

RESEARCH ARTICLE

Kombinasi Pemberian Gel Teripang Emas (*Stichopus hermanii*) dan Terapi Oksigen Hiperbarik Terhadap Jumlah Sel Fibroblas Pada Tikus Diabetes Mellitus dengan Periodontitis

*(Combination Administration of Stichopus hermanii Gel and
Hyperbaric Oxygen Therapy the number of fibroblasts in
diabetes mellitus rats with periodontitis)*

Faraziza Maulana*, Dian Mulawarmanti**, Fanny M. Laihad***

*Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

**Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

***Bedah Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

ABSTRACT

Background: Periodontitis is the most severe complication in oral cavity to diabetes mellitus. *Stichopus hermanii* contain GAG, a polysaccharide which very useful in wound healing. Hyperbaric oxygen therapy is effective repairing ischemia, hypoxia, and is used as adjuvant therapy. **Purpose:** To determine effect of administration of *Stichopus hermanii* (SH) 3% gel and hyperbaric oxygen therapy 3x30 minutes with 5 minute intervals in 7 consecutive days to the number of fibroblasts in ligament periodontal diabetes mellitus rats with periodontitis. **Materials and Methods:** The experiment design is factorial design. Rats are induced with STZ single dose 65 mg/kgBB to make them suffer DM and are induced with *P.gingivalis* 1×10^9 sel/ml for 5 days straight to make them suffer periodontitis. 20 male wistar rats are divided into 5 groups. K (control), K1 (STZ+*P.Gingivalis*), K2(STZ+*P.Gingivalis*+SH), K3(STZ+*P.Gingivalis*+HBO), K4(STZ+*P.Gingivalis*+SH+HBO). After 52 days treatment, rats is terminated to make a HPA Sample from the mandible and fibroblast is counted with 400x magnification. **Result:** One-way Annova here were significant differences ($p < 0,05$) in K (32.300 $\pm$ 11.381), K1 (31.725 $\pm$ 5.590), K2 (54.225 $\pm$ 7.165), K3 (49.725 $\pm$ 10.088), K4 (72.075 $\pm$ 9.342). **Conclusion:** administration of *Stichopus hermanii* 3% gel combination and 2.4 ATA hyperbaric oxygen 3x30 minutes a day with 5 minutes intervals in 7 consecutive days can increase the number of fibroblasts in diabetes mellitus rats with periodontitis.

Keywords: *Stichopus hermanii*, hyperbaric oxygen, diabetes, periodontitis, fibroblasts

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

ABSTRAK

Latar belakang: Periodontitis merupakan komplikasi terbesar di rongga mulut pada penderita diabetes mellitus. Teripang emas diketahui banyak mengandung GAG, suatu polisakarida yang sangat bermanfaat dalam proses penyembuhan luka. Terapi oksigen hiperbarik efektif dalam memperbaiki luka yang iskemi dan hipoksia serta banyak digunakan sebagai terapi adjuvant dalam proses penyembuhan luka. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh kombinasi pemberian gel teripang emas/SH (*Stichopus hermanii*) 3% dan terapi oksigen hiperbarik 3x30 menit dengan interval 5 menit selama 7 hari berturut-turut terhadap jumlah sel fibroblas pada ligamen periodontal tikus diabetes mellitus dengan periodontitis. **Bahan dan Metode:** Rancangan penelitian adalah factorial design. Pembuatan tikus DM dengan cara induksi STZ single dose 65mg/kgBB, pembuatan periodontitis dengan cara menginduksi bakteri *P.gingivalis* 1×10^9 sel/ml selama 5 hari berturut-turut. 20 tikus wistar jantan dibagi 5 kelompok. K (Kontrol), K1 (STZ+*P.Gingivalis*), K2 (STZ+*P.Gingivalis*+SH), K3 (STZ+*P.Gingivalis*+OHB), K4 (STZ+*P.Gingivalis*+SH+OHB). Setelah hari ke-52, tikus dikorbankan lalu dibuat preparat HPA dari tulang mandibula dan dihitung jumlah fibroblas menggunakan pembesaran 400x. **Hasil:** Hasil uji One-way annova terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada K ($32,300 \pm 11,381$), K1 ($31,725 \pm 5,590$), K2 ($54,225 \pm 7,165$), K3 ($49,725 \pm 10,088$), K4 ($72,075 \pm 9,342$). **Simpulan:** Pemberian kombinasi terapi gel teripang emas (*Stichopus hermanii*) 3% dengan oksigen hiperbarik 2,4 ATA selama 3 x 30 menit sehari dengan jeda 5 menit selama 7 hari berturut-turut dapat meningkatkan jumlah sel fibroblas pada tikus diabetes mellitus dengan periodontitis.

