

## RESEARCH ARTICLE

# Efek Terapi Oksigen Hiperbarik Dikombinasi dengan Pemberian Bubuk Teripang Emas (*Stichopus hermanii*) terhadap Kadar Gula Darah pada Tikus Wistar Diabet yang Diinduksi Bakteri *Porphyromonas gingivalis*

(Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy Combined with Golden Sea Cucumber (*Stichopus hermanii* Powder to the Level Of Blood Glucose Diabetic Wistar Rat Induced *Porphyromonas gingivalis*)

Rafika Rusydia Darojati\*, Yoifah Rizka\*\*, Syamsulina Revianti\*\*\*

\*Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya

\*\*Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya

\*\*\*Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya

## ABSTRACT

**Background:** Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorders characterized by hyperglycemia caused by oxidative stress. *Porphyromonas gingivalis* (P.g) is a periodontopathogen caused periodontitis exacerbate blood glucose levels (BGL). Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) combined with *stichopus hermanii* (SH) has a role as an antioxidant and antibacterial agent. **Purpopsse:** To analysis effect of HBOT, SH powder and combination of both to the level of blood glucose diabetic Wistar rat induced P.g. **Materials and Methods:** This study was pre-test-post-test control group design, using 20 male Wistar rat were divided into 5 groups, Group1 (STZ), Group2 (STZ+P.g), Group3 (STZ+P.g+HBOT), Group4 (STZ+P.g+SH powder), Group5 (STZ+P.g+HBO+SH). STZ induction intravenous for 4 days in a row. P.g. induction was exposure 3 times for 4 days. After therapy (7 days), sample blood tail vein of rat were taken for measure BGL by glucometer. **Result:** Level of blood glucose K1(280.25±88.786)mg/dl, K2(372.25±135.662)mg/dl, K3(249.50±96.652)mg/dl, K4(172.00±82.077)mg/dl, K5(104.75±38.257)mg/dl. **Conclusion:** Induction of STZ increased the BGL but induction of P.g. cannot exacerbate BGL. HBOT combined with SH powder can reduce BGL in STZ and P.g. induction group.

**Keywords:** Diabetes mellitus, periodontitis, blood glucose levels, *Stichopus hermanii*, hyperbaric oxygen.

**Correspondence:** Yoifah Rizka, Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Hang Tuah University, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Phone 031-5945864, 5912191, Email address: [yo.riez@yahoo.co.id](mailto:yo.riez@yahoo.co.id)

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh stress oksidatif. Bakteri *Porphyromonas gingivalis* (P.g) merupakan periodontopatogen penyebab periodontitis yang memperparah kadar gula darah (KGD). Terapi oksigen hiperbarik (OHB) dikombinasi dengan pemberian bubuk *Stichopus hermanii* (SH) diketahui berperan sebagai antioksidan dan antibakteri. **Tujuan:** Menganalisis efek terapi OHB, pemberian bubuk SH dan kombinasi keduanya terhadap KGD pada tikus diabet yang diinduksi bakteri P.g. **Bahan dan Metode:** Rancangan penelitian ini adalah pre test - post test control group design menggunakan 20 ekor tikus Wistar jantan dan dibagi menjadi 5 kelompok, Kelompok1 (STZ), Kelompok2 (STZ+P.g.), Kelompok3 (STZ+P.g.+OHB), Kelompok4 (STZ+P.g.+bubuk SH), Kelompok5 (STZ+P.g.+OHB+bubuk SH). Induksi STZ secara intravena selama 4 hari berturut-turut. Induksi P.g dilakukan sebanyak 3 kali dalam 4 hari. Setelah terapi (7 hari), sampel darah dari vena ekor tikus diambil untuk mengukur KGD dengan glukometer. **Hasil:** Kadar gula darah K1(280.25±88.786) mg/dl, K2(372.25±135.662)mg/dl, K3(249.50±96.652)mg/dl, K4(172.00±82.077)mg/dl, K5(104.75±38.257)mg/dl. **Simpulan:** Induksi STZ dapat meningkatkan KGD namun induksi P.g. tidak memperparah KGD. Pemberian terapi HBO dikombinasi dengan bubuk SH dapat menurunkan KGD pada kelompok yang diinduksi STZ dan P.g.

**Kata Kunci:** Diabetes Mellitus, Periodontitis, Kadar gula darah, Teripang emas (*Stichopus hermanii*), Oksigen hiperbarik.

