

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Ulkus Kaki Diabetik

2.1.1. Definisi Ulkus Kaki Diabetik

Ulkus kaki diabetik adalah salah satu komplikasi kronis dari penyakit diabetes melitus berupa luka pada permukaan kulit kaki penderita diabetes disertai dengan kerusakan jaringan bagian dalam atau kematian jaringan, baik dengan ataupun tanpa infeksi, yang berhubungan dengan adanya neuropati dan atau penyakit arteri perifer pada penderita diabetes melitus (Alexiadou dan Doupis, 2012).

2.1.2. Epidemiologi Ulkus Kaki Diabetik

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis metabolik yang paling umum dijumpai di seluruh dunia dengan prevalensi yang cenderung meningkat, oleh karena perubahan gaya hidup, kurangnya aktifitas fisik, dan obesitas. Amerika Serikat mencatat pada tahun 2013 didapatkan hampir 2,9 juta penduduk menderita diabetes melitus. Di Inggris tercatat jumlah penderita diabetes melitus meningkat 53% dari tahun 2006 sampai tahun 2013, yaitu dari 1,9 juta penderita menjadi 2,9 juta orang. Masa harapan hidup (*life expectancy*) penderita diabetes memendek sampai dengan 15 tahun dan 75% meninggal akibat dari komplikasi mikrovaskular (NICE Guidelines, 2015). Organisasi kesehatan dunia (*World Health Organization/WHO*) memperkirakan pada tahun 2000, jumlah total populasi

penderita diabetes tipe 1 dan 2 mencapai 3% dari total jumlah populasi penduduk di seluruh dunia. Berdasarkan penelitian dari Zubair *et al* didapatkan bahwa sepuluh Negara besar berikut memiliki prevalensi DM dan jumlah penderita DM usia 29-70 tahun yang ditunjukkan pada tabel 2.1:

Tabel 2.1
Jumlah Penderita Diabetes Usia 20-79 tahun di Sepuluh Negara Besar tahun 2010 dan tahun 2030

2010		2030		
Negara	Juml. Penderita DM (juta)	Negara	Juml. Penderita DM (juta)	
1	India	50,8	India	87,0
2	China	43,	China	62,6
3	USA	26,8	USA	36,0
4	Russian	9,6	Russian	13,8
5	Brazil	7,6	Brazil	12,7
6	Germany	7,5	Germany	12,0
7	Pakistan	7,1	Pakistan	11,9
8	Japan	7,1	Japan	10,4
9	Indonesia	7,0	Indonesia	10,3
10	Mexico	6,8	Mexico	8,6

Dikutip dari: Zubair, M., Malik, A., Ahmad, J., 2015. Diabetic Foot Ulcer: A review. *American Journal of Internal Medicine* 3(2): 28-49, Feb, 2015.

Indonesia termasuk ke dalam 10 besar negara yang memiliki prevalensi penyakit diabetes melitus yang tinggi dan cenderung meningkat dari tahun ke tahun. Pada tahun 1983 prevalensi DM di Indonesia mencapai 1,63% yang terus

meningkat menjadi 5,7% pada tahun 2007, dan diperkirakan menjadi 6,0% pada tahun 2030 (Yusuf *et al.*, 2016).

Pada populasi penderita diabetes diperkirakan sebanyak 15% akan mengalami komplikasi berupa ulkus kaki diabetik (Zubair *et al.*, 2015). UKD merupakan penyebab tersering pasien mendapat perawatan di rumah sakit dan meningkatkan kejadian amputasi non traumatik. Prevalensinya sekitar 4-10% di antara populasi penderita diabetes melitus, dengan insiden mengalami ulkus selama masa hidup penderitanya mencapai 25% (Pemayun *et al.*, 2015) Di Amerika Serikat prevalensi ulkus diabetik adalah sebesar 11,6% pada tahun 2003 seperti dilaporkan oleh *Centres For Disease Control and Prevention* (CDCP). Pada tahun yang sama prevalensinya di Inggris juga tinggi yaitu mencapai 7,4% (Zubair *et al.*, 2015). Di Indonesia sendiri prevalensi ulkus diabetik mencapai 24%, setelah komplikasi lain berupa neuropati dan mikrovaskular (Yusuf *et al.*, 2016).

Ulkus kaki diabetik yang kronis dan sulit disembuhkan menjadi penyebab tersering dilakukannya non traumatik amputasi (*lower leg amputation/LEA*) pada penderita diabetes melitus, yaitu mencapai 82%. Adanya infeksi pada ulkus ditambah dengan gangguan aliran darah ke bagian distal ekstremitas menyebabkan ulkus menjadi resisten terhadap terapi konvensional dan meningkatkan resiko penderita diabetes mengalami amputasi kaki. Penelitian di Pakistan melaporkan kejadian amputasi kaki meningkat pada ulkus diabetik derajat berat (Wagner *grade* ≥ 3) Data penelitian kohort di Turki juga menyebutkan bahwa derajat keparahan ulkus diabetik menjadi faktor prediktor kuat terjadinya amputasi kaki. Penelitian observasional terhadap 94 penderita diabetes di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang

menemukan bahwa kejadian amputasi ekstremitas bawah meningkat pada ulkus diabetik Wagner derajat 3 sebanyak 15,9% dan Wagner derajat 4 sebanyak 31,9% (Pemayun *et al.*, 2015). Prevalensi ulkus diabetik yang tinggi juga ditunjukkan oleh data penelitian observasional *cross sectional study* di RSUP Sanglah Denpasar, dimana didapatkan dari 32 penderita diabetes yang menjadi subyek penelitian sebanyak 12% mengalami komplikasi ulkus diabetik Wagner derajat 4 (Dwikayana *et al.*, 2016). Data lainnya juga menunjukkan tingginya tingkat pembedahan (*debridement*) pada 256 penderita ulkus kaki diabetik tahun 2014, dimana 92 orang atau sebanyak 35,9% mengalami amputasi ekstremitas bawah (Semadi, 2016).

2.1.3. Etiologi Ulkus Kaki

Ulkus Kaki Diabetik pada dasarnya disebabkan oleh trias klasik yaitu neuropati, iskemia, dan infeksi (Singh *et al.*, 2013).