Kata kunci: Teripang emas, Oksigen hiperbarik, DM, periodontitis, fibroblas

Korespondensi: Dian Mulawarmanti, Bagian Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Telepon 031-5945864, Email: dian.mulawarmanti@hangtuah.ac.id

PENDAHULUAN

Penderita DM ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah (hiperglikemi) dan tingginya kadar glukosa dalam urin (glukosuria). Populasi diabetes mellitus (DM) jumlahnya mengalami peningkatan dan diperkirakan menjadi 37 juta pada tahun 2025 sebagaimana prediksi WHO. Periodontitis merupakan komplikasi nomor enam terbesar dari diabetes mellitus dan merupakan yang terbesar pada rongga mulut dengan prevalensi mencapai angka 75%.¹ Diabetes mellitus menunjukkan adanya hubungan kuat dengan penyakit periodontal. Diabetes mellitus dengan kontrol glikemik yang buruk terdapat peningkatan *advanced glycation end*

products (AGEs) dalam darah, termasuk periodonsium.² 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. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan diabetes mellitus dan periodontitis berlangsung dalam dua arah.³

Pasien dengan DM tidak terkontrol dapat menyebabkan penyakit periodontal yang parah dan menyebabkan kehilangan gigi lebih banyak. Kontrol glikemik memegang peranan penting dalam mengobati penyakit periodontal.⁴ Terapi

periodontitis lokal seperti *scaling* dan *root planing* saja, tidak menunjukkan adanya perlekatan jaringan ikat baru secara histologis.⁵ Metode pengobatan kasus periodontitis yaitu memadukan teknik menghilangkan plak bakteri pada kalkulus dengan menurunkan jumlah bakteri yang menyebabkan terjadinya kerusakan pada gingiva dan jaringan periodontal. Penggunaan antibiotik berperan membunuh bakteri pada *periodontal pocket* yang telah mengalami periodontitis.⁶ Penggunaan antibiotik dalam jangka panjang dapat menimbulkan alergi, toksisitas, dan resistensi.⁵ Pengembangan pengobatan alternatif yang berasal dari biota laut banyak ditemukan di perairan Indonesia, salah satunya teripang emas untuk meminimalisir meningkatnya penggunaan antibiotik dalam mengatasi berbagai jenis penyakit yang disebabkan oleh bakteri.⁷

Teripang emas memiliki kandungan glikosaminoglikan, salah satunya asam hialuronat yang berperan penting dalam adhesi dan migrasi sel serta regulasi produksi sitokin pada respon inflamasi lokal. Glikosaminoglikan ini dapat meningkatkan *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β) yang merupakan *growth factor* yang mempengaruhi peningkatan migrasi fibroblas pada proliferasi dan deposisi kolagen. *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β) mempunyai peran untuk menstimulasi fibroblas, meningkatkan matriks ekstraseluler yaitu kolagen.^{8,9,10}

Oksigen hiperbarik merupakan terapi dengan bernafas menggunakan oksigen 100% murni di dalam suatu ruangan bertekanan tinggi (lebih besar dari 1 ATA (*Atmosfer Absolute*)).¹¹ Penelitian terdahulu pada manusia dengan diabetes mellitus,

menggunakan terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA 100% O₂ 3x30 menit dengan interval 5 menit menunjukkan bahwa menghirup udara biasa lebih efektif dan efisien jika dilakukan hanya dalam 5 hari berturut-turut dalam menurunkan kadar gula darah dibandingkan dengan 10 hari berturut-turut.¹² Pada penelitian Prabowo dkk(2014), terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA yang diberikan 60 menit per hari selama 5 hari dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus diabetes. Terapi oksigen hiperbarik pada proses penyembuhan luka (*wound healing*) dan inflamasi terbukti dapat menurunkan sitokin inflamasi IL-1β dan TNF-α, reduksi oedema, pembentukan VEGF, menekan NADPH dan apoptosis.¹³ Penelitian oleh Zhahara (2015), bahwa terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA dengan dosis terapi 3x30 menit dengan interval 5 menit dapat mempengaruhi jumlah sel fibroblas.