**Korespondensi:** Yoifah Rizka, Bagian Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Indonesia. Ph 031-5945864, fax: 031-5912191, Email: [voi.riez@yahoo.co.id](mailto:voi.riez@yahoo.co.id)

---

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia yang menyebabkan terganggunya metabolisme glukosa, lipid dan protein<sup>1</sup>. Tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia) adalah ciri utama dari DM yang disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas, penurunan sensitivitas insulin, atau kombinasi keduanya.<sup>2</sup> Diperkirakan 346 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes dan Badan Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa hal ini akan meningkat menjadi 439.000.000 orang pada tahun 2030 dan hampir 10 persen terjadi pada orang dewasa.<sup>3</sup> Prevalensi

DM di Indonesia pada tahun 2013 berdasarkan diagnosis dan gejala sebesar 2,1 persen, lebih tinggi dibanding tahun 2007 sebesar 1,1 persen. Prevalensi ini meningkat sesuai dengan bertambahnya umur, namun mulai umur  $\geq 65$  tahun cenderung menurun.<sup>4</sup>

Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan dua arah antara kontrol glikemik dan penyakit periodontal.<sup>6</sup> Dilaporkan bahwa pasien *non-insulin-dependent diabetes mellitus* (NIDDM) 2,8 kali cenderung memiliki periodontitis dan 4,2 kali lebih cenderung mengalami kehilangan tulang alveolar yang

signifikan dibandingkan individu yang sehat secara sistemik.<sup>7</sup>

Hiperglikemia memiliki dampak kronis yang melibatkan pembentukan *advanced glycation end-products* (AGEs).<sup>8</sup> AGEs menyebabkan stres seluler dengan mengerahkan dampak pro-inflamasi/oksidan secara langsung, atau melalui interaksi dengan reseptor di permukaan sel. AGEs bersama dengan stres oksidan ditunjukkan pertama kali dalam jaringan gingiva pasien diabetes dengan periodontitis. Peningkatan AGEs dalam serum telah terbukti berhubungan dengan terjadinya periodontitis pada pasien diabetes tipe 2.<sup>8</sup>

Inflamasi penyakit periodontal merupakan kondisi inflamasi kronis yang paling umum terjadi pada manusia di seluruh dunia bahkan mempengaruhi sekitar 50% dari orang dewasa dan lebih dari 60% dari usia 65 tahun, dengan periodontitis yang parah berdampak 10-15% dari populasi.<sup>3</sup> Periodontitis kronis merupakan yang paling umum terjadi karena berlangsung lama dan umumnya terjadi secara klinis pada usia lebih dari 35 tahun tapi dapat terjadi pada anak-anak.<sup>5</sup>

*Porphyromonas gingivalis* merupakan salah satu bakteri yang paling sering ditemukan pada periodontitis kronis.<sup>5</sup> *P. gingivalis* memproduksi berbagai faktor in vitro yaitu protease, kolagenase, hyaluronidase dan sitotoksin. Faktor-faktor tersebut dapat mengganggu pertahanan host dan merusak bagian dari periodonsium seperti kerusakan jaringan lunak dan resorpsi tulang.<sup>9</sup>

Pasien diabetes dengan periodontitis harus menerima petunjuk kebersihan mulut, *mechanical debridement* untuk menghilangkan faktor lokal dan pemeliharaan rongga

mulut secara rutin. Antibiotik sistemik tidak diperlukan secara rutin, meskipun terdapat bukti baru bahwa kombinasi antibiotik tetrasiklin dengan *Scaling and Root Planing* (SRP) dapat mempengaruhi kontrol glikemik.<sup>5</sup> Antibiotik memiliki kontraindikasi dan efek yang tidak diinginkan dalam terapi periodontitis seperti gangguan metabolisme dan ekskresi obat yang mengakibatkan penyakit dan gangguan fungsi dari saluran hati atau ginjal.<sup>10</sup> Selain itu, penggunaan antibiotik juga memiliki beberapa kekurangan seperti timbulnya alergi, toksisitas, dan resistensi pada penggunaan jangka panjang.<sup>5</sup>

Pengobatan pasien diabetes yang paling penting adalah mengontrol kadar gula darah terlebih dahulu sebelum melakukan terapi periodontal.<sup>5</sup> Pada pasien diabetes mellitus didapatkan kadar gula darah tetap tinggi walaupun mendapat dosis maksimum obat antidiabetes sulfonilurea glizipid dan diet diabetes yang tepat seperti makanan berserat. Sehingga memerlukan terapi insulin untuk mengendalikan kadar glukosa darah, namun terdapat insiden reaksi alergi lokal dan sistemik.<sup>11</sup> Oleh karena itu, dibutuhkan terapi pendukung untuk mengatasi kontrol gula darah salah satunya adalah terapi oksigen hiperbarik.