a. Neuropati

Sebanyak 60% penyebab terjadinya ulkus pada kaki penderita diabetes adalah neuropati. Peningkatan gula darah mengakibatkan peningkatan aldose reduktase dan sorbitol dehidrogenase dimana enzim-enzim tersebut mengubah glukosa menjadi sorbitol dan fruktosa. Produk gula yang terakumulasi ini mengakibatkan sintesis mioinositol pada sel saraf menurun sehingga mempengaruhi konduksi saraf. Hal ini menyebabkan penurunan sensasi perifer dan kerusakan inervasi saraf pada otot kaki. Penurunan sensasi ini mengakibatkan pasien memiliki resiko yang lebih tinggi untuk mendapatkan cedera ringan tanpa disadari sampai berubah menjadi suatu ulkus. Resiko terjadinya ulkus pada kaki pada pasien dengan

penurunan sensoris meningkat tujuh kali lipat lebih tinggi dibandingkan pasien diabetes tanpa gangguan neuropati (Singh *et al.*, 2013)

b. Vaskulopati

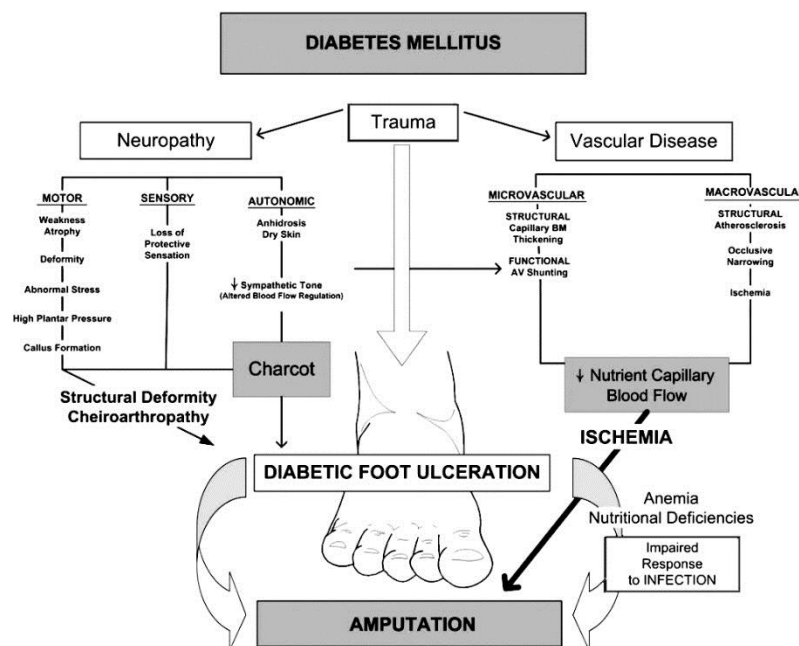
Keadaan hiperglikemi mengakibatkan disfungsi dari sel-sel endotel dan abnormalitas pada arteri perifer. Penurunan nitric oxide akan mengakibatkan konstriksi pembuluh darah dan meningkatkan resiko aterosklerosis, yang akhirnya menimbulkan iskemia. Pada DM juga terjadi peningkatan tromboksan A2 yang mengakibatkan hiperkoagulabilitas plasma. Manifestasi klinis pasien dengan insufisiensi vaskular menunjukkan gejala berupa klaudikasio, nyeri pada saat istirahat, hilangnya pulsasi perifer, penipisan kulit, serta hilangnya rambut pada kaki dan tangan (Singh *et al.*, 2013).

c. Immunopati

Sistem kekebalan atau imunitas pada pasien DM mengalami gangguan (*compromise*) sehingga memudahkan terjadinya infeksi pada luka. Selain menurunkan fungsi dari sel-sel polimorfonuklear, gula darah yang tinggi adalah medium yang baik untuk pertumbuhan bakteri. Bakteri yang dominan pada infeksi kaki adalah aerobik gram positif kokus seperti *S. aureus* dan *β -hemolytic streptococci*. Pada telapak kaki banyak terdapat jaringan lunak yang rentan terhadap infeksi dan penyebaran yang mudah dan cepat kedalam tulang, dan mengakibatkan osteitis. Ulkus ringan pada kaki dapat dengan mudah berubah menjadi osteitis/osteomyelitis dan gangrene apabila tidak ditangani dengan benar (Singh *et al.*, 2013).

1.1.4. Patofisiologi Ulkus Kaki Diabetik

Ulkus kaki diabetik terbentuk dari berbagai mekanisme patofisiologi dan neuropati diabetika merupakan salah satu faktor yang paling berperan. Menurunnya input sensorik pada ekstremitas bawah menyebabkan kaki mudah mengalami perlukaan dan cenderung berulang. Selain neuropati, komplikasi diabetes yang lain adalah vaskulopati baik pada mikrovasular maupun makrovasular. Hal ini menyebabkan aliran darah ke ekstremitas bawah berkurang dan terhambatnya tekanan oksigen gradien di jaringan. Keadaan hipoksia dan trauma berulang ini menyebabkan ulkus berkembang menjadi luka kronis (Heyneman *et al.*, 2016). Hubungan neuropati, vaskulopati dan trauma pada patofisiologi terbentuknya UKD ditunjukkan pada gambar 2.1.

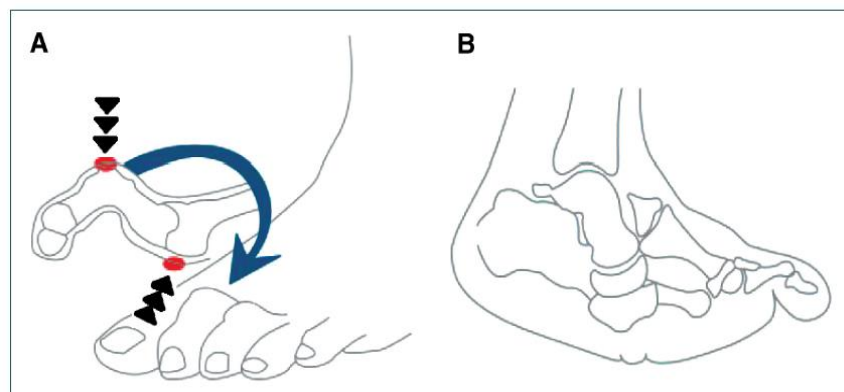


Gambar 2.1

Patofisiologi Ulkus Kaki Diabetik

Dikutip dari: Frykberg, R.G., Zgonis, T., Armstrong, D.G., Driver, V.R., Giurini, J.M., et al. 2006. Diabetic Foot Disorders: A Clinical Practice Guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg.* 45(Suppl.):S1-S66.

Neuropati perifer merupakan faktor predisposisi yang paling awal muncul meliputi disfungsi sensoris, autonom dan neuropati motorik. Gangguan serabut sensoris menyebabkan menurunnya sensasi nyeri sehingga kaki penderita diabetik dapat dengan mudah mengalami perlukaan tanpa disadari. Disfungsi autonom menyebabkan perubahan aliran mikrovaskuler dan terjadi arteri-vena *shunting* sehingga mengganggu perfusi ke jaringan, meningkatkan temperatur kulit dan terjadi edema. Selain itu, kaki penderita menjadi kering dan mudah timbul fisura karena menurunnya fungsi kelenjar keringat sehingga cenderung menjadi hiperkeratosis dan mudah timbul ulkus. Neuropati motorik menyebabkan kelemahan otot sehingga terjadi biomekanik abnormal pada kaki dan menimbulkan deformitas seperti *Hammer toes*, *claw toes*, dan *Charcot*. Bersama dengan adanya neuropati memudahkan terbentuknya kalus (Hobizal, K.B., 2012; Clayton, 2009). Deformitas pada kaki diabetik ditunjukkan pada gambar 2.2.



Gambar 2.2

A. Claw toe deformity, B. Charcot arthropathy

Dikutip dari: Clayton, Elasy. 2009. *A review of The Pathophysiology, Classification and Treatment of Foot Ulcers in Diabetic Patients*. Clinical Diabetes. Volume 27, Number 2.