Sel fibroblas merupakan sel jaringan ikat yang banyak terdapat dalam ligamen periodontal yang menghasilkan serat-serat kolagen pada proses penyembuhan. Sel fibroblas berfungsi sebagai pertahanan karena mampu berdiferensiasi sebagai sel odontoblas dan sel osteoblas dalam penyembuhan. Sel ini juga mensintesis kolagen dan matriks yang berperan dalam degradasi kolagen sehingga menghasilkan suatu perubahan bentuk serabut utama yang konstan dan memelihara jaringan periodontal yang sehat. Karena fungsi-fungsi yang penting ini, maka fibroblas merupakan sel-sel ligamen periodontal yang paling penting.¹⁴

Berdasarkan uraian diatas yaitu periodontitis yang disertai DM menyebabkan penyakit periodontal yang lebih parah sehingga kehilangan

gigi lebih banyak. Terapi lokal tidak memberikan hasil yang efektif disebabkan penyakit periodontal yang disertai adanya penyakit sistemik. Terapi OHB telah terbukti dapat menurunkan gula darah pada pasien DM. Penelitian menggunakan ekstrak teripang emas juga telah dibuktikan efektif dalam penyembuhan luka termasuk periodontitis, maka dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh kombinasi pemberian gel teripang emas dan terapi oksigen hiperbarik terhadap jumlah sel fibroblas pada tikus diabetes mellitus dengan periodontitis.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian adalah *true experimental laboratoris* dengan rancangan penelitian *factorial design*. Parameter penelitian ini adalah jumlah fibroblas. Sejumlah 20 ekor tikus wistar (*Rattus novergicus strain wistar*) dilakukan pembuatan DM dan periodontitis kemudian dibagi menjadi lima kelompok, dimana kriteria yang dipilih adalah jenis kelamin jantan, usia 3-4 bulan dengan berat badan 150-200 gram.

Tikus dibagi menjadi lima kelompok, yaitu K- adalah kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan, K1 adalah kelompok perlakuan yang diinduksi streptozotocin dan bakteri *P. Gingivalis*, K2 adalah kelompok perlakuan yang diinduksi streptozotocin dan bakteri *P. Gingivalis* dengan terapi gel teripang emas 3%, K3 adalah kelompok perlakuan yang diinduksi streptozotocin dan bakteri *P. Gingivalis* dengan terapi oksigen hiperbarik, dan K4 adalah kelompok perlakuan yang diinduksi

streptozotocin dan bakteri *P. Gingivalis* dengan terapi gel teripang emas 3% dan terapi oksigen hiperbarik. Pembuatan tikus DM adalah dengan cara ditimbang berat badannya, setelah itu dipuasakan 8-12 jam.¹⁵ Dilakukan induksi nikotinamid 230 mg/kgBB 15 menit sebelum induksi streptozotocin (STZ) yang dilarutkan dengan buffer sitrat 0,1 M pH 4,5 dan diinjeksi secara intraperitoneal dengan dosis 65mg/kgBB. Tikus diminumkan dekstroza 10% sepanjang malam setelah induksi.¹⁶ Tikus dinyatakan DM apabila kadar gula darah acak >230mg/dL.¹⁷