Terapi OHB 100% oksigen dengan 2,4 ATA yang diberikan 60 menit per hari selama 7 hari dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus diabetes.<sup>12</sup> Selain itu, terapi OHB dengan 100% oksigen dengan 2,4 ATA 3x30 menit selama 5 hari berturut-turut dapat menurunkan kadar gula darah pada pasien dengan NIDDM.<sup>13</sup> Terapi OHB 100% oksigen dengan 2,8 ATA dapat menghambat pertumbuhan bakteri subgingiva

anaerob obligat, fakultatif anaerob dan *bacteroides melaninogenicus* yang dapat membantu penyembuhan jaringan periodonsium.<sup>14</sup>

Sebagian besar makanan dan pengobatan yang tersedia saat ini baik secara langsung maupun tidak langsung berasal dari sumber alami yaitu daratan dan biota laut. Teripang (*Sea cucumber*) memiliki nilai komersial yang tinggi ditambah dengan tingginya nilai produksi dan perdagangan secara global.<sup>15</sup> Teripang bisa dijadikan *food supplement* untuk membantu proses penyembuhan berbagai penyakit.<sup>16</sup>

Teripang memiliki kandungan zat aktif yang bermanfaat untuk penyembuhan luka, antibakteri, antijamur, antioksidan dan antidiabetes.<sup>17</sup> Pada penelitian Muttaqien (2011), diketahui ekstrak teripang emas (*Stichopus hermannii*) dengan konsentrasi 20 mg/ml dapat menghambat pertumbuhan bakteri *mixed* periodontopatogen. Teripang emas (*Stichopus variegatus*) juga memiliki aktivitas antioksidan cukup tinggi pada dosis 40,5 mg/kgBB, 81 mg/kgBB dan 162 mg/kgBB karena teripang mengandung fenol dan flavonoid yang cukup tinggi sebagai anti-oksidan yang efektif untuk melindungi dari stress oksidatif.<sup>17,15</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan Pemberian bubuk teripang emas (*Stichopus variegatus*) dosis 40,5 mg/kgBB merupakan dosis paling efektif dalam menurunkan kadar gula darah tikus model hiperglikemik.<sup>17</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti ingin melakukan penelitian terhadap efek pemberian bubuk teripang emas dengan dosis 40,5 mg/kgBB dan terapi oksigen hiperbarik dengan tekanan 2,4 ATA, serta kombinasi pemberian terapi

oksigen hiperbarik dengan tekanan 2,4 ATA dengan bubuk teripang emas dengan dosis 40,5 mg/kgBB terhadap kadar gula darah pada tikus diabet yang diinduksi bakteri *porphyromonas gingivalis*.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian *true eksperimental laboratories* dengan rancangan penelitian secara *completely randomized pos test-only control group design*.<sup>18</sup> Sampel yang digunakan adalah *Ratus novergicus strain wistar* dengan jenis kelamin jantan.

Dua puluh dua ekor tikus Wistar jantan dan dibagi menjadi 5 kelompok, Kelompok 1 (STZ), Kelompok 2 (STZ+*P.g*), Kelompok 3 (STZ+*P.g*+OHB), Kelompok 4 (STZ+*P.g*+terapi teripang), Kelompok 5 (STZ+*P.g*+OHB+terapi teripang). Tikus Wistar diberikan *nicotinamide* (NAD) 110 mg/kgBB selama 30 menit kemudian dilakukan induksi STZ selama 1 hari dengan dosis 65mg/kgBB *single dose* untuk kondisi diabetes secara intraperitoneal.<sup>19</sup> Setelah itu tikus diberi minum dekstrosa 10% *ad libitum* sepanjang malam pertama setelah induksi STZ. Tikus diinkubasi selama 7 hari dan dinyatakan DM jika kadar gula darah lebih dari 200 mg/dl.<sup>17</sup>

Dalam masa inkubasi selama 7 hari, tikus diberi *kanamycin* 20mg, *ampicillin* 20mg dan *chlorhexidine glukonat* 0,12% selama 4 hari. Keadaan periodontitis dilakukan menggunakan *P.g* dengan nomor ATCC (*American Type Culture Cell*) 33277 sebanyak 0.2 ml dari  $1 \times 10^9$  sel/ml bakteri secara topikal

disepanjang tepi gingival labial, buko palatal/lingual dari molar ke molar rahang atas dan bawah serta di permukaan anal tikus Wistar menggunakan *cotton bud*. Frekuensi induksi *P.g* sebanyak 3 kali dalam 4 hari. Setelah 3 minggu terhitung dari pemberian pertama, hasil pemeriksaan Patologi Anatomi menunjukkan tanda-tanda periodontitis.<sup>20</sup>

Pemberian terapi dilakukan pada K3 dengan perlakuan pemberian terapi OHB 100% oksigen 2,4 ATA 3x30 menit selama 7 hari, 1 hari sekali<sup>12</sup>, K4 dengan perlakuan pemberian bubuk teripang emas dosis 40,5 mg/kgBB 2

kali sehari selama 7 hari<sup>17</sup> dan K5 dengan perlakuan pemberian terapi OHB dikombinasi dengan pemberian bubuk teripang emas selama 7 hari.