Di samping neuropati perifer, angiopati diabetika merupakan faktor yang paling sering menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada penderita. Manifestasi

makroangiopati tampak sebagai obstruksi pada pembeuluh darah besar yaitu arteri infrapopliteal dan terganggunya sirkulasi darah kolateral. Hal ini menimbulkan penyakit arteri perifer atau *peripheral arterial disease* (PAD) pada ekstremitas bawah. PAD sendiri merupakan faktor resiko yang meningkatkan kejadian ulkus diabetik terinfeksi (*diabetic foot infection*). Sedangkan akibat dari mikroangiopati adalah penebalan membrane basal kapiler dan disfungsi endotel yang mengganggu pertukaran nutrien dan oksigen sehingga terjadi iskemia di jaringan (Ho, T.K *et al.*, 2012).

2.1.5. Klasifikasi Ulkus Kaki Diabetik

Derajat ulkus diabetik dapat ditentukan dengan beberapa sistem klasifikasi yang telah banyak dikembangkan, antara lain:

Klasifikasi Wagner-Meggitt's

Sistem klasifikasi ini telah dikembangkan sejak tahun 1970 dimana terdapat 6 grading untuk menentukan derajat lesi pada kaki diabetik. Derajat 0,1,2, dan 3 adalah berdasarkan kedalaman luka dan keterlibatan jaringan lunak pada kaki, sedangkan derajat 4 dan 5 adalah berdasarkan ada tidaknya gangren (Jain *et al.*, 2012). Klasifikasi ini telah dipergunakan secara luas hingga saat ini dan ditunjukkan pada tabel 2.2.

Tabel 2.2. Klasifikasi Wagner

Grade 0	Tidak terdapat ulkus,
Grade 1	Ulkus superficial yang mengenai seluruh lapisan kulit tapi tidak mengenai jaringan dibawahnya
Grade 2	Ulkus dalam, penetrasi ke dalam sampai ligament dan otot, tapi tidak mengenai tulang atau terdapat abses
Grade 3	Ulkus dalam dengan selulitis atau abses, sering dengan osteomyelitis
Grade 4	Gangren yang terlokalisasi pada <i>fore foot</i>
Grade 5	Gangren yang mengenai seluruh kaki

Dikutip dari: Jain, A.K., 2012. A New Classification of Diabetic Foot Complications: A Simple and Effective Teaching Tool. The Journal of Diabetic Foot Complication, vol 4, issue 1, No.1, 2012

Modifikasi dari klasifikasi Wagner adalah Klasifikasi Texas (*University of Texas Wound Classification*) yang terdiri dari empat derajat dan menilai ada tidaknya infeksi dan atau iskemia. Sistem ini dapat memprediksi *outcome* dari penderita ulkus diabetik karena meningkatnya derajat ulkus menandakan kesulitan kesembuhan dan meningkatnya resiko amputasi. Penjabaran klasifikasi Texas ditunjukkan pada tabel 2.3.

Tabel 2.3. Sistem Klasifikasi *University of Texas*

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Stage A	Lesi pre- atau post- ulserasi dengan epitelisasi sempurna	Luka superfisial, tidak melibatkan tendon, kapsul, atau tulang	Luka melibatkan tendon atau kapsul	Luka melibatkan tulang atau sendi
Stage B	Infeksi	Infeksi	Infeksi	Infeksi
Stage C	Iskemia	Iskemia	Iskemia	Iskemia
Stage D	Infeksi dan iskemia	Infeksi dan iskemia	Infeksi dan iskemia	Infeksi dan iskemia

Dikutip dari: Singh, S., Pai, D.R., Yuhui, C., 2013. Diabetic Foot Ulcer – Diagnosis and Management. Clinical Research on Foot and Ankle, vol 1, issue 3, 2013.)

2.1.6. Diagnosis Ulkus Kaki Diabetik

Diagnosis ulkus kaki diabetik ditegakkan berdasarkan anamnesa yang baik tentang lamanya onset diabetes melitus, adanya keluhan polifagi, polidipsi, dan poliuria, keluhan neuropati dan penyakit vascular perifer, riwayat ulkus maupun amputasi sebelumnya, serta penurunan berat badan. Pemeriksaan fisik meliputi keadaan umum penderita didapatkan status gizi kurang dan pemeriksaan lokal pada kaki meliputi inspeksi adanya deformitas (*Hammar toes, claw toes, charcot join*), kulit yang kering, fisura, ulkus, vena-vena yang tampak prominen disertai oedem. Perabaan pulsasi arteri perifer, *ankle brachial index*, dan *capillary refill time* harus diperiksa. Pemeriksaan ulkus kaki meliputi lokasinya, ukuran ulkus, kedalaman, dasar ulkus dan tepinya. Permukaan ulkus dinilai adakah jaringan granulasi atau *slough* serta tanda-tanda inflamasi seperti kemerahan, hangat, nyeri dan adanya eksudasi (Singh *et al.*, 2013).

Adanya neuropati sensoris dapat dinilai dengan menggunakan monofilamen dan biothesiometer. Semmes-Weinstein monofilament bahkan dikatakan dapat memprediksi resiko terjadinya ulserasi dan amputasi. Pemeriksaan laboratorium standar yang diperiksa adalah kadar glukosa darah, glycosylated hemoglobin (HbA1c), serta fungsi hati dan ginjal sebagai monitoring status metabolik penderita. Bila terdapat infeksi maka pemeriksaan kultur mikrobiologi dapat dilakukan untuk menentukan agen kuman penyebab (Singh *et al.*, 2013).

Pemeriksaan penunjang lain yang diperlukan untuk menentukan gangguan vaskuler adalah *ankle brachial index* atau *toe brachial index*. Nilai ABI kurang dari 0,9 menandakan adanya obstruksi vaskuler dan skor yang kurang dari 0,4 menandakan adanya nekrosis jaringan serta merupakan resiko yang signifikan terjadinya amputasi. Pemeriksaan pulse oksimetri juga merupakan parameter yang efektif dalam menilai perfusi ke jaringan. Pengukuran kadar oksigen transkutaneus dapat digunakan sebagai indikator perfusi di sekitar luka atau ulkus untuk menentukan kesembuhan luka. TcPo₂ yang kurang dari 20 mmHg menandakan penyembuhan luka yang sulit (Singh *et al.*, 2013).

Pemeriksaan foto polos radiologi adalah pemeriksaan imaging yang paling sering dipilih pada ulkus kaki diabetik karena biayanya lebih murah dan mudah dikerjakan. Pemeriksaan ini dapat memberi informasi adanya perubahan artropati, osteomielitis dan adanya pembentukan gas pada jaringan lunak. Tetapi bila akumulasi gas minimal maka sulit untuk menilai adanya perubahan pada jaringan lunak seperti selulitis, fasciitis atau abses. Peranan imaging lainnya seperti CT scan masih terbatas pada kaki diabetik tetapi memiliki beberapa keuntungan dibandingkan foto polos, yaitu: lebih sensitif dan spesifik dalam menilai erosi kortek tulang, adanya sequester, gas pada jaringan lunak dan kalsifikasi. Sedangkan modalitas pemeriksaan imaging yang paling baik dalam menilai perubahan pada jaringan lunak dan sumsum tulang penderita kaki diabetik adalah MRI. Pemeriksaan ini dapat mendeteksi adanya edema dan osteomielitis sebagai tahap awal dari neuroartropati dengan sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi (90-100% dan 40-100%). MRI memiliki kemampuan multiplanar imaging dengan kontras

yang tinggi pada jaringan lunak sehingga dapat menilai ada tidaknya infeksi (Sanverdi, 2012).