Pemberian kanamisin 20 mg dan ampicilin 20 mg yang dicampurkan dalam air minum tikus diberikan selama 4 hari dari hari ke 3 setelah induksi STZ hingga hari ke 7.¹⁸ Pada rongga mulut dioleskan *chlorhexidine gluconate* 0,12%. Pada hari ke 8, bakteri *Phorpiromonas gingivalis* diinduksi dengan diberi 2 ml dari 1×10^9 sel/ml bakteri hidup dalam PBS ke lambung menggunakan spuit berkanula. Bakteri juga dioleskan disepanjang tepi gingiva buko-palatal/lingual regio molar atas dan bawah, kanan dan kiri menggunakan *cotton bud*, dan dimasukkan pada daerah anus ke daerah kolorektal dengan spuit berkanula. Pemberian dilakukan sebanyak 3 kali dalam 4 hari.¹⁹

Pembuatan gel teripang emas dilakukan dengan menggunakan metode *freeze dry* pada suhu 2-8°C dengan tekanan 5 mTorr. Teripang yang sudah kering dalam bentuk bubuk diblender menjadi serbuk, dan dibuat menjadi gel 3% dengan cara dilarutkan dalam CMC-Na 2%.²⁰

Pada hari ke 21 setelah induksi bakteri, kelompok K2 terapi gel teripang emas 3% secara topikal pada

sulkus gingiva yang mengalami inflamasi sebanyak 0,1 ml/hari menggunakan *microbrush* selama 7 hari.²⁰ Kelompok K3 terapi oksigen hiperbarik dimasukkan kedalam *chamber* dan diberikan 100% oksigen murni kemudian dilakukan peningkatan tekanan dalam *chamber* sampai 2,4 ATA selama 3 x 30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa, setelah itu tekanan dihentikan dan diturunkan sampai kondisi semula (1 ATA). Pemberian terapi hiperbarik oksigen 2,4 ATA 3 x 30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa diberikan terlebih dahulu selama 7 hari berturut-turut kemudian dilanjutkan dengan pemberian gel teripang emas 3% selama 7 hari.

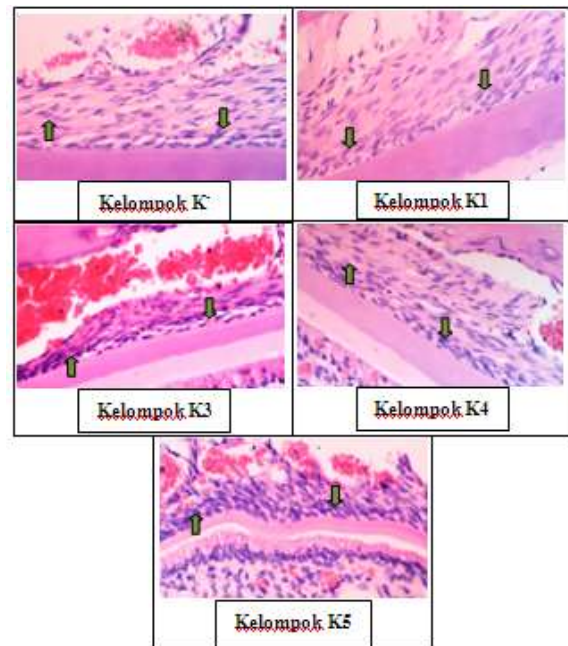
Pada hari ke 52 setelah terapi, tikus dieuthanasia lalu didekapitasi diambil mandibulanya dan dilakukan dekalsifikasi menggunakan larutan EDTA 10% yang diganti setiap hari hingga jaringan lunak. Selanjutnya dilakukan pengecatan menggunakan *Haematoxilin Eosin*, diamati dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x dan dihitung jumlah sel fibroblas. Satu preparat dihitung dengan 3 lapangan pandang.

Data yang diperoleh dianalisis untuk memperoleh gambaran distribusi dan peringkasan data guna memperjelas hasil. Kemudian dilakukan uji hipotesis dengan menggunakan uji statistik parametrik *One-way ANOVA*, kemudian dilanjutkan menggunakan *Post-Hoc LSD*.

HASIL

Data yang diperoleh dari hasil pemeriksaan mikroskop cahaya dengan

pembesaran 400x dan dihitung jumlah sel fibroblas dengan 3 lapang pandang.