Untuk memperoleh data, data yang diperoleh dianalisis dengan uji ANOVA dan dilanjutkan dengan uji Pos Hoc Tamhane ( $p < 0.05$ ).<sup>21</sup>

**HASIL**

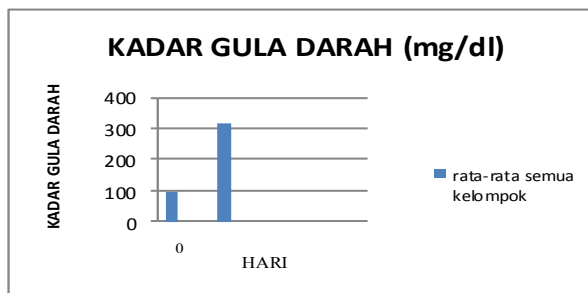
Dari hasil penelitian didapatkan hasil uji statistik, sebagai berikut:

**Tabel 1** Rata-rata dan simpangan baku kadar kadar gula darah (mg/dl) masing-masing kelompok.

Kelompok	Rata-rata Kadar Gula Darah (mg/dl) ± standart deviasi					
	Hari ke-0		Hari ke-8		Hari ke-38	
K1	107,50	± 3,416	280,25	± 88,786	274,75	± 182,172
K2	100,50	± 9,950	426,00	± 100,216	357,50	± 81,460
K3	91,75	± 11,026	313,50	± 118,902	249,50	± 96,652
K4	92,75	± 11,587	189,00	± 30,605	172,00	± 82,077
K5	99,75	± 22,006	379,00	± 129,432	104,75	± 38,257



**Gambar 1.** Rata-rata dan simpangan baku kadar kadar gula darah (mg/dl) masing-masing kelompok.



**Gambar 2.** Rata-rata dan simpangan baku kadar gula darah (mg/dl) hari ke-0 dan hari ke-8

Didapatkan hasil signifikansi (berdistribusi normal) pada semua kelompok data kadar KGD (uji Shapiro-Wilk didapatkan  $p > 0.05$ ), kemudian dilakukan uji homogenitas.<sup>21</sup>

**Tabel 2.** Hasil uji *Levene statistic*

Uji Homogenitas	
Hari ke-	KGD <i>Levene Statistic</i>
0	2.361
8	0.846
38	6.608

Dari tabel 2, diketahui bahwa menunjukkan semua kelompok memiliki variansi yang homogen ( $p > 0.05$ ) kecuali pada kelompok hari ke-38 menunjukkan hasil  $p < 0.05$  yang menunjukkan bahwa data memiliki variansi yang berbeda. Jika hasil varian berbeda yaitu  $p < 0,05$  maka uji menggunakan uji hipotesis One Way ANOVA dengan *post hoc Tamhane*.<sup>21</sup>

Untuk mengetahui perbedaan KGD antar kelompok digunakan uji Oneway ANOVA didapatkan hasil  $p > 0,05$  pada hari ke-8 dan hari ke-38. Oleh karena  $p > 0,05$ , maka dapat disimpulkan bahwa “paling tidak terdapat dua kelompok yang mempunyai rerata KGD yang berbeda bermakna”. Post-Hoc dilakukan untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan bermakna pada uji one way ANOVA. Hasil Uji *post hoc Tamhane* menunjukkan ada perbedaan kadar KGD yang bermakna ( $p < 0.05$ ) antara kelompok K2 dengan K5 pada hari ke-38.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian ini rata-rata kadar gula darah normal tikus Wistar yang diukur pada hari ke-0 (sebelum induksi STZ) adalah sebesar 98,45 mg/dL. Hal ini sesuai dengan kadar gula darah normal pada tikus sebesar  $\leq 100$  mg/dL. Setelah 7 hari induksi STZ yaitu hari ke-8 terjadi peningkatan KGD pada tikus Wistar dengan rata-rata sebesar 317,55 mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa tikus mengalami hiperglikemia (DM) dengan kadar gula darah sebesar  $\geq 200$  mg/dL.

Tikus yang diinduksi STZ mengalami hiperglikemia dengan tanda-tanda diabetes seperti polidipsia, polifagia, poliuria dan kehilangan berat badan, mirip dengan gejala klinik pasien diabetes. Hal ini memberikan bukti bahwa STZ menyebabkan diabetes pada hewan coba dengan menghancurkan sel-sel penghasil insulin di pankreas.<sup>35</sup> Dari penelitian Deeds *et al* (2011), 6-10 hari setelah induksi STZ *single dose* pada tikus Wistar mengalami hiperglikemia berat, poliuria, mati suri, penampilan membungkuk dan penurunan berat badan yang berkelanjutan, namun tidak terjadi kematian.<sup>36</sup> Tikus Wistar mengalami normoglikemik pada saat  $\pm 60$  hari setelah induksi STZ.<sup>37</sup> Pengukuran kadar gula darah tikus diabet dilakukan 7 hari setelah induksi STZ yaitu hari ke-8. Hal ini dikarenakan kadar gula darah pada hari ke-7 setelah induksi STZ meningkat dan mengalami hiperglikemia. STZ memasuki sel  $\beta$  Langerhans pankreas melalui *glucose transporter 2* (GLUT 2) dan menyebabkan alkilasi (kerusakan rantai DNA). Hal ini mengakibatkan pembentukan radikal bebas dan