Pemeriksaan lain yang memiliki sensitifitas lebih baik untuk menilai adanya perubahan awal neuroartropati maupun osteomielitis adalah radioisotope , tetapi biayanya mahal dan waktunya lama. Metoda *bone scan* yang paling sering digunakan adalah *nuclear medicine scintigraphy* (NMS) yaitu *scintigraphy* tiga fase pada tulang menggunakan 99m-technetium (99mTc) phosphonates. Pengambilan tiga fase tersebut untuk menilai adanya hiperperfusi fokal, hiperemia fokal dan imaging dari tulang untuk mengetahui adanya osteomielitis. Pemeriksaan ini memiliki sensitifitas 94% dan spesifisitas 95%. Prosedur radionuklida yang sering dikombinasi dengan bone scan ini adalah *labeled leucocytes imaging*, yaitu mendeteksi akumulasi leukosit pada jaringan lunak dan tulang dengan adanya *uptake* 99mTc. Akurasi pemeriksaan ini meningkat dengan sensitifitasnya menjadi 72-100% dan spesifitasnya menjadi 72-98% (Sanverdi, 2012).

2.1.7. Penanganan Ulkus Kaki Diabetik

Standar perawatan ulkus kaki diabetik meliputi kontrol glikemia, perfusi yang adekuat, debridemen luka, *off-loading*, kontrol infeksi, antibiotika yang tepat, dan penanganan komorbid yang menyertai. Pengobatan ulkus kaki diabetik dengan standar perawatan saja seringkali memberi hasil yang tidak maksimal sehingga dikombinasi juga dengan terapi adjuvant. Beberapa terapi adjuvan yang digunakan antara lain: penggunaan *granulocyte colony stimulating factors* (GCSF), pemberian

faktor pertumbuhan (*growth factor therapy*) dan *bioengineered tissue*, serta terapi oksigen hiperbarik (Schaper *et al.*, 2007).

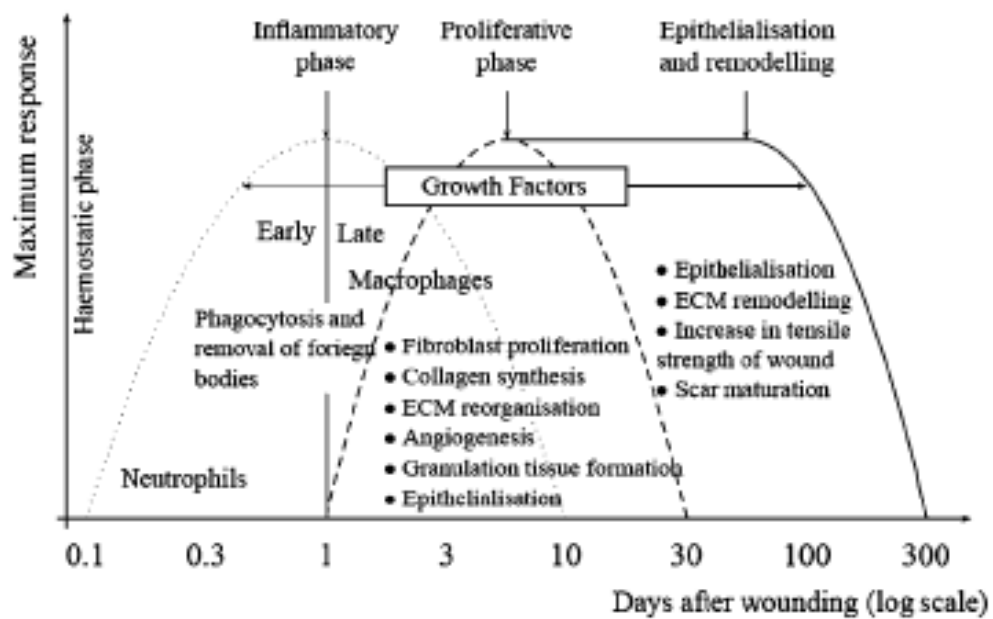
2.2. Penyembuhan luka

2.2.1. Definisi Luka

Luka akut adalah gangguan integritas kulit meliputi epidermis dan dermis, dimana tahapan proses penyembuhan jaringan berlangsung dalam waktu kurang dari 4 minggu. Sedangkan luka kronis adalah luka yang tidak dapat sembuh dalam waktu yang sesuai dengan waktu penyembuhan normal. Luka kronis ini dalam patofisiologinya terhenti pada satu fase penyembuhan luka dalam waktu yang lama. Luka yang tidak sembuh selama lebih dari 3 bulan dapat disebut luka kronis (Schaper *et al.*, 2007).

2.2.2. Proses Penyembuhan Luka Akut

Jaringan yang mengalami perlukaan akut akan segera memulai proses *healing* melalui 4 fase yaitu hemostatis, inflamasi, proliferasi dan remodeling. Proses fisiologis ini berjalan saling berhubungan dan ditunjukkan pada gambar 2.3.



Gambar 2.3

Fase Penyembuhan luka

Dikutip dari: Thackham, J.A., McElwain, S., Long, R.J. 2007. The Use of Hyperbaric Oxygen Therapy to Treat Chronic Wounds: A review. Wound Repair and Regeneration, June, 2007.

Dalam setiap fase biologis ini oksigen merupakan nutrient yang sangat diperlukan untuk mencapai kesembuhan luka. Pada fase inflamasi, peran oksigen adalah mengatur migrasi dan proliferasi fibroblast. Pertumbuhan bakteri juga ditekan melalui mekanisme interselular oksidatif. Kadar oksigen pada jaringan luka juga sangat menentukan fungsi kerja neutrofil untuk mencegah terjadinya infeksi karena dalam keadaan hipoksia neutrofil menjadi tidak aktif. Pada fase proliferasi, proses angiogenesis mutlak membutuhkan oksigen. Demikian pula pada fase remodeling, produksi kolagen bergantung pada kadar oksigen jaringan (Thackham *et al.*, 2007). Kondisi jaringan luka yang hipoksia atau mengalami defisiensi

oksigen harus dikoreksi (Heyneman *et al.*, 2016). Adapun peran oksigen dalam penyembuhan luka dapat dilihat pada tabel 2.3.

Tabel 2.3. Peran Oksigen dalam Penyembuhan Luka

Angiogenesis:	Neovaskularisasi terjadi lebih cepat pada jaringan bertekanan oksigen tinggi ke tekanan rendah
Hidroksilasi dan pembentukan kolagen:	Proses ini bergantung kepada tekanan partial oksigen lokal di jaringan
Modifikasi kolagen:	Oleh fibroblast membutuhkan tekanan partial oksigen yang tinggi
Sintesis asam hyaluronat dan proteoglikan:	Meningkat dengan adanya suplai oksigen jaringan yang cukup
Mengontrol epitelialisasi	Mempercepat <i>wound healing</i>
Mekanisme oksidasi oleh leukosit	Efek bakterisidal

Dikutip dari: Heyneman, C.A., Lawless, C-Liday., 2016. Using Hyperbaric Oxygen to Treat Diabetic Foot Ulcers: Safety and Effectiveness. *Critical Care Nurse*, vol 22, No.6, Dec, 2002.