Gambar1. Gambaran histopatologi sel fibroblas pada ligamen periodontal dengan pembesaran 400x

Keterangan: Panah menunjukkan sel fibroblas

Hasil penelitian dianalisis secara deskriptif untuk memperoleh gambaran distribusi dan peringkasan data guna memperjelas penyajian hasil, kemudian dilakukan uji hipotesis menggunakan statistik analitik dengan taraf signifikansi 95% ($p=0,05$) diolah dengan program SPSS versi 20.

Tabel 1. Rata-rata dan simpangan baku jumlah sel fibroblas pada setiap kelompok perlakuan

Kelompok	Rata-rata ± Standar deviasi
K	32,300 ± 11,381
K1	31,725 ± 5,590
K2	54,225 ± 7,165
K3	49,725 ± 10,088
K4	72,075 ± 9,342

Kemudian dilakukan uji statistik *Shapiro-Wilk* (karena jumlah subjek penelitian ≤ 50 subjek) dan didapatkan hasil uji normalitas semua kelompok terdistribusi normal ($p > 0,05$)

Tabel 2. Hasil uji normalitas jumlah sel fibroblast

	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>Sig.</i>
K ⁻	0,814	0,131*
K1	0,844	0,207*
K2	0,938	0,642*
K3	0,905	0,457*
K4	0,918	0,524*

Data kemudian diuji homogenitasnya menggunakan uji *Levene test*.

Tabel 3. Hasil uji homogenitas

Variabel	<i>Sig.</i>
Jumlah sel Fibroblas	0,648

Significancy Test homogeneity of variance menunjukkan 0,648 ($p > 0,05$) sehingga dapat disimpulkan

seluruh kelompok mempunyai varian data yang homogen.

Tabel 4. Hasil uji *One-way Anova*

	<i>Sig.</i>
Jumlah sel Fibroblas	0,000

Data penelitian yang terdistribusi normal dan varian datanya homogen kemudian dianalisis dengan uji parametrik *One-way Anova* untuk mengetahui adanya perbedaan jumlah sel fibroblas pada masing-masing kelompok hewan coba. Pada tabel diatas diperoleh nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) sehingga menunjukkan adanya perbedaan jumlah sel fibroblas secara statistik pada kelompok perlakuan. Berdasarkan hal tersebut maka dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc LSD* untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan jumlah sel fibroblas bermakna dengan cara membandingkan antar dua kelompok dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

Tabel 5. Hasil Uji *Post-Hoc LSD*

Kelompok	Rata-rata	Kelompok	Perbedaan Rata-rata	<i>Sig.</i>
K ⁻	32,300	K1	0,575	0,929
		K2	-21,925	0,003*
		K3	-17,425	0,015*
		K4	-39,775	0,000*
K1	31,725	K2	-22,500	0,003*
		K3	-18,000	0,012*
		K4	-40,350	0,000*
K2	54,225	K3	4,500	0,488
		K4	-17,850	0,013*
K3	49,725	K4	-22,350	0,003*

Pada tabel diatas terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok K⁻ ($32,300 \pm 11,381$), K1 ($31,725 \pm 5,590$), K2 ($54,225 \pm 7,165$), K3 ($49,725 \pm 10,088$), K4 ($72,075 \pm 9,342$).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara jumlah sel fibroblas

kelompok normal ($32,300 \pm 11,381$) dengan kelompok DM-Periodontitis ($31,725 \pm 5,590$). Berdasarkan penelitian sejenis yang ditulis oleh Andriani (2016) menunjukkan adanya perbedaan jumlah sel osteoklas antara kelompok K0 dan K1 yang signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa tikus telah mengalami periodontitis. Berdasarkan hasil kadar gula darah pada penelitian pendahuluan menunjukkan adanya perbedaan kadar gula darah setelah diinduksi Streptozotocin pada kelompok normal ($92,50 \pm 6,403$) dengan kelompok DM-Periodontitis ($449,75 \pm 17,746$). Hal ini menunjukkan terdapat hubungan antara peningkatan kadar gula darah dengan osteoklas.²¹

