

RESEARCH ARTICLE

Kajian Terapi Oksigen Hiperbarik dan Gel Teripang Emas (*Stichopus hermanii*) 3% Terhadap Kepadatan Kolagen Pada Tikus dengan Diabetes Mellitus yang Diinduksi Bakteri *Gingivalis*

(Study of Hyperbaric Oxygen Therapy and Gold sea Cucumber (Stichopus Hermanii) 3% for Collagen Density of Rat's with Diabetes Mellitus Induced by Porphyromonas Gingivalis Bactery)

Dyah Lestarinings R*, Dian Mulawarmanti**, Widyastuti***

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

***Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi universitas Hang Tuah Surabaya

ABSTRACT

Background: Periodontitis is complication of DM in chronic state. Periodontitis susceptibility increase threefold in patient DM compared non-DM. Debridement with SRP alone is less effective in DM. Hyperbaric Oxygen Therapy (HBO) has the effect of increasing insulin sensitivity and synthesis of collagen. Collagen is the largest extracellular matrix supporting periodontal tissue. Stichopus hermanii contains chondroitin sulfate serves to inhibit the formation of mixed periodontopathogen bacteria. **Purpose:** To determine the therapeutic effects of HBO 2,4 ATA 3x3' interval 5' 7 days and stichopus hermanii against periodontal ligament collagen density in the healing process of periodontitis with DM. **Materials and Methods:** The experiment design is factorial design. Rats are induced with STZ 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 were divided into 4 groups. K0 (control group), K1(STZ+*P. gingivalis*), K2(STZ+*P. gingivalis*+*Stichopus hermanii*), K3(STZ+*P. gingivalis*+HBO), and K4(STZ+*P.gingivalis*+stichopus hermanii HBO) after treatment on day 52, all groups were sacrificed and done making preparations for the HPA of the mandible bone. **Results:** Data were analyzed using chi-square, Kruskal wallis, and Mann Whitney U with 95% significance level ($p = 0.05$). increase level of collagen significantly K1(1 ± 0.00) - K2(2 ± 0.00), dan K1(1 ± 0.00) - K4(2.5 ± 0.289). **Conclusion:** Therapy HBO combination of 2.4 ATA 3 x 30 with 5 minutes air breaks for 7 days and gel Stichopus hermanii 3% effective on the Density of collagen in the periodontal ligament healing process periodontitis with DM.

Keywords: OHB, Stichopus hermanii, periodontitis with DM, collagen

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 diabetes mellitus pada stadium kronis. Suseptibilitas periodontitis meningkat tiga kali lipat pada penderita diabetes mellitus DM dibandingkan non-DM. Debridemen dengan SRP saja kurang efektif pada DM. Terapi Oksigen Hiperbarik (OHB) memiliki efek meningkatkan sensitivitas insulin dan sintesis kolagen. Kolagen merupakan matriks ekstraseluler terbesar pendukung jaringan periodontal. *Stichopus hermanii* mengandung kondroitin sulfat berfungsi untuk menghambat bakteri periodontopatogen. **Tujuan:** Mengetahui efek terapi OHB 2,4 ATA 3x30' interval 5' selama 7 hari dan *stichopus hermanii* 3% terhadap kepadatan kolagen ligamen periodontal pada proses penyembuhan periodontitis dengan DM. **Bahan dan Metode:** Rancangan penelitian adalah factorial design. Pembuatan tikus DM dengan cara menginduksi STZ 65mg/kgBB sedangkan pembuatan periodontitis dengan cara menginduksi bakteri *P.gingivalis* 1×10^9 sel/ml selama 5 hari berturut-turut. 20 tikus wistar jantan dibagi menjadi 4 kelompok. K0 (kelompok kontrol), K1 (STZ+*P.Gingivalis*), K2 (STZ+*P.Gingivalis*+*stichopus hermanii*), K3 (STZ+*P.Gingivalis*+OHB) dan K4 (STZ+*P.Gingivalis*+*stichopus hermanii*+OHB) setelah perawatan pada hari ke 52, semua kelompok dikorbankan dan dilakukan pembuatan preparat HPA dari tulang mandibula. **Hasil:** Analisis data menggunakan chi square, kruskall wallis, dan mann whitney u dengan taraf signifikansi 95% ($p=0.05$). Terdapat perbedaan bermakna K1 (1 ± 0.00) - K2 (2 ± 0.00), dan K1 (1 ± 0.00) - K4 (2.5 ± 0.289). **Simpulan:** Terapi kombinasi OHB 2.4 ATA 3 x 30 menit jeda 5 menit selama 7 hari dan gel *stichopus hermanii* 3% efektif pada kepadatan kolagen pada ligamen periodontal pada proses penyembuhan periodontitis dengan DM