Menurut Thackham empat fase dalam proses penyembuhan luka atau *wound healing* berjalan saling berhubungan dan dijabarkan sebagai berikut:

a. Hemostasis

Fase hemostasis pada penyembuhan luka yang normal berlangsung selama beberapa jam. Tahap ini dimulai dengan adanya cedera akut atau perlukaan pada jaringan yang memicu darah dari sistem kapiler mengalir ke daerah luka tersebut dengan mengangkut platelet dan fibrinogen. Platelet akan menempel pada komponen matriks ekstraseluler (ECM) dan melepaskan faktor pembekuan untuk pembentukan *blood clot* dan mencegah kehilangan darah lebih lanjut. Selain itu, platelet juga melepaskan stimulus kimia seperti *platelet derived growth factor*

(PDGF), *transforming growth factor* β (TGF β), dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF).

b. Inflamasi

Fase inflamasi berlangsung selama beberapa hari dan diawali dengan sampainya neutrofil di daerah luka dalam 24 jam pertama setelah terjadinya cedera. Neutrofil akan segera memulai proses fagositosis terhadap materi asing, bakteri, dan *blood clot*. *Growth factor* sebagai stimulus kimia yang dilepaskan pada fase hemostasis juga akan menarik monosit ke daerah luka. Pada tahap ini monosit dikenal sebagai makrofag yang fungsinya sangat penting dalam proses terbentuknya angiogenesis, deposit matrik, dan epitelialisasi. Makrofag secara aktif bermigrasi di daerah luka untuk memakan materi-materi nekrotik sambil melepaskan berbagai macam *growth factor* seperti: *macrofag derived growth factor* (MDGF), VEGF, *endothelial growth factor* (EGF), PDGF, dan TGF β .

c. Proliferasi

Pada tahap proliferasi komponen sel yang dominan adalah fibroblast. Proliferasi fibroblast bersifat *oxygen-dependent*, dimana sel ini akan bertahan dan berfungsi apabila kadar oksigen jaringan mencukupi. Fibroblast dibawa ke daerah luka bersama dengan makrofag pada saat fagositosis. Stimulasi kimiawi oleh *platelet derived growth factor* (PDGF) mengaktifkan fibroblast untuk memproduksi kolagen sebagai komponen utama pada matrik ekstraselular (ECM) yang baru. Fibroblast kemudian berdiferensiasi menjadi miofibroblast, yang selanjutnya tersusun dalam satu baris pada matrik selular baru tersebut. Formasi miofibroblast ini merupakan kontraksi sel yang tegang dan kuat. Struktur ini berfungsi sebagai

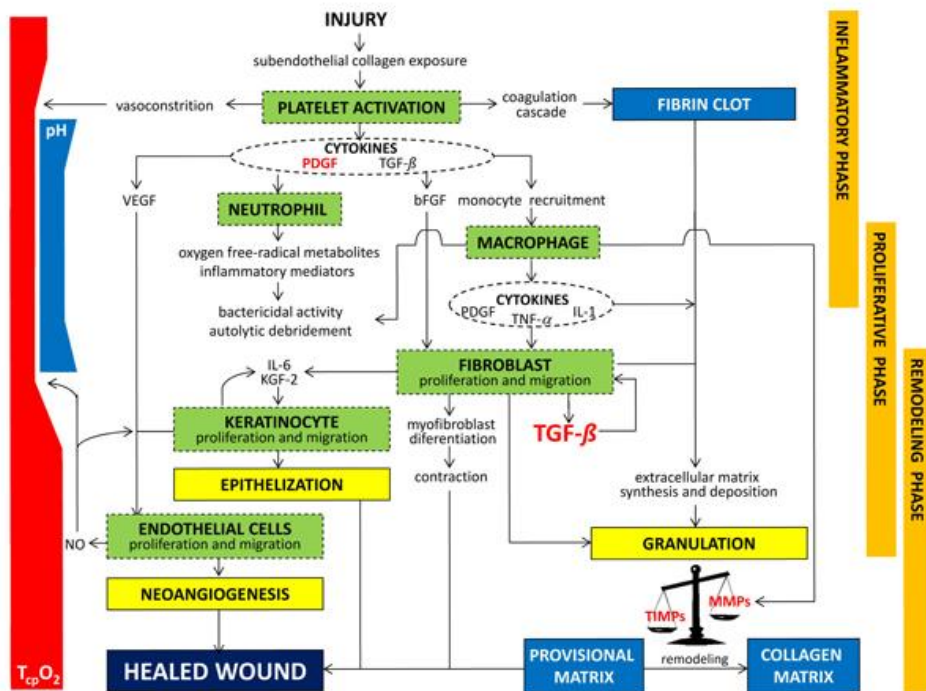
bed luka dimana sel-sel endotel bermigrasi untuk membentuk pembuluh darah yang baru. Fibroblast selanjutnya akan memproduksi berbagai macam *growth factor* lainnya seperti: VEGF, TGF β , dan PDGF, yang menstimulasi keratinosit untuk bermigrasi di daerah luka. Keratinosit akan berproliferasi membentuk lapisan epitel untuk menutup luka.

Bersama dengan fibroblast dan makrofag di daerah luka, keratinosit menstimulasi sel-sel endotel dari jaringan sehat sekitarnya untuk melepaskan *matrix metalloproteinase* (MMPs). MMPs selanjutnya mencerna membran basal sehingga bisa dilewati oleh sel-sel endotel. *Growth factor* juga ikut menstimulasi tersusunnya sel-sel endotel sebagai cabang kapiler yang baru. Proses ini merupakan sinyal untuk memulai angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru dari jaringan vaskuler yang sudah ada. Angiogenesis merupakan proses yang paling penting dalam penyembuhan luka dan bersifat *oxygen dependent*. Ekstensi pembuluh darah baru ke daerah luka memudahkan transport oksigen dan mikronutrisi lebih banyak, serta membawa makrofag dan fibroblast lebih dalam ke daerah cedera. Makrofag, fibroblast, ECM dan cabang kapiler baru disebut sebagai satu kesatuan *healing unit*. Bila pembuluh darah telah terbentuk diseluruh jaringan luka, kadar oksigen kembali mencapai normal maka proses *healing* akan berhenti.

d. Remodeling

Fase remodeling berlangsung selama beberapa bulan bahkan tahun dan ketiadaan oksigen selama fase ini mengakibatkan penurunan densitas pembuluh darah dan meningkatnya apoptosis sel. Pada fase akhir penyembuhan luka, jaringan granulasi

mengalami remodeling untuk meningkatkan tensile strength. Adapun keseluruhan proses biologis ini ditunjukkan pada gambar 2.4.



