

HUBUNGAN KADAR GLUKOSA DARAH DENGAN PERTUMBUHAN *A. actinomycetemcomitans* PADA TIKUS DIABETES MELITUS

Tantini Ermawati
Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Abstract

Diabetes mellitus is a systemic disease characterized by insulin deficiency. Common symptoms in people with diabetes is elevated blood glucose is called hyperglycemia. Manifestations in the oral cavity are inflammation of gingival tissue or periodontitis. The bacteria that play a role in the severity of periodontal disease is *A. actinomycetemcomitans*. The purpose of this study was to determine the relationship of blood glucose levels with the growth of *A. actinomycetemcomitans* in DM rats treated with insulin therapy. Method: 20 three month old male Wistar rats with weight of 170-200 grams were divided into two groups. First, periodontitis and DM were manipulated into all groups through aloksan injection with dose of 170 mg/kg. Those rats in group I were treated with insulin, those in group II were without treatment. In the third and seventh weeks, the blood glucose levels and the number of *A. actinomycetemcomitans* was measured. The data was tested by using Pearson test. The results showed that there is a strong relationship between blood glucose levels with the growth of *A. actinomycetemcomitans*. Conclusion: The increasing blood glucose levels are very strongly associated with an increase in the number of *A. actinomycetemcomitans* and otherwise in DM rats with insulin therapy.

Keywords: Diabetes mellitus, blood glucose levels, periodontitis, *A. actinomycetemcomitans*, insulin

Korespondensi (**Correspondence**): Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember Jl. Kalimantan 37 Jember, Telp/fax : (0331) 333536 / (0331) 331991. e-mail: tantini.ermawati@gmail.com

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak yang disebabkan oleh gangguan fungsi insulin yang dikeluarkan oleh sel β pulau Langerhans pankreas.¹ Tanda dan gejala klasik diabetes melitus meliputi poliuria, polidipsi dan polifagi yang terkadang disertai dengan pruritis pada kulit dan timbul rasa lelah. Gejala umum yang dijumpai pada penderita diabetes adalah terjadinya hiperglikemi.² Kadar gula darah yang tinggi disebut hiperglikemi. Keadaan tersebut diperberat oleh ketidakmampuan tubuh untuk mengubah dan menimbun gula menjadi glikogen dalam jaringan. Hiperglikemi menyebabkan penumpukan kadar glukosa pada sel dan jaringan tertentu serta dapat mentranspor glukosa tanpa memerlukan insulin. Glukosa yang berlebihan tidak akan termetabolisasi habis secara normal melalui glikolisis, tetapi sebagian dengan perantaraan enzim aldose reduktase akan diubah menjadi sorbitol. Penumpukan sorbitol dalam sel atau jaringan akan menyebabkan kerusakan dan perubahan fungsi.^{3,4}

Diabetes melitus merupakan penyakit sistemik yang mempunyai banyak gejala serta manifestasi di rongga mulut berupa peradangan jaringan gingiva, dan akan memperparah penyakit periodontal. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Boel menunjukkan bahwa gambaran radiografik penderita diabetes melitus menunjukkan terjadinya kerusakan tulang alveolar yang meluas.³ Kontrol glikemik yang buruk dapat meningkatkan keparahan inflamasi gingiva pada penderita diabetes anak. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa

pada penderita diabetes melitus terjadi peningkatan keparahan jaringan periodontal yang ditandai dengan kehilangan perlekatan dan resorpsi tulang alveolar pada diabetes tidak terkontrol dibandingkan diabetes terkontrol.⁵ Hubungan antara DM dan penyakit periodontal telah diuji secara luas. Diabetes Melitus bukan merupakan penyebab timbulnya penyakit periodontal, tetapi pada penderita DM dengan kadar glukosa darah yang relatif tinggi (>200 mg/dl) akan cenderung meningkatkan insiden dan keparahan penyakit periodontitis.³

Ada beberapa faktor yang berperan terhadap perkembangan periodontitis pada penderita diabetes melitus diantaranya adalah kerusakan fungsi leukosit PMN, gangguan metabolisme kolagen, perubahan vaskuler serta ketidakseimbangan mikroba. Penelitian yang dilakukan oleh Chang dkk, menunjukkan bahwa bakteri dominan pada penderita periodontitis dengan diabetes adalah *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*).⁶