Kata kunci: TOHB, *Stichopus hermanii*, periodontitis dengan DM, kolagen

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

Diabetes merupakan penyakit metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan berbagai organ terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah.¹ Data dari *study global* menunjukkan bahwa jumlah penderita Diabetes Melitus pada tahun 2011 telah mencapai 366 juta orang di dunia.² Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) yang dilaporkan oleh Departemen Kesehatan pada tahun

2008, menunjukkan prevalensi Diabetes Mellitus di Indonesia membesar sampai 5,7%.³

Periodontitis merupakan komplikasi ke-enam dari diabetes dan periodontitis merupakan komplikasi nomor satu terbesar di rongga mulut.⁴ Penderita diabetes mellitus pada kontrol glikemik yang buruk terdapat peningkatan *advanced glycation end products* (AGEs) dalam jaringan lunak, termasuk periodontium.⁵ Penelitian epidemiologi menyimpulkan bahwa diabetes meningkatkan resiko *alveolar bone loss* dan *attachment loss* pada jaringan periodontal tiga kali lipat lebih besar dibandingkan dengan penderita non

diabetes.⁵ Berkembangnya periodontitis dengan diabetes mellitus mengakibatkan kerusakan jaringan periodonsium lebih parah sehingga gigi menjadi goyang dan akhirnya lepas.⁶ Penurunan kadar gula darah dapat mempengaruhi penurunan resiko periodontitis.⁸ Penggunaan debridement SRP tanpa terapi tambahan tidak akan menurunkan kadar glukosa darah dan akan memberikan efek penyembuhan sementara pada periodontitis. Oksigen hiperbarik dapat digunakan sebagai terapi tambahan non bedah pada penderita periodontitis dengan diabetes. Penelitian menunjukkan, efek terapi kombinasi oksigen hiperbarik dan SRP dapat menurunkan 99,9% gram negatif anerob pada mikroflora subgingival.⁹

Terapi hiperbarik oksigen merupakan terapi dengan bernafas menggunakan oksigen 100% murni pada tekanan lebih dari 1 ATA di dalam chamber hiperbarik.¹⁰ Mekanisme kegunaan terapi OHB diantaranya modulasi radikal bebas *Reactive Oxygen Species (ROS)* dan *Reactive Nitrogen Species (RNS)*, efek bakteristatik dan bakterisidal pada infeksi kuman, dan peningkatan vaskularisasi.¹¹ Penelitian terapi OHB pada penyakit periodontal, telah membuktikan terdapat penurunan kadar malondialdehid (MDA) pada pasien diabetes mellitus dengan periodontitis.¹² Berdasarkan penelitian yang dilakukan Mulawarmanti (2008), terapi OHB terhadap proses penyembuhan luka dan inflamasi telah terbukti berperan menurunkan sitokin inflamasi *Interleukin β* (IL- β) dan *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α), reduksi oedema, pembentukan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *transforming growth factor beta* (TGF- β), meningkatkan

antioksidan superoksida dismutase, menekan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) dan apoptosis. Menurut penelitian Popit & Parita (2014), OHB meningkatkan sintesis kolagen untuk pertumbuhan kapiler. OHB dapat menjadi salah satu terapi ajuvan pada penyakit periodontitis dengan diabetes mellitus. Penelitian pada diabetes mellitus menggunakan terapi OHB dengan dosis 1 x 10 menit sehari dengan interval 5 menit selama 7 hari berturut-turut lebih efektif dibandingkan dengan pemberian OHB selama 5 hari dalam proses menurunkan kadar gula darah.¹³

Ekstrak teripang emas (*Stichopus Hermanii*) merupakan bahan alami dari biota laut yang bermanfaat bagi kesehatan. Senyawa dalam teripang emas yang berperan dalam penyembuhan luka adalah kolagen, glikosaminoglikan (GAG), yang meliputi kondrotin sulfat (KS), dermatin sulfat (DS), heparan sulfat (HS), heparin dan asam hialuronat (AH), protein, glikoprotein, asam lemak yang meliputi *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA), *cell growth factor* (CGF), flavonoid, tannin, vitamin A, vitamin C, *superoxide diamutase* (SOD), dan mineral. Protein yang terdapat dalam teripang sebanyak 86%, dari jumlah tersebut sekitar 80% merupakan kolagen.¹⁴ Kandungan GAG pada teripang dapat meningkatkan pembentukan kolagen pada proses penyembuhan luka.