Gambar 2.4

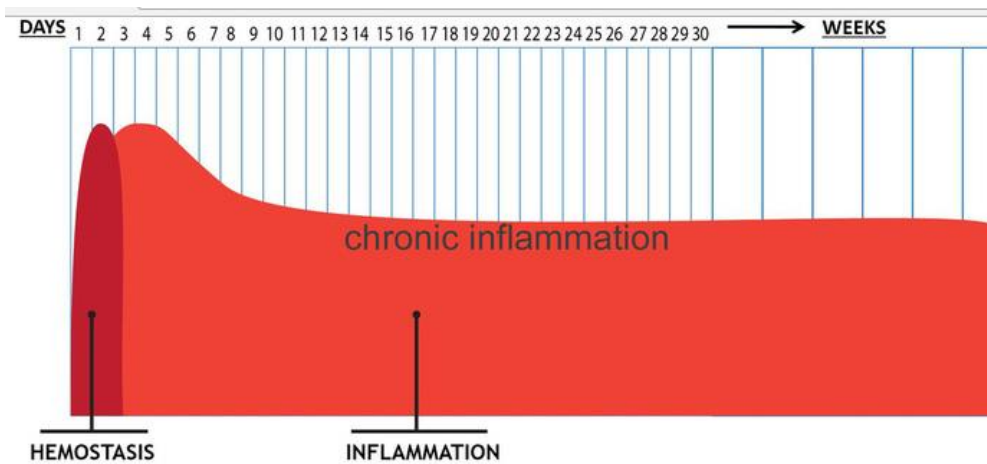
Fisiologi penyembuhan luka

Dikutip dari: Mendes, J.J., Neves, J., 2012. Diabetic Foot Infection: Current Diagnosis and Treatment. The Journal of Diabetic Foot Complications, Vol 4, No 1, p26-45, 2012.

1.2.3. Penyembuhan Luka Kronis

Pada luka yang kronis proses *healing* jaringan gagal mencapai integritas fungsi dan anatomi kembali seperti normal, walaupun telah melalui seluruh fase penyembuhan. Luka kronis seringkali merupakan suatu manifestasi klinis dari berbagai penyakit dasar seperti insufisiensi vena, penyakit arteri atau diabetes. Perawatan terhadap luka kronis cenderung terfokus pada perawatan ulkus di permukaannya saja sehingga tidak berhasil mencapai penyembuhan. Berbagai

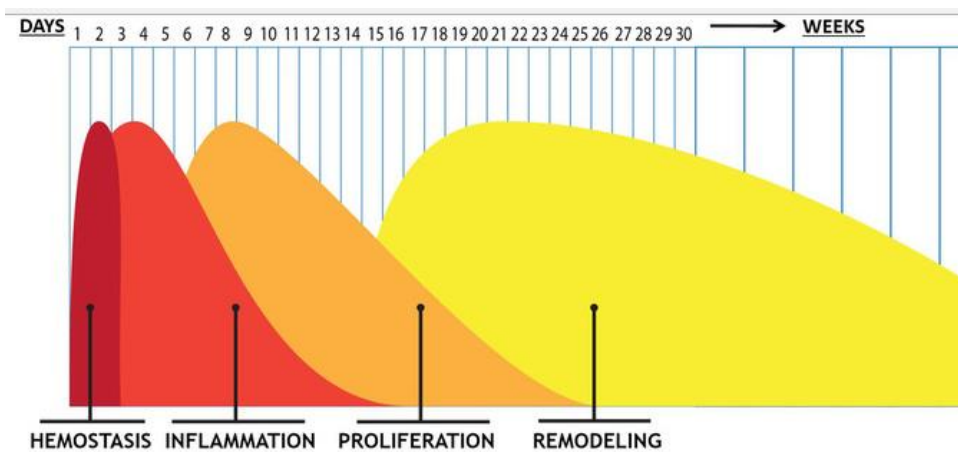
faktor yang menyebabkan luka menjadi kronis masih belum banyak diketahui, namun salah satu faktor yang paling penting adalah terjadinya defisiensi oksigen yang berkepanjangan (*prolonge wound hypoxia*). Deposit matriks ekstra seluler (ECM) juga menjadi kurang karena produksi fibroblast dan remodeling kolagen sangat bergantung pada kecukupan oksigen jaringan. Pada perkembangan luka kronis, proses *healing* dapat terhenti pada setiap fase, terutama pada tahap inflamasi atau proliferasi. Terhambatnya fase proliferasi menyebabkan menumpuknya produksi neutrofil di jaringan yang sebaliknya akan menghancurkan growth factor dan mendegradasi komponen matrik ekstraseluler. Hal ini menyebabkan jaringan menjadi rapuh (Thackham *et al*, 2007). Pada diabetes, fase inflamasi persisten menyebabkan terjadinya pemanjangan waktu maturasi jaringan granulasi dan reduksi paralel dari tensile strength. (McLennan, 2006). Perbedaan waktu tahap penyembuhan luka akut dan kronis ditunjukkan pada gambar 2.5 dan gambar 2.6.



Gambar 2.5.

Tahapan penyembuhan luka kronis

Dikutip dari: Flanagan, M., 2007. The Physiology of Wound Healing. Journal of Wound Care, Vol 9, No 6, Jun, 2007



Gambar 2.6

Tahapan Penyembuhan luka akut

Dikutip dari: Flanagan, M., 2007. The Physiology of Wound Healing. Journal of Wound Care, Vol 9, No 6, Jun, 2007

1.3. Terapi Oksigen Hiperbarik

2.3.1. Sejarah Terapi Oksigen Hiperbarik

Selama lebih dari 40 tahun yang lalu terapi oksigen hiperbarik telah direkomendasi untuk berbagai kondisi medis, namun sampai tahun 1960 belum ada data penelitian yang menunjukkan efektifitasnya. Terapi Hiperbarik oksigen pertama kali digunakan pada penyakit dekompresi yaitu suatu penyakit yang dialami oleh penyelam dan pekerja tambang bawah tanah akibat penurunan tekanan saat naik ke permukaan secara mendadak. Pada masa itu penggunaan oksigen hiperbarik adalah berdasarkan pengalaman klinis dan didukung oleh suatu badan komite yang disebut *The Undersea and Hyperbaric Medical Society* (Leach *et al.*, 1998; Peter *et al.*, 2000). Komite ini berhasil menetapkan beberapa indikasi penggunaan hiperbarik untuk keadaan patologi pada ekstremitas bawah yaitu: clostridial myonecrosis, iskemia akibat trauma akut, penyembuhan luka, infeksi nekrotikan pada jaringan lunak (*soft tissue*), osteomielitis berulang, skin graft atau flap yang rusak, dan luka bakar. Pada tahun 1970 dimulailah penggunaan oksigen hiperbarik sebagai terapi tambahan pada penderita kaki diabetik setelah adanya laporan keberhasilan pengobatan ini yang ditunjukkan oleh beberapa data penelitian (Goldman, 2009).

Data penelitian prospektif dari Faglia *et al* melaporkan kejadian amputasi mayor (transtibial atau lebih proksimal) pada 70 orang penderita kaki diabetik yang diberi terapi oksigen hiperbarik adalah lebih rendah daripada kelompok yang mendapat terapi standar (Duzgun, A.P., *et al.*, 2008). Efektifitas oksigen hiperbarik pun semakin banyak dibuktikan melalui beberapa uji klinis pada penderita kaki diabetik dan dapat dilihat pada tabel berikut (Heyneman, C.A., *et al.*, 2016).