Kelompok yang diterapi gel teripang emas 3% ($54,225 \pm 7,165$) dibandingkan dengan kelompok DM-Periodontitis ($31,725 \pm 5,590$) terdapat perbedaan yang bermakna. Hal tersebut dikarenakan teripang emas (*Stichopus hermannii*) banyak mengandung GAG, suatu polisakarida yang sangat bermanfaat dalam proses penyembuhan luka untuk memodulasi FGF2 dalam mengaktifkan proliferasi fibroblas.²² Asam hialuronat diketahui dapat meningkatkan aktivitas TGF- β dimana dapat memicu migrasi dan mitosis dari fibroblas dan sel epitel selama fase proliferasi berlangsung.²³ Dermatan sulfat memiliki kemampuan untuk mengaktifkan faktor pertumbuhan, seperti FGF-2 dan FGF-7 sehingga memicu proliferasi sel.²⁴ Selain itu diperkuat pada penelitian sebelumnya mengenai efek ekstrak gel teripang emas konsentrasi 3% bersifat tidak toksik dan dapat meningkatkan aktivitas superoksida dismutase (SOD) pada periodontitis yang disebabkan oleh bakteri *mixed periodontopathogen*.²⁵

Kelompok yang diberi terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA 3x30' interval 5' selama 7 hari ($49,725 \pm 10,088$) dibanding dengan kelompok DM-Periodontitis ($31,725 \pm 5,590$) terdapat peningkatan jumlah sel fibroblas yang bermakna. Pemberian HBO dapat meningkatkan sejumlah *growth factor* seperti bFGF (FGF), TGF- β yang secara langsung terjadi peningkatan aktifitas fibroblas dalam membentuk matriks ekstraseluler dari luka sehingga akan dihasilkan jaringan granulasi yang lebih cepat dan banyak. HBO juga dapat meningkatkan terjadinya proliferasi fibroblas pada jaringan lunak.²⁶ Selain itu, terbukti pada penelitian sebelumnya mengenai efek Oksigen Hiperbarik pada tikus hiperglikemia yang diinduksi bakteri yang menunjukkan adanya penurunan ekspresi MMP-8 sel fibroblas ligamen periodontal.²⁷

Kelompok yang diberi gel teripang emas 3% ($54,225 \pm 7,165$) dan kelompok yang diberi terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA 3x30' interval 5' selama 7 hari ($49,725 \pm 10,088$) menunjukkan penurunan jumlah sel fibroblas yang tidak signifikan. Hal tersebut dikarenakan OHB 2,4 ATA 3x30' interval 5' selama 7 hari memiliki efek yang sama dengan gel teripang emas 3%. Pemberian dosis OHB yang lebih lama mungkin akan meningkatkan jumlah sel fibroblas, sedangkan proses pembentukan sel fibroblas mulai tampak pada hari ke-7.

Kelompok yang diberi terapi kombinasi gel teripang emas 3% dan oksigen hiperbarik 2,4 ATA 3x30' interval 5' selama 7 hari ($72,075 \pm 9,342$) yang dibandingkan dengan kelompok DM-Periodontitis ($31,725 \pm 5,590$) terdapat peningkatan jumlah sel fibroblas yang lebih signifikan $p < 0,05$.

Teripang emas (*Stichopus hermanii*) memiliki kandungan GAG yang salah satunya adalah asam hialuronat. Asam hialuronat dapat meningkatkan aktifitas TGF- β yang memicu migrasi dan mitosis dari fibroblas dan sel epitel selama fase proliferasi berlangsung.²³ Asam hialuronat juga berfungsi mempengaruhi kecepatan migrasi sel pada proses penutupan luka, inflamasi, angiogenesis, reepitelisasi dan proliferasi sel.²⁸ Sedangkan terapi OHB secara teori dapat meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin dan menimbulkan hipoglikemik pada penderita DM, dimana terapi OHB pada 2,4 ATA menyebabkan penurunan kadar gula darah dengan menurunkan resistensi insulin dan menghambat pertumbuhan *P.gingivalis*. Efek penambahan oksigen bisa merangsang proliferasi fibroblas dan diferensiasi meningkatkan pembentukan kolagen, penambahan neovaskularisasi dan juga merangsang antimikroba oleh leukosit.²⁹ Terapi OHB berperan dalam meningkatkan tekanan oksigen dalam jaringan oleh karena bersifat aerob maka akan menghambat pertumbuhan mikroba anaerob.³⁰ Berdasarkan penelitian ini bahwa pemberian terapi gel teripang emas 3% bersama terapi OHB 2,4 ATA 3x30' interval 5' selama 7 hari mempunyai efek menurunkan stres oksidatif, menghambat bakteri *P.gingivalis*, meningkatkan sintesis *growth factor*.