Kolagen merupakan komponen utama yang menyusun matriks ekstraseluler, mengandung banyak protein dalam tubuh manusia dan memiliki fungsi mengurangi kadar protease yang berlebihan serta membangun keseimbangan dalam

lingkungan luka sehingga memberikan kontribusi pada proses penyembuhan luka.^{14,15}

Berdasarkan kajian diatas penulis ingin melakukan penelitian lebih lanjut mengenai kajian terapi oksigen hiperbarik dosis 2,4 ATA 1x10 menit dengan interval 5 menit selama 7 hari dan gel teripang emas (*stichopus hermanii*) konsentrasi 3% terhadap kepadatan kolagen pada ligamen periodontal tikus dengan diabetes mellitus yang diinduksi bakteri *porphyromonas gingivalis*.

BAHAN DAN METODE

Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian *true experimental* dengan rancangan penelitian *factorial design*. Parameter yang dilihat pada penelitian ini adalah kepadatan kolagen pada ligamen periodontal mandibula tikus. Sejumlah 20 ekor tikus (*Rattus novvergicus strain wistar*) yang dibagi menjadi lima kelompok, dimana kriteria yang digunakan adalah jenis kelamin jantan, usia 1-4 bulan, dan berat badan 150-200 gram.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spuit 5 cc, spuit insulin 1 ml, *blood glucose test strips*, glukometer, *feeding tube*, blender, kandang, tempat makanan dan minuman tikus, timbangan berat badan, gelas ukur dan pengaduk, tabung reaksi, rak tabung reaksi, mikropipet, *micro brush*, *glass*, kaca preparat, gunting bedah, mikroskop. Selain itu bahan yang digunakan adalah nikotinamid, kanamisin, ampicilin, *chlorhexidin gluconate* 0,12%, streptozotocin, dekstrosa 10%, dapar asam sitrat 0,1 M pH 4,5, bakteri *Porphyromonas*

gingivalis ATCC 11277, *phosphate buffered saline* (PBS), aquadest, ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*), tikus Wistar, makanan dan minuman standar tikus Wistar, bahan untuk membuat sediaan histopatologi anatomi seperti alkohol (10%, 50%, 70%, 80%, 96%), EDTA 10%, beserta bahan pewarna *Masson Trichome*.

Prosedur penelitian ini dimulai dengan pembagian tikus menjadi lima kelompok. K0 (kelompok kontrol), K1 (kelompok induksi STZ+P.Gingivalis), K2 (kelompok perlakuan dengan gel teripang emas), K3 (kelompok perlakuan dengan terapi OHB) dan K4 (kelompok perlakuan dengan terapi kombinasi).

Pembuatan tikus DM dengan cara induksi nikotinamid 230 mg/kgBB 15 menit sebelum induksi streptozotocin. Streptozotocin (stz) dilarutkan dengan buffer sitrat 0,1 M pH 4,5 dan injeksi secara intraperitoneal dengan dosis 65 mg/kgBB. Tikus diminumkan dekstrosa 10% sepanjang malam setelah induksi.¹⁶ Tikus digolongkan diabetes jika menunjukkan kadar gula darah acak > 220 mg/dL.¹⁷

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

berkanula. Pemberian dilakukan sebanyak 1 kali dalam 4 hari.¹⁹

Pembuatan gel teripang emas dilakukan dengan menggunakan metode *freeze dry* pada suhu 2–8°C dengan tekanan 5 mTorr dalam bentuk bubuk kemudian dibuat menjadi gel 3% dengan dilarutkan dalam CMCNa 2%.¹⁴ Pada hari ke 21 setelah induksi bakteri, kelompok K2 mendapatkan terapi gel teripang emas 3% yang diaplikasikan secara topikal pada sulkus gingiva yang mengalami inflamasi 0,1 ml/hari menggunakan *microbrush* selama 7 hari.²¹ Kelompok K1 mendapatkan terapi OHB 2,4 ATA selama 1 x 10 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa selama 7 hari berturut-turut.²² Pada kelompok K4, pemberian terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA 3x 30 menit dengan interval 5 menit menghirup udara biasa diberikan dulu selama 7 hari berturut-turut kemudian dilanjutkan dengan pemberian gel teripang emas 3% selama 7 hari.¹³

Pada hari ke-14 setelah akhir perlakuan tikus dieuthanasia, dilakukan *neck (cervical) dislocation*, diambil mandibulanya. Mandibula yang diambil dilakukan dekalsifikasi menggunakan larutan EDTA 10% yang diganti setiap hari hingga jaringan lunak.