peningkatan enzim *xanthine oxidase*.<sup>25</sup> Peningkatan *xanthine oxidase* dapat menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria.<sup>23</sup> Disfungsi mitokondria akan meningkatkan metabolit asam lemak intraseluler (Asil koA lemak dan diasil gliserol (DAG)) yang mengganggu sinyaling insulin pada otot dan hati sehingga menyebabkan peningkatan ROS.<sup>26</sup> Peningkatan ROS dapat menyebabkan penurunan fungsi mitokondria yang akibatnya terjadi akumulasi lemak pada otot dan hati sehingga menyebabkan terjadinya sresistensi insulin.<sup>22</sup> Pada resistensi insulin, terjadi peningkatan produksi glukosa dan penurunan penggunaan glukosa sehingga mengakibatkan peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia).<sup>23</sup>

Dalam kondisi hiperglikemia (DM), tikus diinduksi bakteri *P. gingivalis*. Lipopolisakarida dari *P. gingivalis* (LPS-PG) mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6 mendorong terjadinya inflamasi, meningkatkan konsentrasi superoksida, tingkat dan ekspresi ROS dan kerusakan jaringan dan tulang.<sup>27,28</sup> Tingginya TNF- $\alpha$  menyebabkan berkurangnya sintesis transport glukosa ke sel sehingga menyebabkan resistensi insulin pada diabetes mellitus tipe 2. Kelebihan IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  yang diproduksi sebagai respon sistemik terhadap infeksi periodontal menyebabkan resistensi insulin dan kontrol glikemik yang buruk.<sup>24</sup>

Pada penelitian ini, tikus Wistar diabet diinduksi bakteri *P. gingivalis* sebanyak 3 kali dalam 4 hari. Tanda-tanda periodontitis terlihat setelah 3 minggu induksi bakteri *P. Gingivalis*.<sup>20</sup> Tanda-tanda periodontitis yang terlihat setelah 3 minggu terjadi pada saat *established lesion* dimana pembuluh

darah membesar dan padat, aliran darah terganggu dan lamban. Hasilnya terjadi *localized gingival anoxemia*, superimpose agak kebiruan bercorak kemerahan. Secara histologis, sel plasma meningkat sehingga sel inflamasi menjadi lebih kuat. Sel plasma menyerang jaringan ikat dibawah epitelium junctional, pembuluh darah dan serat kolagen. Di dalam epitelium junctional terlihat lisosom yang berasal dari neutrofil, limfosit dan monosit yang mempunyai asam hidrolisis yang dapat merusak jaringan. Dalam jaringan ikat, serat kolagen hancur di sekitar sel plasma, neutrofil, limfosit, monosit dan sel mast.<sup>5</sup>

Peningkatan kadar gula darah pada tikus Wistar diabet yang diinduksi bakteri *P. gingivalis* tampak pada K1 dengan K2 hari ke-38, namun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada peningkatan kadar gula darah tersebut. Periodontitis sedang dan parah terkait dengan peningkatan risiko terjadinya diabetes, tetapi tergantung dari jenis kelamin, merokok, indeks masa tubuh, triasilgliserol, hipertensi dan tingginya kolesterol lipoprotein.<sup>29</sup> Kecenderungan genetik diabetes dianggap kontributor yang penting dalam mempengaruhi pengembangan infeksi periodontal. Meningkatnya TNF- $\alpha$  dari bakteri *P. gingivalis* merupakan faktor independen untuk perkembangan penyakit periodontal sehingga tidak berdampak pada tingkat keparahan diabetes.<sup>30</sup> Hal ini disebabkan oleh karena pengembangan diabetes berkorelasi dengan faktor-faktor lain selain TNF- $\alpha$ . Pada NIDDM, TNF- $\alpha$  berperan menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Namun, selain resistensi insulin, kerusakan sekresi insulin merupakan syarat penting

untuk pengembangan NIDDM.<sup>38</sup> Peran TNF- $\alpha$  di onset dan perkembangan NIDDM adalah terbatas.<sup>30</sup>

Setelah mendapatkan terapi OHB 2.4 ATA dengan 100% oksigen yang diberikan sebanyak 30 menit x 3, interval 5 menit selama 7 hari, dilakukan pengukuran kadar gula pada tikus diabet yang diinduksi bakteri *P. gingivalis*. Pada kelompok K2 dengan K3 hari ke-38 setelah terapi OHB terjadi penurunan kadar gula darah tidak bermakna. Penurunan kadar gula darah dengan terapi OHB 2.4 ATA dengan 100% oksigen memiliki efek sementara tetapi berpotensi permanen memulihkan diabetes jika regenerasi sel  $\beta$  dapat sepenuhnya diinduksi dan fungsi sel  $\beta$  sepenuhnya pulih. Pengurangan persentase kerusakan sel  $\beta$  di pankreas berhubungan dengan pemulihan fungsi insulin yang menyebabkan kadar gula darah stabil.<sup>12</sup> Terapi OHB 100% oksigen dengan 2,4 ATA memberikan hasil penurunan kadar gula darah yang optimal pada hari ke-5 dibanding sampai hari ke 10 karena cenderung terjadi peningkatan kadar gula darah, kadar SOD cenderung terjadi penurunan, dan kadar Hsp 70 dan TNF- $\alpha$  tidak memberikan kontribusi yang bermakna.<sup>13</sup> Hal tersebut yang mungkin menyebabkan kadar gula pada hari ke-7 mulai mengalami peningkatan.