Bakteri *A. actinomycetemcomitans* merupakan bakteri gram negatif, *capnophilic coccobacillus*, yang berkolonisasi didalam rongga mulut yang berperan terhadap keparahan periodontitis. *A. actinomycetemcomitans* dapat masuk melalui submukosa dan menyebabkan infeksi ekstraoral meliputi endokarditis, bakteremia serta abses periodontal. Faktor virulensi yang dihasilkan oleh bakteri ini meliputi leukotoxin, 116-kDa yang disekresikan oleh lipoprotein dapat membunuh polimorfonuklear leukosit dan makrofag manusia.⁷

Perawatan pada pasien DM bertujuan untuk menurunkan kadar glukosa darah serta memperbaiki kondisi jaringan periodontal di dalam rongga mulut. Terapi sistemik pada penderita DM adalah dengan pemberian insulin yang diharapkan dapat memperbaiki keseimbangan kadar glukosa dalam darah. Peranan penting insulin tidak hanya dalam metabolisme karbohidrat, tetapi juga dalam transport berbagai zat melalui membran sel, metabolisme lemak dan protein.⁸ Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar glukosa darah dengan pertumbuhan *A. actinomycetemcomitans* pada tikus DM yang diterapi insulin.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian ini adalah eksperimental murni, subyek penelitian menggunakan 20 ekor tikus wistar, berat badan 170-200 gram, usia 3 bulan.

A. Persiapan Tikus

Periodontitis pada tikus dilakukan dengan cara melakukan pengikatan menggunakan benang disekeliling servikal gigi insisivus bawah selama 7 hari. Agar benang tidak terlepas maka dilakukan sedikit penjahitan pada margin gingiva. Setelah 7 hari dievaluasi apakah telah terjadi tanda-tanda periodontitis, diantaranya perubahan warna kemerahan (merah tua) pada margin gingiva tikus, pembesaran serta bertambah dalamnya sulkus gingiva.

Media yang digunakan untuk kultur bakteri adalah media agar *Tood-Hewit Broth* + bacitracin 5 unit/ml. Identifikasi dilakukan dengan melakukan kultur sampel *A. actinomycetemcomitans* murni. Selanjutnya untuk membuktikan bahwa bakteri tersebut adalah benar *A. actinomycetemcomitans* maka dilakukan uji biokimiawi.

Untuk mendapatkan tikus DM dengan cara menyuntikkan aloksan dengan dosis 170 mg/kgBB yang dilarutkan dalam NaCl 0,9% dan diberikan secara subkutan. Sebelum dan sesudah disuntik aloksan, tikus dipuaskan terlebih dahulu selama 12 jam. Kemudian tikus dibagi menjadi 2 kelompok yang terdiri dari 5 ekor tikus. Setelah 2 minggu dilakukan pengukuran kadar glukosa darah. Apabila kadar glukosa darah sudah mencapai ≥ 250 mg/dl, maka tikus sudah

dinyatakan mengalami DM. Setelah tikus dinyatakan DM, pada kelompok I disuntik insulin (dosis 5 I.U suspensi-isophan insulin) secara subkutan setiap hari selama 28 hari, kelompok II tanpa terapi insulin.

B. Pelaksanaan penelitian

Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan dengan mengambil darah dari vena orbitalis menggunakan hematokrit non heparin. Selanjutnya darah disentrifuse dan diproses menggunakan metode enzimatis *glukose -para aminopyrin phenol (GOD-PAP)*. Tes glukosa darah dilakukan sebanyak dua kali yaitu pada awal terjadinya DM minggu ke-3 dan akhir penelitian minggu ke-7.

Pengambilan dan penghitungan jumlah bakteri dilakukan sebanyak 2 kali yakni pada minggu ke-3 saat tikus dinyatakan DM sebelum dilakukan terapi dan pada minggu ke-7 setelah tikus diberi terapi. Awalnya tikus dibius menggunakan ketamin, kemudian *paperpoint* steril dimasukkan kedalam sulkus gingiva gigi insisivus bawah selama 10 detik. Sampel disuspensi kedalam vortex selama 10 detik. Tiap 0,1 ml dari larutan tersebut diencerkan menjadi 10^{-2} . Hasil pengenceran 1ml ditanam dalam media agar *Tood-Hewit Broth* + bacitracin 5 unit/ml (modifikasi). Selanjutnya dilakukan penghitungan jumlah *A. actinomycetemcomitans*. Data yang diperoleh dari hasil pengamatan dianalisis dengan uji korelasi Pearson.