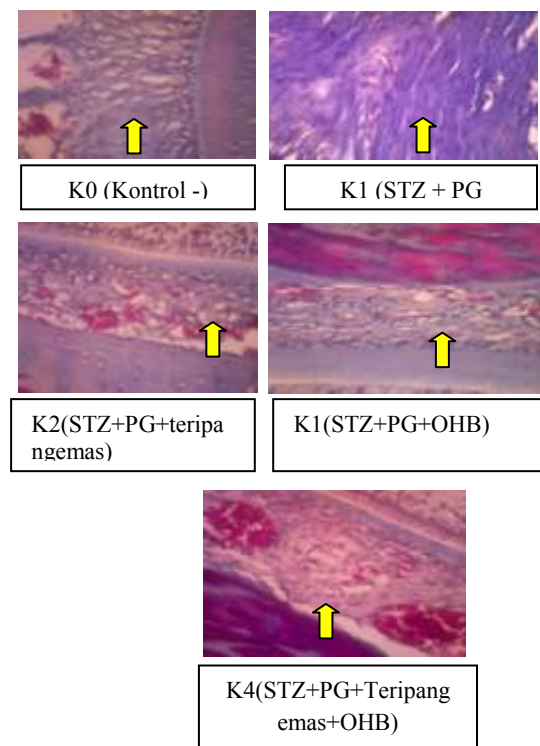
Selanjutnya dilakukan pembuatan paraffin blok dan pengecatan *Masson Trichom (MT)* lalu diamati menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 400x dan dilihat dan dihitung metode skoring dengan cara membandingkan antara jarak dan kepadatan kolagen, dilihat oleh 2 pengamat. Setiap sampel dilakukan foto preparat dengan 1 lapangan pandang.²¹

Data yang diperoleh dilakukan analisis untuk uji statistik non

parametrik parametrik *Kruskall Wallis* dilanjutkan dengan *Mann whitney u*.

HASIL

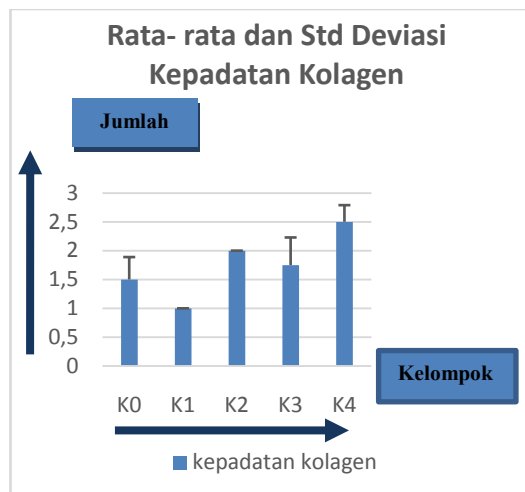
Data yang diperoleh dari hasil penelitian dari pembacaan dengan pembesaran 400x pada preparat. Di bawah gambar histopatologi kolagen pada ligamen periodontal tikus.



Gambar 1. Gambaran Histopatologi Kepadatan Kolagen dengan mikroskop cahaya pembesaran 400x

Tabel 1. Rerata dan Simpangan baku Kepadatan Kolagen pada Ligamen Periodontal Tikus

Kepadatan Kolagen	Mean ± Simpangan Baku
K0	1,5 ± 0,289
K1	1 ± 0,00
K2	2 ± 0,00
K1	1,75 ± 0,479
K4	2,5 ± 0,289



Gambar 2. Diagram batang kepadatan kolagen pada ligamentum periodontal tikus pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Penelitian menggunakan uji *Chi Square* karena data hasil penelitian ini berupa non parametrik kualitatif atau katagorik.²² Berikut hasil uji statistik *Chi Square* penelitian ini.

Table 2. Hasil uji non parametrik *Chi Square*

	<i>Sig.</i>
Kepadatan Kolagen	0.015*

Table 3. Hasil uji *Kruskall Wallis*

	<i>Sig.</i>
Kepadatan Kolagen	0.016

Table 4. Hasil uji beda *Mann Whitney U*

Kelompok	Kelompok	Asymp. Sig
K0 (Kontrol)	K1	0,127
	K2	0,127
	K3	0,725
	K4	0,061
K1(DMP)	K2	0,008*
	K3	0,111
	K4	0,011*
K2 (DMP+T)	K3	0,505
	K4	0,127
K3(DMP+OHB)	K4	0,222

Berdasarkan hasil *Uji Mann-Whitney U* pada Tabel 4 didapatkan bahwa terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) antara kepadatan kolagen pada kelompok, K1 ($1 \pm 0,00$) dibandingkan dengan K2 ($2 \pm 0,00$) ($p = 0,008$), K1 dibandingkan dengan K4 ($2,5 \pm 0,289$) ($p = 0,011$) ($p < 0,05$).

