.
12. Wijaya LF. 2014. Pengaruh Oksigenasi Tekanan Tinggi Terhadap Osteoblas Tulang Alveolar Tikus yang Diinduksi Bakteri *Porphyromonas Gingivalis* Disertai Diabetes Mellitus. Skripsi. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya. Indonesia.
13. Zhang W, Ju J, Rigney T, Tribble G. 2014. *Porphyromonas gingivalis* Infection Increases Osteoclastic Bone Resorption and Osteoblastic Bone Formation in a Periodontitis Mouse Model-Research Article. *BMC Oral Health*: 9-1.
14. Shahrulazua A, Samsudin AR, Iskandar MA, Amran AS. 2013. The In-Vitro Effects of Sea Cucumber (*Stichopus sp1*) Extract on Human Osteoblast Cell Line. *Malaysian Orthopaedic Journal*, 7(1): 48-41.
15. Muttaqien W. 2011. Daya Hambat Teripang Emas (*Stichopus hermannii*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Mixed Periodontal. Skripsi. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya. Indonesia.
16. Fitriah, Theodorus, Kamaluddin MT. 2013. Efek Pemberian Serbuk Teripang (*Stichopus variegatus*) Jangka Panjang Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar Model Hiperglikemik. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, 45(1): 10-1.
17. Kassem M and Marie PJ. 2011. Senescence-associated Intrinsic Mechanisms of Osteoblast Dysfunctions-Review Article. *Journal Aging Cell*, 10(2): 191-7.
18. Ganong WF. 2008. Review of Medical Physiology. 22nd ed. McGraw-Hill Companies. P. 205-55.
19. Junqueira LC, Carneiro. 2011. *Histologi Dasar*. 12th ed. Jakarta: EGC. P. 118-21.
20. Srinivasan K and Ramarao P. 2007. Animal Models in Type 2 Diabetes Research: An Overview. Available from http://www.researchgate.net/profile/Ramarao_Poduri/publication/6336329_Animal_models_in_type_2_diabetes_research_a_n_overview/links/0912f509e6e9ec2765000000.pdf. Diakses 28 Mei 2015.
21. Kesavalu L, Sathishkumar S, Bakthavatchalu V, Matthews C, Dawson D, Steffen M, Ebersole JL. 2007. Rat Model of Polymicrobial Infection, Immunity, and Alveolar Bone Resorption in Periodontal Disease. Available from

- <http://iai.asm.org/content/75/4/1704.short>. Diakses 20 Mei 2015.
22. Praptiwi H. 2008. Inokulasi Bakteri dan Pemasangan Cincin atau Ligatur untuk Induksi Periodontitis pada Tikus. *Majalah Kedokteran Gigi*, 15(1): 81-4.
 23. Larasati AR, Soesilawati P, Arundina I. 2013. Efek Ekstrak Air Teripang Emas (*Stichopus hermanii*) terhadap Peningkatan Re-epitelisasi Ulkus Traumatikus Mukosa Rongga Mulut Tikus Wistar. *Oral Biology Journal*, 5(2): 46-41.
 24. Dwipayana R dan Prijambodo B. 2010. The Effect of Hyperbaric Oxygen on The Healing of Rat's Flexor Muscle Injury. *Majalah Orthopaedi Indonesia*, 38(1): 84-77.
 25. Sharp T and Saunders G. 2004. Methods of Euthanasia. P. 26-1. Available from <http://www.shellharbour.nsw.gov.au/filed/ata/pdf/methodsofeuthanasia.pdf>. Diakses 8 Juni 2015.
 26. Sularsih. 2010. Penggunaan Kitosan dalam Penyembuhan Luka Pencabutan Gigi Rattus Novergicus. Tesis. Universitas Airlangga Surabaya. H. 48.
 27. Kristyoadi SA, Napitupulu O, Soemantri B. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kakao (*Theobroma cacao* L.) terhadap Jumlah Osteoblas pada Tulang Tibia Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Pasca Ovariektomi. Skripsi. Malang: Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. h. 3. Available from [old.fk.ub.ac.id/artikel/id/filedownload/ke_dokteran/Surya_AbadiK\(0910710121\).pdf](http://old.fk.ub.ac.id/artikel/id/filedownload/ke_dokteran/Surya_AbadiK(0910710121).pdf). Diakses 5 Mei 2015.
 28. Manson JD and Eley BM. 2010. Periodontic. Sixth Edition. Elsevier Saunders. P. 48-34.
 29. Mealey BL and Oates TW. 2006. Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *J Periodontolgy*, 77(8): 1289-303.