Terapi bubuk teripang emas dengan dosis 40,5 mg/kgBB dapat menurunkan kadar gula darah.<sup>17</sup> Kandungan bahan aktif flavonoid yang terdapat pada teripang emas diperkirakan memiliki kesamaan aksi mekanisme acarbose yaitu adanya penghambatan enzim alfa glukosidase dan alfa amilase.<sup>31,17</sup> Penghambatan pada enzim alfa amilase dan alfa glukosidase oleh flavonoid ini

mengakibatkan gagalnya proses pemecahan karbohidrat menjadi bentuk monosakarida, sehingga tidak dapat diabsorpsi oleh usus. Hal inilah yang menyebabkan efek flavonoid dapat menurunkan kadar gula darah.<sup>31</sup> Namun pada hasil penelitian ini, terjadi penurunan kadar gula darah tidak bermakna antara K2 dengan K4 pada hari ke-38. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh karena pengaruh lama pemberian terapi teripang emas. Diketahui penurunan KGD dengan pemberian bubuk teripang emas dosis 40,5 mg/kgBB pada hari ke-14 memiliki penurunan KGD lebih banyak daripada pemberian teripang emas hari ke-7.<sup>17</sup> Kandungan flavonoid ditandai dengan aktifitas SOD yang merupakan antioksidan untuk mencegah terjadinya stress oksidatif pada kondisi hiperglikemia. Peningkatan lama pemberian terapi bubuk teripang emas diduga dapat meningkatkan jumlah senyawa flavonoid sehingga banyak radikal bebas yang dikeluarkan oleh senyawa diabetogen yang dapat ditangkap.<sup>17</sup>

Pemberian terapi OHB dikombinasikan dengan pemberian bubuk teripang emas pada tikus diabet yang diinduksi bakteri *P. gingivalis* selama 7 hari menunjukkan penurunan kadar gula darah yang bermakna antara K2 dengan K5 hari ke-38. Terapi OHB 2.4 ATA 100% oksigen berpotensi untuk memperbaiki fungsi endotel pada IDDM maupun NIDDM dalam menurunkan kadar gula darah. Disfungsi endotel berkaitan dengan resistensi insulin sehingga sensitivitas insulin terhadap jaringan harus ditingkatkan untuk meningkatkan fungsi insulin.<sup>32</sup> Terapi OHB 2,4 ATA dengan 100% oksigen dapat menurunkan kadar gula darah dengan cara membentuk Hsp 70 yang akan



memperbaiki reseptor insulin yang mengalami kerusakan akibat radikal bebas yang tinggi, sebagai *carrier* akan meningkatkan *anti-tumour immunity* dan sekresi *pro-inflamasi cytokine* (TNF- $\alpha$ ) dari monosit. Sekresi TNF- $\alpha$  akan menstimulasi faktor antiinflamatori sehingga terjadi perbaikan reseptor insulin. Hal ini mengakibatkan gula darah masuk ke dalam jaringan sehingga terjadi penurunan kadar gula darah. Penurunan kadar gula darah mengakibatkan peningkatan aktivitas antioksidan.<sup>13</sup> Kandungan flavonoid dari teripang emas mengandung senyawa antioksidan yang mampu menangkap radikal bebas dari diabetogen sehingga menghambat kerusakan lebih lanjut dari sel  $\beta$  pankreas selanjutnya sel yang normal berproliferasi sehingga jumlah sel  $\beta$  yang normal menjadi banyak dan memperbaiki fungsi sel  $\beta$ .<sup>17</sup> Selain itu, pemberian bubuk teripang emas memiliki peran sebagai antibakteri. Antibakteri yang terkandung dalam *Stichopus hermannii* adalah saponin dan flavonoid.<sup>33,34</sup> Beberapa studi melaporkan bahwa terjadi pengurangan kadar plasma inflamasi (ROS, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-16) setelah pemberian terapi periodontal dengan antibiotik yang menyebabkan kadar gula darah menurun.<sup>39</sup>

## SIMPULAN

Hasil dari penelitian ini, masing-masing terapi OHB tekanan 2,4 ATA dengan 100% oksigen dan pemberian bubuk teripang emas dosis 40,5 mg/kgBB dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus Wistar diabet yang diinduksi bakteri *P. gingivalis* namun hasilnya tidak signifikan.