PEMBAHASAN

Hasil kepadatan kolagen pada ligamen periodontal mandibula tikus antara kelompok normal ($1,5 \pm 0,289$) dibandingkan kelompok DM yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* ($1 \pm 0,00$) terdapat penurunan kepadatan kolagen namun kurang signifikan ($p < 0,05$). Berdasarkan penelitian pendahuluan sejenis yang dilakukan oleh Andriani (2016) terdapat perbedaan jumlah osteoklas antara kelompok normal dan kelompok DM yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* yang signifikan. Hasil gula darah pada penelitian pendahuluan juga didapatkan perbedaan kadar gula darah antara kelompok normal ($92,50 \pm 6,403$) dan kelompok DM yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis* ($449,75 \pm 17,746$). Tikus dinyatakan DM jika kadar gula darah $> 220 \text{ mg/dL}$, sehingga dapat diasumsikan bahwa tikus telah mengalami periodontitis.¹⁷

Pada kondisi hiperglikemia terjadi peningkatan AGEs akan terikat dengan reseptor spesifik RAGE yang dapat menyebabkan ketidak seimbangan antara oksidan dan antioksidan berupa stress oksidatif pada jaringan yang akan mengaktifkan makrofag. Aktivasi makrofag dapat meningkatkan $\text{Nf-K}\beta$, yang akan menghasilkan sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6, PGE_2 dan $\text{TNF-}\alpha$) dan

peningkatan MMPs yang berpengaruh terhadap destruksi kolagen.^{5,23}

Bakteri *P.gingivalis* mengeluarkan endotoksin berupa LPS.²⁴ Bila TLR mendeteksi adanya LPS maka akan timbul stress oksidatif dan mengaktifkan makrofag untuk memproduksi Nf-K β .²⁶ Adanya Nf-K β yang akan menstimulasi sel untuk melepaskan sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6, PGE₂ dan TNF- α). Pelepasan sitokin proinflamasi dalam jaringan mengakibatkan limfosit infiltrasi kedalam jaringan dan memproduksi RANKL. Produksi RANKL yang berlebih yang menyebabkan terjadinya proliferasi dan diferensiasi sel osteoklas, menyebabkan destruksi kolagen. Peningkatnya jumlah MMP dapat meningkatkan kerusakan kolagen pada ligamen periodontal.^{5,27}

Pengaruh gel teripang emas 3% pada kelompok DM yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis* ($2 \pm 0,00$) dibandingkan kelompok DM yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis* ($1 \pm 0,00$) terdapat peningkatan yang signifikan ($p < 0,05$). Penggunaan gel teripang emas dengan dosis 3% dan yang diaplikasikan secara topikal pada sulkus gingiva. Kolagen merupakan komponen penting pada jaringan ikat yang terdiri dari glisin, prolin, dan hidroksi prolin. Prolin dan hidroksiprolin memiliki peranan penting pada proses interaksi kolagen – trombosit.²⁸

Teripang emas (*stichopus hermannii*) mengandung lektin dan saponin yang berfungsi untuk menghambat bakteri *mixed* periodontopatogen yang berpengaruh terhadap penurunan LPS dan TLR, sedangkan kandungan flavonoid berfungsi sebagai antioksidan yang dapat menghambat stress oksidatif serta mengedalikan ekspresi gen dari

Nf-k β .²⁹ Kandungan EPA-DHA meningkatkan efek antiinflamasi menghambat prostaglandin (PGE₂) yang menghambat sekresi MMPs dan resorpsi tulang. Kondrotin Sulfat berpengaruh terhadap penurunan RANKL, sedangkan kandungan GAG berpengaruh pada peningkatan sintesis kolagen pada proses penyembuhan luka berpengaruh terhadap peningkatan sintesis kolagen.^{15,30,31} Berdasarkan penelitian terdahulu oleh Mulawarmanti *et al.* (2014) mengenai pemberian ekstrak teripang emas 3% secara topikal sebagai terapi periodontitis. Penelitian tersebut menunjukkan ekstrak teripang emas efektif dalam menurunkan aktivitas katalase pada kelenjar submandibula dan kelenjar parotis periodontitis tikus.