2.3.2. Prinsip Kerja Terapi Oksigen Hiperbarik

Terapi oksigen hiperbarik merupakan pemberian oksigen 100% secara intermiten dalam suatu ruangan bertekanan di atas 1 atmosfer absolut (ATA). *Atmosphere absolute* (ATA) adalah tekanan atmosfer di atas permukaan laut yang setara dengan 101,3 kiloPa. Pemberian oksigen hiperbarik dapat dilakukan dalam *monoplace chamber* maupun *multiplace chamber*. *Monoplace chamber* digunakan oleh satu orang pasien dan tekanan dalam ruangan ini mencapai 2 sampai 2,5 ATA dengan oksigen 100%. *Multiplace chamber* juga mempunyai tekanan yang sama tetapi dapat digunakan oleh beberapa orang pasien. Terapi oksigen hiperbarik biasanya diberikan selama 5 hari dalam seminggu, dengan minimal pemberian sebanyak 20 kali. Jumlah total pemberian terapi berkisar antara 20 sampai 60 kali (Carls, C., *et al.*, 2013). Prinsip oksigen hiperbarik adalah berdasarkan hukum Henry, yaitu jumlah gas yang dapat terlarut dalam cairan adalah sesuai dengan tekanan partial gas.

2.3.2.1. Efek Mekanik Terapi Oksigen Hiperbarik

Pasien yang diberikan terapi di dalam *chamber* mendapat paparan gas yang bertekanan 2 sampai 3 kali lebih tinggi dari tekanan atmosfer normal sehingga jumlah gas yang terlarut dalam plasma darah akan meningkat dari 0,32% menjadi 6,8% dari volume darah. Hiperbarik tidak berefek pada jumlah oksigen yang terikat dengan hemoglobin karena kadarnya sudah mencapai 97% pada ruangan dengan tekanan atmosfer yang sama dengan permukaan laut. Maka dari itu, pemberian

oksigen 100% selama terapi hiperbarik menimbulkan keadaan hipersaturasi yang mempermudah oksigen sampai ke jaringan. Pada keadaan hiperbarik difusi oksigen dari pembuluh darah ke jaringan juga meningkat.

Tekanan partial oksigen pada jaringan yang hipoksia setelah terapi hiperbarik dapat meningkat mencapai 200 mmHg, sedangkan pada kondisi normobarik hanya meningkat dari 10 menjadi 20 mmHg. Respon jaringan terhadap oksigen dapat diukur pada bagian distal dari ekstremitas bawah melalui *transcutaneous oxymetri* (TcPO₂). Nilai normal yang terbaca pada pengukuran adalah 30 mmHg (Heyneman *et al.*, 2016).

Tingginya tekanan oksigen dalam darah memudahkan difusinya ke jaringan. Pada tekanan gas 3 atmosfer (300 kPa), kelarutan oksigen dalam plasma darah dapat mencapai 60 ml/plasma sehingga dapat mencukupi suplai oksigen ke berbagai macam jaringan. Semakin tinggi tekanan gas yang diberikan maka kadar oksigen dalam arteri juga meningkat dan ditunjukkan pada tabel 2.4:

Tabel 2.4. Hubungan tekanan oksigen di arteri dan jumlah oksigen yang terlarut dalam darah

Oksigen % level	ATA	Tekanan oksigen arteri (mmHg)	Milliliter oksigen dalam plasma per dL darah
21	1	100	0,31
100	1	660	2,0
100	2	1400	4,3
100	3	2200	6,8

Dikutip dari: Thackham, J.A., McElwain, S., Long, R.J. 2007. The Use of Hyperbaric Oxygen Therapy to Treat Chronic Wounds: A review. *Wound Repair and Regeneration*, June, 2007.

2.3.2.2. Efek Biokimiawi Terapi Oksigen Hiperbarik

Keadaan hiperoksia yang diciptakan oleh gas bertekanan tinggi tersebut memberi keuntungan karena dapat meningkatkan angiogenesis dan pembentukan matrik kolagen yang sangat dibutuhkan dalam proses penyembuhan luka.

Tabel 2.5. Efek Biokimiawi terapi hiperbarik oksigen

Meningkatkan promosi angiogenesis
Membunuh bakteri anaerob
Menhambat pertumbuhan species bakteri tertentu seperti pseudomonas
Mencegah pembentukan toksin alfa clostridial
Mengembalikan fungsi neutrofil dalam membunuh bakteri pada jaringan yang hipoksia
Mengurangi adesi leukosit dengan menghambat produksi radikal bebas
Mengurangi edema
Mempromosikan proliferasi sel
Memodulasi sistem imun

Dikutip dari: Heyneman, C.A., Lawless, C-Liday., 2016. Using Hyperbaric Oxygen to Treat Diabetic Foot Ulcers: Safety and Effectiveness. *Critical Care Nurse*, vol 22, No.6, Dec, 2002.

Adapun Peningkatan kadar oksigen pada luka yang hipoksia disebut sebagai efek yang menguntungkan dari penggunaan terapi oksigen hiperbarik karena dapat mempercepat proses penyembuhan luka. Penggunaan TOH sebagai terapi tambahan pada luka yang kronis yang sulit sembuh dilaporkan dalam beberapa penelitian dari *The Centers for Medicare and Medicaid* (Wang, 2003). Penelitian tersebut di atas terdiri dari *randomized controlled trials*, *nonrandomized comparison studies*, dan *case series*, yang mana melakukan evaluasi pemberian TOH pada ulkus diabetik. TOH diberikan dengan tekanan 2-2,8 ATA selama 5 hari dalam seminggu dengan durasi lama setiap terapi adalah 45-90 menit. Dari hasil

penelitian tersebut diketahui bahwa TOH memberi efek yang bermakna terhadap menurunnya ukuran ulkus diabetik dibandingkan dengan perawatan konvensional saja. Meningkatnya kesembuhan luka berpengaruh terhadap menurunnya resiko amputasi kaki (Wang, 2003).

2.3.3. Indikasi dan Kontraindikasi Penggunaan Terapi Oksigen Hiperbarik

Berdasarkan *guideline* yang ditetapkan oleh *Centers for Medicare and Medicaid Service* penggunaan terapi hiperbarik diberikan pada ulkus diabetik Wagner derajat 3 atau lebih pada penderita diabetes tipe 2, yang gagal dengan terapi konvensional saja (Carls *et al*, 2013). *The American Diabetes Association* merekomendasikan penggunaan terapi hiperbarik pada luka di ekstremitas bawah yang mengancam (*limb or life-threatening*) dan tidak respon terhadap semua terapi, iskemia yang tidak dapat dikoreksi melalui pembedahan vaskuler (Heyneman *et al*, 2016).