Terapi yang paling efektif dalam menurunkan kadar gula darah secara signifikan pada tikus Wistar diabet diinduksi bakteri *P. gingivalis* adalah terapi OHB tekanan 2,4 ATA dengan 100% oksigen yang dikombinasi dengan pemberian bubuk teripang emas dengan dosis 40,5 mg/kgBB. Oleh karena itu, terapi ini diharapkan dapat dikembangkan sebagai terapi tambahan pada pasien dengan diabetes mellitus dengan komplikasi periodontitis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Pranckeviciene A, Siudikiene J, Ostrauskas R, Machiulskiene V. 2014. *Severity of Periodontal Disease in Adult Patient with Diabetes Mellitus in Relation to the Type of Diabetes*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014; 158(1). h.123-117.
2. Susanto H, Nesse W, Dijkstra PU, Agustina D, Vissink A, Abbas F. 2010. *Periodontitis Prevalence and Severity in Indonesians With Type 2 Diabetes*. Journal of Periodontology. 2010; 100285.
3. Chapple ILC, Genco R, on the Behaf of Working Group 2 of the Joint EFP|AAP Workshop. *Diabetes and Periodontal disease: Consensus Report of the Joint EFP|AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Disease*. Journal of Clinical Periodontology and Journal of Periodontology. 2013; h.S106-S112.
4. Riskesdas. Riset Kesehatan Dasar. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI; 2013. Available from <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Riskesdas%202013.pdf>. Accessed March 22, 2015.
5. Newman MG, Takei HH, Klokkevoid PR, Carranza FA. 2006. *Clinical Periodontology*, 10<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders. 2006; h.12-13, 103-106, 120, 134, 152, 241-245,285-286,320, 448, 657-658, 774.
6. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. 2010. *Treatment of Periodontal Disease for Glycaemin Control in People with Diabetes*. Australian Dental Journal. 2010; 55. h.472-474.

7. Gümüş P, Buduneli N. *Diabetes Mellitus And Periodontitis: Signs of a Bidirectional Relationship*. Department of Periodontology, School of Dentistry, Ege University, Izmir, Turkey. 2013; 1. h.36-30.
8. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. 2013. *A Review of the Evidence for Pathogenic Mechanisms that may Link Periodontitis and Diabetes*. J Periodontol. 2013; 84(4 Suppl.). h.S113-S134.
9. Samaranayake L. *Essential Microbiology for Dentistry*, 3<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006. h.149;151;277;281.
10. Pejčić A, Kesić L, Obradović R, Mirković D. 2010. *Antibiotics in the Management of Periodontal Disease*. Department of Periodontology and Oral Medicine. Faculty of Medicine in Nis, Turkey. 2010; 27(2): h.92-85.
11. Marks DB, Marks AD, Smith CM. 2000. *Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah Pendekatan Klinis*. Jakarta: EGC. 2000; h.77, 94, 379.
12. Prabowo S, Nataatmadja M, Hadi JP, Dikman I, Handajani F, Tehupuring SEJ, Soetarso, 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. 2014; 6. h.1950-1958.
13. Harnanik T. *Efek Oksigenasi Hiperbarik Terhadap Peningkatan Aktivitas Antioksidan pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2*. Tesis. Surabaya: Program Pasca Sarjana. Universitas Airlangga; 2008.
14. Devaraj D, Srisakthi. *Hyperbaric Oxygen Therapy-Can It Be the New Era in Dentistry?*. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014; 8(2). h. 263-265.
15. Bordbar S, Anwar F, Saar N. *High-Value Compens and Bioactives from Sea Cucumbers for Functional Foods- A Review Marine Drugs*. 2011; h.1761-1805.
16. Sendih S, Gunawan. *Keajaiban Teripang Penyembuh Mujarab Dari Laut*. Jakarta: Agromedia Pustaka; 2006. p. iv.
17. Fitriah, Theodorus, Kamaluddin MT. *Efek Pemberian Serbuk Teripang (Stichopus variegatus) Jangka Panjang Terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar Model Hiperqlikemik*. Majalah Kedokteran Sriwijaya. 2013; h.9-5.
18. Sudibyo. *Metodologi Penelitian. Aplikasi Penelitian Bidang Kesehatan* cetakan ke 2 ISBN 978-979-028-096-0. Surabaya: Unesa University Press. 2013; h.138-129.
19. Srinivasan, P. Ramarao. *Animal models in type 2 diabetes research: An overview*. Indian J Med Res 125. 2007. h.472-451.
20. Praptiwi, *Inokulasi Bakteri dan Pemasangan Cincin Ligatur untuk Induksi Periodontitis pada Tikus*. Majalah Kedokteran Gigi, 15(1) :81-84. Available at [digilib.unimus.ac.id/download.php?id=11815](http://digilib.unimus.ac.id/download.php?id=11815); 2008.
21. Dahlan MS. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan* 6<sup>th</sup> ed. Jakarta: Salemba Media. 2014; h.138-110.
22. Dewi M. *Resistensi Insulin Terkait Obesitas: Mekanisme Endokrin dan Intrinsik Sel*. Jurnal Gizi dan Pangan. 2007; 2(2). h.54-49.
23. Nugroho A.E. *Hewan Percobaan Diabetes Mellitus : Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik*. Biodiversitas. 2006; 7(4). h.378-382.
24. Grover HS, Luthra S. 2013. *Molecular Mechanisms Involved In The Bidirectional Relationship Between Diabetes Mellitus And Periodontal Disease*. J Indian Soc Periodontol. 2013;17. h.301-292.
25. Szkudelski T. 2001. *The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas*. Department of Animal Physiology and Biochemistry, University of Agriculture. 2001; 50: 546-536.
26. Dobrian AD, avies MJ, Schriver SD, Lauterio TJ, Prewitt RL. *Oxidative Stress in a Rat Model of Obesity-Induced Hypertension*. Journal. 2001; h.560-554.
27. Lamont RJ, Burne RA, Lantz MS, Leblanc DJ. 2006. *Oral Microbiology And Immunology*. Washington, DC: ASM Press. 2006; h.71;259;262-268;367.
28. Gözl L, Memmert S, Rath-Deschner B, Jager A, Appel T, Baumgarten G, Götz W, Frede S. *LPS from P. gingivalis and Hypoxia Increases Oxidative Stress in Periodontal Ligament Fibroblasts and Contributes to Periodontitis*. Artikel. Mediators of Inflammation. Volume 12014, Article ID 986264, 13 pages; 2001.
29. Li Q, Chalmers J, Czernichow, Neal B, Taylor BA, Zoungas S, Poulter N, Woodward M, Patel A, Galan BD, Batty GD, On behalf of the ADVANCE Collaborative group. *Oral disease and cardiovascular disease in people with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the ADVANCE trial*. Diabetologia. November. 2010; 53(11): h.2320-2327. Doi: 10.1007/s00125-101-1862-1.
30. Li H, Yang H, Ding Y, Aprecio R, Zhang W, Wang Q, Li Y. *Experimental periodontitis induced by Porphyromonas gingivalis does not alter the onset or*