Pengaruh oksigen hiperbarik 2,4 ATA 3x30' interval 5' selama 7 hari pada kelompok DM yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis* ($1,75 \pm 0,479$) dibandingkan kelompok DM yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* ($1 \pm 0,00$) terdapat peningkatan kepadatan kolagen namun tidak signifikan ($p < 0,05$). Hal ini terjadi karena terapi OHB hanya diberikan selama 7 hari sedangkan proses sintesis kolagen terjadi pada hari ke 7 hingga hari 14, sehingga kemungkinan peningkatan sintesis kolagen belum maksimal ketika dilakukan pengambilan jaringan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Uhl et al, 1994 dlm Sudjiarto dan Setiawan, 2009) menggunakan oksigen hiperbarik 100% dengan tekanan absolut 2,4 ATA 3x30' dalam kurun waktu 2 minggu dapat meningkatkan kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka.

Pengaruh terapi kombinasi oksigen hiperbarik 3 x 30' interval 5'

selama 7 hari dan gel teripang emas 3 % ($2,5 \pm 0,289$) dibandingkan Kelompok DM yang diinduksi *Porphyromonas gingivalis* ($1 \pm 0,00$) terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Terapi OHB 2,4 ATA dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan penurunan AGE, sehingga dapat menurunkan gula darah. Peningkatan oksigen jaringan sebagai stimulasi untuk menginduksi sintesis enzim endogen seperti SOD, katalase, dan glutathione peroksidase, heme oksigenase, menurunkan NADPH oksidase dan stress oksidatif serta non enzim antioksidan seperti glutathione (GSH) dan antioksidan lain.²⁰ Adanya peningkatan oksigen jaringan dapat menurunkan stress oksidatif sehingga aktivitas makrofag menurun. Kondisi ini dapat berpengaruh terhadap penurunan $\text{Nf-K}\beta$, sitokin proinflamasi (IL-1 , IL-6 , PGE_2 dan $\text{TNF-}\alpha$) dan terjadi penurunan RANKL sehingga osteoklastogenesis terhambat dan sintesis kolagen meningkat. Aktivitas $\text{Nf-K}\beta$ yang menurun dapat berpengaruh terhadap penurunan MMP dan meningkatkan sintesis kolagen.^{32,33,34}

Hiperoksigenasi dalam tubuh pada terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA $3 \times 30'$ interval 5' selama 7 hari berperan sebagai bakterisid. Kandungan lektin dan saponin pada teripang emas dapat menghambat bakteri *P.gingivalis*. Kombinasi keduanya sama - sama memberikan efek terhadap bakteri patogen yang secara tidak langsung mengakibatkan penurunan LPS dan stress oksidatif. Terhambatnya stres oksidatif dapat menurunkan aktivasi makrofag yang akan menurunkan $\text{Nf-K}\beta$, merangsang penurunan dari sitokin proinflamasi, penurunan RANKL dan penurunan produksi osteoklas sehingga

meningkatkan sintesis kolagen. Stress oksidatif secara langsung dapat menurun dengan pemberian oksigen hiperbarik 2,4 ATA $3 \times 30'$ interval 5' selama 7 hari dan kandungan flavonoid dari teripang emas, sehingga terjadi penurunan aktivitas dari makrofag yang berpengaruh terhadap penurunan sitokin proinflamasi terjadi penurunan sitokin proinflamasi juga menurunkan MMPs dan meningkatkan sintesis kolagen.

Kelompok DM yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* pemberian gel teripang emas 3% ($2 \pm 0,00$) dibandingkan dengan kelompok DM yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* diberi terapi oksigen hiperbarik 2, 4 ATA $3 \times 30'$ interval 5' selama 7 hari ($1,75 \pm 0,479$) terdapat perbedaan kepadatan kolagen namun kurang signifikan ($p < 0,05$). Hal ini dikarenakan dosis oksigen hiperbarik 2,4 ATA $3 \times 30'$ interval 5' selama 7 hari mempunyai efek yang sama dengan gel teripang emas 3% yang diberikan selama 7 hari sehingga dibutuhkan waktu pemberian yang lebih lama dengan dosis yang sama, untuk meningkatkan efek lebih kepadatan kolagen dengan cara memperpanjang dosis.

Hasil penelitian yang diperoleh menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok DM yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* diberi terapi gel teripang emas 3% ($2 \pm 0,00$) dan DM yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* diberi terapi kombinasi gel teripang emas 3% dan oksigen hiperbarik 2,4 ATA ($2,5 \pm 0,289$) memiliki efek kurang signifikan dalam meningkatkan kepadatan kolagen, sedangkan pada kelompok DM yang diinduksi bakteri *Porphyromonas gingivalis* diberi terapi oksigen

hiperbarik 2,4 ATA ($1,75 \pm 0,479$) tidak terdapat perbedaan yang signifikan, hal ini dikarenakan teripang emas dan oksigen hiperbarik mempunyai efek yang sama yang diberikan selama 7 hari sehingga dibutuhkan waktu pemberian yang lebih lama dengan dosis yang sama, untuk meningkatkan efek lebih kepadatan kolagen dengan cara memperpanjang dosis. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Popat dan Parita (2014) Terapi kombinasi oksigen hiperbarik dan SRP meurunkan 99.9% gram negative anaerob pada mikroflora subgingival.