SIMPULAN

Pada penelitian ini secara umum dapat disimpulkan bahwa pemberian kombinasi gel teripang emas (*Stichopus hermanii*) dan terapi oksigen hiperbarik efektif terhadap

peningkatan jumlah sel fibroblas pada tikus diabetes mellitus dengan periodontitis

DAFTAR PUSTAKA

1. Nandya, Maduratna E, Augustina EF. 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; 2011.
2. Anggari Dhita KD *et al.*, Efek Asupan Ekstrak Herba Pletekan (*Ruellia Tuberosa L.*) Terhadap Jumlah Sel Fibroblas Gingiva Tikus Diabetes Mellitus. Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Jember; 2014.
3. Daliemunthe SH. Hubungan Timbal Balik Antara Periodontitis dengan Diabetes Mellitus. *Dentika J Dent.* 2003. 8(2). h.120-5.
4. American Diabetes Association, Diabetes and Oral Health Problems. *Journals Diabetes.* 2014; 37(1). h.80-14.
5. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, Carranza's Clinical Periodontology 11thed. Philadelphia: W.B.Saunders Company. 2012; h.339-65.
6. Sudirman Putu L. Skeling dan Terpinen – 4 – Ol Tipe 1% Dapat Menurunkan Kadar Kolagenase dan IPP Lebih Banyak Daripada Skeling dan Chlorhexidine Digluconate 0,12% Pada Periodontitis Akibat Kalkulus. Jurnal Studi Ilmu Biomedik Universitas Udayana; 2014.
7. Rasyid A. Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder serta Uji Aktivitas Antibakteri dan Antioksidan Ekstrak Etanol Teripang *Stichopus hermanii*. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Kelautan Tropis.* 2012; 4(2). h.360-68.
8. Mariggio MA, Cassano A, Vinella A, Vincenti A, Fumarulo R, Lo Muzio L, Maiorano E, Ribatti D, Favia G, Enhancement Of Fibroblast Proliferation, Collagen Biosynthesis, And Production Of Growth Factor As Result Of Combining Sodium Hyaluronate And Aminoacids. *International Journal Of Immunopathology And Pharmacology.* 2009; 22(2). h.485-92.
9. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. Biokimia Harper. Edisi 27. Jakarta: EGC. 2009; h.581-562.
10. Indraswary R, Efek Konsentrasi Ekstrak Buah Adas (*Foeniculum vulgare Mill*) Topikal pada Epitelisasi Penyembuhan Luka