- severity of diabetes in mice.* Jurnal Periodontal Research. 2013; 48. h.582-590.
31. Tadera K, Minami Y, Takamatsu K, Matsumoto T. *Inhibition of alpha-glucosidase and alpha-amylase by flavonoids.* Department of Biochemical Science and Technology, Faculty of Agriculture, Kagosima University. Journal of Nutrition. 2006; 52. h.149-153.
  32. Karadurmus N, Sahin M, Tasci C, Naharci I, Ozturk C, Ilbasemis S, Dulkadir Z, Sen A, Saglam K. *Potential Benefits of Hyperbaric Oxygen Therapy on Atherosclerosis and Glycaemic Control in Patients with Diabetic Foot.* Polish Journal of Endocrinology Tom/Volume 61; Numer/Number 3/ISSN 0423-104X; 2010.
  33. Hayati EK, Fasyah AG, Sa'adah L. *Fraksinasi dan Identifikasi Senyawa Tanin pada Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi L.).* Jurnal Kimia. 2010; 4(2). h.200-193.
  34. Khan M.M Abid Ali, Naqvi T.S, Naqvi M.S. *Identification of Phytosaponins as Novel Biodynamic Agents: An Update Overview.* Asian J.Exp.Biol. 2012; Sci(3). h.467-459.
  35. Tian HL, Wei LS, Xu ZX, Zhao RT, Jin DL, Gao JS. *Correlations Between Blood Glucose Level and Diabetes Signs in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice.* Global Journal of Pharmacology. 2010; 4(3). h.116-111.
  36. Deeds MC, Anderson JM, Armstrong AS, Gastineau DA, Hiddinga HJ, Jahangir A, Eberhardt NL, Kudwa YC. *Single Dose Streptozotocin-Induced Diabetes: Considerations for Study Design in Islet Transplantation Models.* Review Article. Laboratory Animals. 2011; 45. h.140-131.
  37. Yin D, Tao J, Lee David D, Shen J, Hara M, Lopez J, Kuznetsov A, Philipson LH, Chong AS. *Recovery of Inslet  $\beta$ -Cell Function in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice, Original article,* Diabetes. 2006; 55. h.3256-3263.
  38. Kahn SE, Zraika S, Utzschneider KM, Hull RL. *The Beta Cell Lesion in Type 2 Diabetes: There has to be A Primary Functional Abnormality.* Diabetologia. 2009; 52(6). h.1003-1012. doi: 10.1007/s00125-09-1321-z.
  39. Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. 2010. *Effect of Periodontal Treatment on Glycemic Control of Diabetic Patient.* Journal Diabetes Care. 2010; 33(2). h.421-427.