Berdasarkan hasil diatas, dapat disimpulkan bahwa terapi oksigen hiperbarik 3 x 30' interval 5' selama 7 hari dan gel teripang emas 3% dapat memberikan efek peningkatan kepadatan kolagen pada ligamen periodontal tikus periodontitis dengan DM.

SIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan secara umum bahwa terapi oksigen hiperbarik 1 x 10' interval 5' selama 7 hari dan gel teripang emas 3% dapat memberikan efek peningkatan kepadatan kolagen pada ligamen periodontal tikus periodontitis dengan DM.

DAFTAR PUSTAKA

1. Association America Diabetes. Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus. 2010.
2. Trisnawati SK dan Soedijono S. 2011. Faktor resiko kejadian Diabetes tipe 2 di Puskesmas kecamatan Cengkareng Jakarta Barat tahun 2012. Jurnal Ilmiah kesehatan. 2011; 5(1).
3. Negrato Carlos A, Olinda Tarzia. 2010. Buccal Alteration In Diabetes Mellitus. Jurnal dms. 2010; 2(1).
4. Awad Nadyah, Yuanita AL, Karel P. Gambaran Faktor Resiko pasien Diabetes Mellitus Tipe II Di Poliklinik Endokrin Bagian/ SMF FK-UNSRAT RSU Prof.Dr. Kandou Manado Periode Mei 2011-Oktober 2011. Int. J. e-Biomedik. 2011; 1(1): 45-9.
5. Nandya, Erni Maduratna S, Eka Fitria A. Status Kesehatan Jaringan Periodontal Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Dibandingkan Dengan Pasien Nondiabetes Mellitus Berdasarkan GPI. Jurnal Depertemen Pedodonsia Pendidikan Kedokteran Gigi Universitas Airlangga. 2011.
6. Lely S.M.A dan Indirawati T. Pengaruh Kadar Glukosa Darah Terkontrol Terhadap Penurunan Derajat Kegoyangan Gigi Penderita Diabetes Mellitus Di RS Persahabatan Jakarta. Media Litbang Jakarta. 2004; XIV (1).
7. Ulipe. Hubungan antara Periodontitis dengan Diabetes Mellitus tipe 2 ditinjau dari Aspek Destruksi Periodontal [Skripsi]. Sumatra Utara: Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Sumatra Utara; 2011. p. 5.
8. Signoretto C, Bianchi F, Bianchi F, Burlacchini, Canepari P. Microbiological Evaluation of The Effects of Hyperbaric Oxygen Periodontal Disease. Dipartimento di Patologia, Sezione di Microbiologia Universita di Verona Italia. New Microbiol. 2007 Oct; 10(4):411-7.
9. Popat Ravi P, Parita RP, 2014. Role Of Hyperbaric Oxygen Theraphy In The Treatment Of Peridontitis. SRM J Res Dent Sci. 2014; 5; 102-5.
10. Bhutani Sourabh, Guruswamy V. Hyperbaric Oxygen and Wound Healing. Indian J Plast Surg. 2012 May-Aug; 45(2):116-12.
11. Huda N. Pengaruh Hiperbarik Oksigen Terhadap Perfusi Perifer Luka Gangren Pada Penderita DM di RSAL Dr. Ramelan [Thesis]. Surabaya: Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia; 2010. p. 5
12. Mulawarmanti D, Widyastuti. Effect Of Oxygen Hyperbaric Therapy On Malondialdehyde Levels in Saliva Of Periodontitis Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Dental Jurnal Faculty of Dentistry Hangtuah University Surabaya- Indonesia. 2008;4(4).
13. Prabowo et al. Hyperbaric Oxygen Treatment in a Diabetic Rat Model Is a Associated With a Decrease Blood