- Gingiva Labial Tikus Sprague Dawley In vivo. Unissula; 2011.
11. Mahdi H dkk. Ilmu Kesehatan Penyelaman dan Hiperbarik. Surabaya: Lakesla. 2009; h.342-68.
 12. Harnanik T. Efek Oksigenasi Hiperbarik Terhadap Peningkatan Aktivitas Antioksidan pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. Tesis. Surabaya: Program Pasca Sarjana. Universitas Airlangga; 2008.
 13. Mulawarmanti D & Widyastuti. 2008. Effect of Oxygen Hyperbaric Therapy on Malondialdehyde Levels in Saliva of Periodontitis Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Dental Jurnal Majalah Kedokteran Gigi*. October–December. 2008; 41 (4). h.156-151.
 14. Kartono GS, Widyastuti, Henry WS, Biokompatibilitas Hidroksiapatit Graft Dari Cangkang Kerang Darah *Anadara granosa* terhadap kultur sel fibroblas. *Denta Jurnal Kedokteran Gigi*. 2014; 8(1). h.8-1.
 15. Suhariningsih, Winarni D, Pidada IBR, Rosandria DEA, Pengaruh Penggunaan Matras Elektromagnetik terhadap Toleransi Glukosa pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diabetik Tipe II. *Jurnal Ilmiah Biologi FST*, 2013; 1(1).
 16. Bhateja PK and Singh R. Antidiabetic Activity of Acacia tortilis (Forsk.) Hayne ssp. raddiana Polysaccharide on Streptozotocin-Nicotinamide Induced Diabetic Rats. *BioMed Research International*, Volume 2014, Article ID 572013, 9 pages; 2014.
 17. Shafir E, (Editor). Animal Models Diabetes Frontiers in ResKesavalu L, Sathishkumar S, Bakthavatchalu V, Matthews C, Dawson D, Steffen M, Ebbersole JL. Rat Model of Polymicrobial Infection, Immunity, and Alveolar Bone Resorption in Periodontal Disease. *American Society for Microbiology*. 2007; 75. h.1704-10.
 18. Kesavalu L, Sathishkumar S, Bakthavatchalu V, Matthews C, Dawson D, Steffen M, Ebbersole JL. Rat Model of Polymicrobial Infection, Immunity, and Alveolar Bone Resorption in Periodontal Disease. *American Society for Microbiology*. 2007; 75. h.1704-10.
 19. Praptiwi H. Inokulasi Bakteri dan pemasangan Cincin atau Ligatur untuk Induksi Periodontitis pada Tikus. *Majalah Kedokteran gigi*. 2008; 15(1). h.81-84
 20. Mulawarmanti D, Parisihni K, Wedarti YR. Catalase Activity of Sea Cucumber Extract (*Stichopus hermanii*) to Periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis*. Regional Oral Biology Scientific Meeting 2014; h.30-26.
 21. Srinivasan K & Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: An overview. *Indian J Med Res*. 2007; 125: h.472-451.
 22. Sari RP, Endah W, Isidora KS. Modulation of FGF-2 after topical application of Stichopus hermanii gel on traumatic ulcer in Wistar rats. *Majalah Kedokteran Gigi*. 2014; 47 (3).
 23. MacKay D and Miller AL, Nutritional Support for Wound Healing. *Alternative Medicine Review*, 2003; 8(4). h.377-359. Available from <http://www.thorne.com/altmedrev/.fulltext/8/4/359.pdf>
 24. Lee dkk, Dermatan Sulfate Proteoglycan And Glicosaminodlycan Synthesis Is Induced In Fibroblast By Transfer To A Three-Dimensional Extracellular Environment. *The Journal Of Biological Chemistry*. 2004; 297(47). h.48640-48646.
 25. Mulawarmanti D, Parisihni Kristati, Wedarti Yoifah R. Catalase Activity of Sea Cucumber Extract (*Stichopus hermanii*) to Periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis*. Regional Oral Biology Scientific Meeting 2014. Central Library, Universitas Indonesia. 2014; h.26-30
 26. Dwipayana R dan Prijambodo B. The Effect of Hyperbaric Oxygen on The Healing of Rat's Flexor Muscle Injury. *Majalah Orthopaedi Indonesia*. 2010. 38(1). h.84-77.
 27. Mulawarmanti D, Profil cAMP, NF-κB, HIF-1α, iNOS dan MMP-8 Jaringan Periodontal Tikus Wistar Pada Kondisi Hiperglikemia Yang Terpapar Hiperoksia Hiperbarik. Disertasi. Universitas Airlangga. Surabaya. 2008; h.117.
 28. Gomes JAP, Amankwah R, Powel-Richards A, Dua HS, Sodium Hyaluronate (Hyaluronic Acid) Promotes Migration Of Human Corneal Epithelial Cells in Vitro. *British Journal of Ophthalmology*, 2004; 88. h.821-825
 29. Huda N, Pengaruh Hiperbarik Oksigen Terhadap Perfusi Perifer Luka Gangren Pada Penderita DM di RSAL Dr. Ramelan Surabaya. Tesis, Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia; 2010.
 30. Widiyanti P. Basic Mechanism of Hyperbaric Oxygen in Infectious Disease. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*; 2011.