HASIL

Berdasarkan data tabel 1 terjadi penurunan kadar glukosa darah pada tikus DM yang diterapi insulin selama 28 hari yakni 25,96 mg/dl. Sedangkan, pada tikus DM tanpa dilakukan terapi insulin terjadi peningkatan kadar glukosa darah sebesar 23,62 mg/dl. Tabel 2 menunjukkan bahwa terjadi penurunan jumlah *A. actinomycetemcomitans* sebesar 19 CFU/ml setelah diberikan terapi insulin. Pada tikus DM yang tidak diterapi insulin terjadi pertumbuhan jumlah *A. actinomycetemcomitans* sebesar 90 CFU/ml.

Berdasarkan Table 3, menunjukkan adanya hubungan yang sangat kuat antara kadar glukosa darah dengan pertumbuhan *A. actinomycetemcomitans* dengan tingkat signifikansi $P = 0,01$.

Tabel 1. Rerata dan simpangan baku kadar glukosa darah tikus (mg/dl) berdasarkan kelompok perlakuan dan minggu pengamatan

Kelompok	Rerata ± simpangan baku kadar glukosa darah		Penurunan
	Minggu ke-3	Minggu ke-7	
Terapi insulin	273,12 ± 13,45	247,08 ± 21,88	25,96 ± 20,83
Tanpa Terapi	256,08 ± 5,88	279,66 ± 12,36	-23,62 ± 15,05

Tabel 2. Rerata dan simpangan baku jumlah *A. actinomycetemcomitans* (CFU/ml) berdasarkan kelompok perlakuan dan minggu pengamatan

Kelompok	Rerata ± simpangan baku jumlah <i>A. actinomycetemcomitans</i>		Penurunan
	Minggu ke-3	Minggu ke-7	
Terapi insulin	70 ± 16,32	51 ± 12,70	19 ± 13,58
Tanpa Terapi	109,4 ± 18,27	198,8 ± 8,46	-90 ± 14,85

Tabel 3. Korelasi antara kadar glukosa darah dengan jumlah *A. actinomycetemcomitans*

Variabel	Sig.
KGD * <i>A. actinomycetemcomitans</i>	0,01*

Keterangan: ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

PEMBAHASAN

Diabetes melitus merupakan suatu keadaan sindrom klinis yang ditandai dengan hiperglikemia karena kekurangan insulin baik bersifat absolute maupun relatif. Keadaan ini disebabkan karena terjadinya penurunan produksi insulin akibat kerusakan sel beta pankreas. Kelainan tersebut meliputi resistensi jaringan target terhadap gangguan atau defisiensi insulin. Hiperglikemi yang terjadi berakibat pada kadar glukosa darah yang tinggi disertai ekskresi gula dalam urin. Toleransi glukosa yang menurun terjadi karena defisiensi sekresi insulin serta adanya kecenderungan terhadap *microangiopathy*, *neuropathy*, *arteriosclerosis* sebagai akibat lanjut kekurangan glukosa secara intraseluler.^{9,10}

Peningkatan glukosa di dalam darah pada penderita DM menyebabkan kerusakan fungsi imun seperti netrofil, monosit dan makrofag yang berakibat pada gangguan perlekatan netrofil, kemotaksis dan fagositosis yang berperan sebagai basis pertahanan terhadap periodontal patogen. Keadaan tersebut memicu kolonisasi bakteri pada poket periodontal dan terjadi destruksi jaringan periodontal. Bakteri dominan yang berperan pada penyakit periodontal adalah anaerob gram negatif diantaranya adalah *A. actinomycetemcomitans*.¹¹ Berdasarkan

penelitian yang dilakukan oleh Herlina dan Hernawan bahwa kandungan glukosa saliva pada penderita DM lebih tinggi dibandingkan non DM, keadaan ini menyebabkan terjadinya perubahan mikroflora didalam rongga mulut. Peningkatan glukosa saliva dapat dijadikan media yang baik untuk pertumbuhan bakteri, hal tersebut dihubungkan dengan peningkatan jumlah *A. actinomycetemcomitans* pada penderita DM.¹²

A. actinomycetemcomitans merupakan bakteri gram negatif yang paling banyak ditemukan pada daerah subgingiva dibandingkan daerah lain di rongga mulut. Faktor virulensi *A. actinomycetemcomitans* adalah produksi leukotoksin yang mampu mengikat dan melisis fagosit yang berperan terhadap pertahanan tubuh. Keberadaan bakteri *A. actinomycetemcomitans* didalam rongga mulut juga memicu resistensi insulin yang berakibat pada kenaikan kadar glukosa darah.^{12,13,14}