 30. Serio FG and Duncan TB. 2009. The Pathogenesis and Treatment of Periodontal Disease. Continuing Dental Education. P. 16-1. Available from http://www.ineedce.com/courses/2079/pdf/1104cei_pathogenesis_zila_web.pdf. Diakses 22 Maret 2015.
 31. Rasyid A. 2012. Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder serta Uji Aktivitas Antibakteri dan Antioksidan Ekstrak Metanol Teripang *Stichopus hermanii*. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Kelautan Tropis*, 4(2): 360-68.
 32. Arwidhyana Z. 2008. Aktivitas Antiosteoporotik Minyak Ikan Lemuru (*Sardinella longiceps*) pada Tulang Alveolar Mandibula Tikus Wistar Betina. Abstrak. Skripsi. Universitas Jember. Indonesia. H. 1.
 33. Wulaningtyas RAM. 2012. Kekuatan Impak Tulang Mandibula Tikus Wistar Jantan yang Diberi Diet Tambahan Ikan Teri. Skripsi. Universitas Jember. Indonesia. H. 25-6.
 34. Nasution MA. 2011. Pengaruh Latihan Fisik dengan Pemberian Suplemen Kalsium terhadap Kualitas Mandibular pada Mencit. Skripsi. Universitas Sumatera Utara. Indonesia. H. 3.
 35. Wibowo A. 2015. Oksigen Hiperbarik: Terapi Percepatan Penyembuhan Luka. *Jurnal Kedokteran. Unila*, 5(9): 124-8. Available from <http://joke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/joke/article/view/645/649>. Diakses 13 Januari 2016.
 36. Huda N. 2010. Pengaruh Hiperbarik Oksigen Terhadap Perfusi Perifer Luka Gangren pada Penderita DM di RSAL Dr. Ramelan Surabaya. Tesis. Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia. H. 53-46. Available from <http://lontar.ui.ac.id/file?file=digital/20283057-T%20Nuh%20Huda.pdf>. Diakses 12 Maret 2015.
 37. Thom SR. 2011. Hyperbaric Oxygen – Its Mechanisms and Efficacy. NIH Public Access. Author Manuscript, 127(1): 16-1.
 38. Thom SR. 2009. Oxidative Stress is Fundamental to Hyperbaric Oxygen Therapy. The Physiology and Pathophysiology of the Hyperbaric and Diving Environments. *J Appl Physiol*, 106: 988-95.
 39. Eckes B, Nischt R, and Krieg T. 2010. Cell-Matrix Interactions in Dermal Repair and Scarring. Available from <http://www.fibrogenesis.com/content/3/14>. Diakses 28 Maret 2015.
 40. Al-Hadi HW. 2013. The effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Osteoclast and Osteoblast Function. England: School of Biomedical and Biological Sciences Faculty of Science and Technology. P. 105-41.
 41. Diaz PI, Zilm PS, Rogers AH. 2002. *Fusobacterium Nucleatum* Supports the Growth of *Porphyromonas gingivalis* in Oxygenated and Carbon-Dioxide-Depleted Environments. *J Microbiology*, 148: 467-72.
 42. Brodbar S, Anwar F, Saari N. 2011. High-Value Components and Bioactives

- from Sea Cucumbers for Functional Foods-A Review. *Marine Drgs*, 9: 1805-1761. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210605/pdf/marinedrugs-09-01761.pdf>. Diakses 9 April 2015.
43. Gomes JAP, Amankwah R, Powell-Richards A, Dua HS. 2004. Sodium Hyaluronate (Hyaluronic acid) Promotes Migration of Human Corneal Epithelial Cells in Vitro. *Br J Ophthalmo.*, 88(6): 821-25.
 44. Kveiborg M, Flyvbjerg A, Eriksen EF, Kassem M. 2001. Transforming Growth Factor-1 Stimulates the Production of Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 in Human Bone Marrow Stromal Osteoblast Progenitors. *Journal of Endocrinology*, 169: 549-61.
 45. Isamantoro, Kamaludin, M.T., Theodorus, Sulastri H. 2013. Efek Nefroprotektif Teripang Emas pada Tikus Jantan Dewasa Galur Wistar yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik. *Majalah Kesehatan* 2013 No.1. Universitas Sriwijaya Palembang, Indonesia. H. 52-8.
 46. Fujita N, Nagatomo F, Murakami S, Kondo H, Ishihara A, Fujino H. 2012. Effects of Hyperbaric Oxygen on Metabolic Capacity of The Skeletal Muscle in Type 2 Diabetic Rats with Obesity. *The Scientific World Journal*, Article ID 637978. P. 9.