- Glucose, Regression Of Organ Damage and Improvement in Wound Healing. *Int.J.* 2014; 6. p. 1958-1950.
14. Fitzgerald R and Steinberg J. Collagen in Wound Healing: Are We Onto Something or just Repeating the Past?. *The foot and ankle online journal.* 2009; 2(9): 4-1.
 15. Andrisnanti Wanda A. Uji manfaat ekstrak kolagen kasar dari bahan teripang *Stichopus Hermanii* sebagai bahan pembalut kulit [Tesis]. Jakarta: Fakultas matematika dan ilmu pengetahuan alam Universitas Indonesia; 2012. p. 2-11.
 16. Mulawarmanti D, Kristanti P, Yoifah Rizka W. Catalase Activity of Sea Cucumber Extract (*Stichopus hermanii*) to Periodontitis induced by *Porphyromonas Gingivalis*. *Jurnal of Oral Biology Faculty of Dentistry Hang Tuah University.* 2014.
 17. Srinivasan K and P Ramarao. Animal model in type 2 diabetes reaserch: An overview. *Indian J Med Res.* 2007; 125.
 18. Kesevalu L, Sathishkumar S, Bakthavatchalu V, Matthews C, Dawson D, Steffen M, Ebersole JL. Rat Model of Polymicrobial Infection, Immunity, and Alveolar Bone Resorption in Periodontal Disease. *Infection and Immunity.* 2007; 75(4): 1712-1704.
 19. Godman CA, Chheda KP, Hightower LE, Perdrizet G, Shin DG, Giardina C. Hyperbaric Oxygen Induced A Cytoprotective and Angiogenic Response in Human Microvascular Endothelial Cells. *Cell Stress and Chaperones.* 2010; 15(4): 442-431.
 20. Mulawarmanti Dian. Ekspresi Aktivasi Matriksmetaloproteinase-8 Oleh Pajanan Oksigen Hiperbarik Pada Gingiva Tikus Dengan Diabetes. 2008.
 21. Novriansyah R. Perbedaan Kepadatan Kolagen disekitar Luka Insisi Tikus Wistar yang Dibalut Kasa Konvensional dan Penutup Oklusif Hidrokoloid selama 2-14 Hari [Tesis]. Program Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah. Semarang: Universitas Diponegoro; 2008. p. 5-61.
 22. Dahlan SM. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. Edisi 3, Seri Evidence Based Medicine 2. Jakarta : Salemba Medika; 2012. p. 166.
 23. Stanko Peter & Lydie IH. Bidirectional Association Between Diabetes Mellitus and Inflammatory Periodontal Disease. *Biomed Pap Med Faculty University Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014 Mar; 158(1): 35-8.
 24. Gu Ying, His-Ming Lee, Nicole N, McKenzie C, Yazhou Z, dkk. 4-Methoxycarbonyl Curcumin: A Unique Inhibitor of Both Inflammatory Mediators and Periodontal Inflammation. *Mediators of Inflammation Article ID 3297040.* 2013: 10.
 25. Graves D. Cytokines that Promote Periodontal Tissue Destruction . *Int.J. Periodontology.* 2008; 79(8): 2585-1591.
 26. Gözl L, S. Memmert, B. Rath-Deschner, A. Jäger, T. Appel, dkk. LPS from *P. gingivalis* and Hypoxia Increases Oxidative Stress in Periodontal Ligament Fibroblasts and Contributes to Periodontitis. 2014.
 27. Taylor GW and Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2008; 14(3): 203-191.
 28. Brodbar K. *Stichopus hermanii*. The University of Queensland, Australia. 2011.
 29. Kim Minkyu, Lidia Visiljeva, Oliver JR, Alexander Z, Claier M, dkk. Distinct mechanisms for snoRNA and mRNA termination. *Mol Cell.* 2004.
 30. Asmoro Stephanie R. Pengaruh Pemberian Gel Teripang Emas terhadap Ekspresi kolagen Tipe-1 di Daerah Tekanan Pada remodelling Ligamentum Periodontal [Skripsi] Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya; 2015. p. 21.
 31. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, Lajeunesse D, Montelle E, Fahmi H, Lavigne M, Pelleteir JM. Hyperbaric Oxygen Therapy Suppresses Osteoclast Formation and Bone Resorption. 2007.
 32. Alghamdi MYM. The Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Bone Distant From Sites of Surgery. Thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of Master of Science. 2011. h. 6.
 33. Wibowo Adityo. Oksigen Hiperbaro; Terapi Penyembuhan Luka. *Int. J. Unila.* 2015; 5(6): 128-124.
 34. Manson JD & Eley BM. *Periodontic*. Sixth Edition. Elsevier Saunders. 2010. h. 420.
 35. Diaz PI, Zilm PS, Rogers AH. *Fusobacterium nucleatum* supports the growth of *Porphyromonas gingivalis* in oxygenated and carbon-dioxide-depleted environments. *Microbiology* February 2002; 148(2): 472-467.
 36. Thom SR. Oxidative Stress in Fundamental of Hyperbaric Oxygen Therapy. Department of Emergency Medicine University of Pennsylvania Medical Center. *J Appl Physiol.* 2009 Mar; 106(3): 988-95.