Berdasarkan penelitian pada Tabel 3. menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara kadar glukosa darah dengan pertumbuhan *A. actinomycetemcomitans*. Hal ini menggambarkan bahwa adanya penurunan kadar glukosa darah dapat menurunkan jumlah *A. actinomycetemcomitans* di rongga

mulut. Terapi sistemik untuk penderita DM adalah pemberian insulin, terapi tersebut dapat memperbaiki kadar glukosa darah menjadi normal. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Nur bahwa tikus DM yang diterapi insulin dapat memperbaiki kondisi sistemik tikus dengan kadar glukosa darah mendekati normal.¹⁵ Pemberian terapi insulin juga berperan dalam menurunkan jumlah *A. actinomycetemcomitans*, dimana dengan kadar glukosa darah yang terkontrol menyebabkan fungsi leukosit (PMN) dan makrofag sebagai pertahanan tubuh menjadi normal sehingga tubuh dapat melakukan metabolismenya. Keadaan tersebut menyebabkan *A. actinomycetemcomitans* menjadi terhambat dan tidak mendapatkan dukungan dari lingkungan sekitar, sehingga jumlahnya didalam sulkus gingiva menjadi menurun.¹⁶

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara kadar glukosa darah dengan jumlah *A. actinomycetemcomitans* pada tikus DM yang diterapi insulin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Barkey, D.B., Berg, R.G., Eftinger, R.L., Mersel, A., dan Mann, J. 1996. The old-old dental patient. *J Am Dent Assoc* 127: 321-332
2. American Academy of Periodontology, 1999, Diabetes and Periodontal Disease, *J Periodontol*, 70: 935-949
3. Boel, T., 2003, Manifestasi Rontgenografi *Diabetes Mellitus* di Rongga Mulut, *JKGUI* 10 (Edisi Khusus):12-15
4. Waspadji, S., 1996, Komplikasi Kronik *Diabetes Mellitus*: Pengenalan dan Penanganannya dalam *Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Edisi 3, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 597-599
5. Mealey, B.L and Oates, T.W, 2006, Diabetes Mellitus and Periodontal Disease, *J. Periodontol*, vol 77, No 8: 1289-1303
6. Yuan K, Chang, C.J., Hsu, P.C, Sun, H.S, Tseng, C.C, Wang, J.R, 2001, Detection of putative periodontal pathogens in non-insulin-dependent diabetes mellitus and non-diabetes mellitus by polymerase chain reaction, *J. Periodontol Res*, 36 : 18-24
7. Kaplan, J.B., Schreiner, H.C., Furgang, D., dan Fine, D.H., 2002, Population astructure and genetic Diversity of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Strains Isolated from Localized Juvenile Periodontitis Patients, *Journal of Clinical Microbiology*, 40(4):1181-1187
8. Handoko, T., dan Suharto, B., 1995, Insulin, Glukagon dan Anti Diabetik Oral, dalam *Ganiswara (Ed) Farmakologi dan Terapi*, Gaya Baru, Jakarta, 467-481
9. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. 2000. Systemic Disease Caused by Oral Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* October 2000 ; 13:547-558doi:10.
10. Thahir, H., 2003, Perawatan Abses Periodontal Pada Penderita *Diabetes Mellitus*, *JKGUI*, 10 (Edisi Khusus):16-20
11. Mealey B and Rose L, 2009. Periodontal Inflammation and Diabetes Mellitus, http://www.cdeworld.com/courses/4395-periodontal-inflammation-and-diabetes-mellitus.diakses_20_Maret_2012
12. Herlina dan Hernawan, I., 2003, Hubungan Antara Kadar glukosa Darah dan Kadar Glukosa Saliva pada Penderita *Diabetes Mellitus*, *Majalah Kedokteran Gigi*, FKG UNAIR:36(2):64-671
13. Asikainen, S., Lai, C.H., Alallusa, S., Slots, J., 1991, Distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Serotypes in Periodontal Health and Disease, *Oral Microbiol Immunol*, 6 :115-118
14. Newman, M.G., Takei, H.H., Carranza, F.A., 2002, *Carranza's Clinical Periodontology*, 9th ed, W.B. Saunders Co. Philadelphia, 67-68
15. Nur, A., 2003, *Pengaruh Terapi Insulin Pada Tikus Dengan Diabetes Mellitus Terhadap Jumlah Koloni Actinobacillus actinomycetemcomitans Dalam Sulkus Gingiva*. Tesis. Program Pascasarjana UGM, Yogyakarta, 27-29
16. Hayashi, A., Shinohara, M., Ohura, K., 1999, Effect of Insulin on Naturally Occurring Gingivitis Rats with Diabetes, *J.Osaka Dent Univ*, 33 (1):1-7