Tabel 2.6. Indikasi TOH berdasarkan UHMS

1. Emboli gas atau udara	8. Kerusakan radiasi (nekrosis tulang dan jaringan lunak)
2. Insufisiensi arteri	9. Kehilangan pendengaran sensorineural mendadak idiopatik
a. Oklusi arteri retina sentral	10. Abses intrakranial
b. Peningkatan kesembuhan pada luka	11. Infeksi jaringan lunak nekrotisasi
3. Keracunan karbon monoksida	12. Osteomielitis refraktori
4. Mionekrosis klostridia (gas gangren)	13. Anemia berat
5. Graft dan flap	14. Luka bakar termal
6. <i>Crush injuries</i> dan sindrom kompartemen otot skeletal	
7. Gangguan dekompresi	

Dikutip dari: Weaver, L.K., editor. 2014. *Hyperbaric Oxygen Therapy Indications*. 13th Ed. USA: Undersea and Hyperbaric Medical Society

Kontraindikasi terapi oksigen hiperbarik terdiri dari kontraindikasi absolut dan relatif dijabarkan oleh Duzgun sebagai berikut:

1. Kontraindikasi absolut: pneumothorax, pasien yang mendapat terapi bleomycin, disulfiram, doxorubicin dan mafenide acetate
2. Kontraindikasi relatif: emfisema, demam, riwayat pneumothorax spontan, neuritis optika, infeksi saluran napas atas, kehamilan, hipoglikemia, kejang, pasien yang mendapat terapi kortikosteroid

2.3.4. Efek Samping Terapi Oksigen Hiperbarik

Pemberian terapi dengan tekanan yang tidak melebihi 300 kPa dan durasi terapi yang kurang dari 120 menit tidak menimbulkan efek yang berbahaya. Efek samping dari terapi ini biasanya ringan dan *reversible*. Miopia yang *reversible* merupakan efek samping yang paling sering dijumpai dan dapat berlangsung selama beberapa minggu atau bulan. Efek samping lainnya adalah keracunan oksigen, yang dapat dicegah dengan cara memberikan udara biasa di dalam *chamber* setiap 30 menit selama 5 menit (Leach *et al*, 1998). Pada penderita diabetes, terapi oksigen hiperbarik dapat menimbulkan kondisi hipoglikemia karena selama terapi kadar glukosa darah dapat turun di bawah 50 mg/dl (Carls *et al*, 2013).

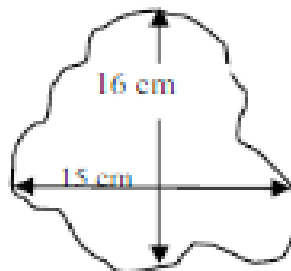
2.4. Metoda Pengukuran Luka

Penilaian luka dilakukan secara holistik yang meliputi faktor lokal pada luka itu sendiri dan faktor-faktor umum yang mempengaruhi kesembuhan luka tersebut. Penilaian luka dilakukan bersamaan dengan proses perawatan luka untuk

mengevaluasi kemajuan penyembuhan luka. Secara garis besar ada 4 parameter yang digunakan dalam pengukuran luka yaitu: panjang, lebar, kedalaman, dan diameter. Untuk mendapatkan ukuran luka yang akurat maka sebaiknya pengukuran luka dilakukan secara konsisten dari satu titik pada tepi luka ke tepi lainnya. Terdapat dua teknik pengukuran luka yang konvensional menurut Benbow, yaitu:

1. *Two dimensional assessment*

Adalah teknik mengukur permukaan luka dalam dimensi panjang dan lebar. Alat ukur yang digunakan adalah mistar atau penggaris. Dapat juga dipakai alat bantu seperti plastik transparan yang diletakkan di atas luka dengan mengikuti (*tracing*) tepi luka tersebut.



Gambar 2.7.

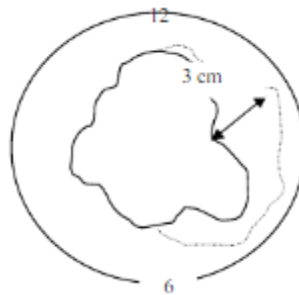
Teknik Pengukuran luka *Two Dimensional Assesment*

Dikutip dari: Benbow, 2016. *Best Practice in Wound Assesment*. Nursing Standard, Vol 30, N0 27, p40-47, March, 2016

2. *Three dimensional assessment*

Adalah teknik pengukuran luka yang dalam atau full thickness maupun fistel atau sinus, dalam dimensi panjang, lebar dan dalam. Panjang merupakan ukuran terjauh dari arah proksimal ke distal, sedangkan lebar adalah jarak terjauh dari sisi kanan ke kiri. Kedalaman luka merupakan jarak dari dasar atau *bed* luka

ke arah kulit atau permukaan luka. Luka yang berupa fistel dapat diukur dengan cara menginstilasi cairan kedalam fistel kemudian diaspirasi dan dihitung volumenya.



Gambar 2.8

Teknik Pengukuran luka *Three Dimensional Assesment*

Dikutip dari: Benbow, 2016. Best Practice in Wound Assesment. Nursing Standard, Vol 30, NO 27, p40-47, March, 2016

Keterbatasan teknik pengukuran luka *two dimensional assessment* adalah interpretasi subyektif dan pengukuran berbagai variasi bentuk disamakan dalam dimensi panjang kali lebar, yang mana penghitungan panjang kali lebar secara matematis hanya akurat pada ulkus yang berbentuk bujur sangkar atau segi empat, sehingga terdapat kelebihan perhitungan sebesar 40% dari perhitungan sebenarnya (Rogers, 2010).

Teknik pengukuran luka dengan teknologi yang lebih maju dapat menggunakan beberapa metode berikut:

1. Metode planimetri, memakai film transparan yang ditempelkan diatas ulkus, kemudian tepi ulkus dijiplak pada film dan film discan secara digital, jumlah kotak yang terisi dihitung secara manual, selanjutnya dikalkulasi melalui computer. Teknik ini hasilnya lebih akurat

dibanding dengan teknik standar memakai penggaris sederhana (Rogers, 2010)



Gambar 2.9
Teknik Planimetri

Dikutip dari: Rogers, L.C., Bevilacqua, N.J., Armstrong, D.G., Andros., 2010. Digital planimetry results in more accurate wound measurement: a comparison to standard ruler measurements. *J Diabetes Sci Technol* 1;4(4):799-802, Jul, 2010

2. Metode fotografi merupakan sebuah alternatif yang akurat untuk mengukur area luka. Dengan teknik ini luka tetap bersih dan tidak terkontaminasi, karena kontak dengan dasar luka dapat dihindarkan. Teknik pada metode ini adalah luka difoto, dimana pada gambar dari hasil foto tersebut terdapat bingkai pengukur untuk menghitung kalibrasi gambar, kemudian gambar di-upload ke komputer selanjutnya dibuka dengan *image J*. Tepi luar luka ditentukan secara digital kemudian dengan *software image J* luas area luka dapat dinilai.



Gambar 2.10
Digital Planimetry

Dikutip dari: Rogers, L.C., Bevilacqua, N.J., Armstrong, D.G., Andros., 2010.
Digital planimetry results in more accurate wound measurement:
a comparison to standard ruler measurements. *J Diabetes Sci Technol* 1;4(4):799-802, Jul, 2010

Berkurangnya ukuran ulkus, bisa dipakai untuk meramalkan penyembuhan ulkus. Ulkus yang mencapai pengurangan area sebesar $\geq 60\%$ pada minggu keempat, memiliki kemungkinan sembuh sebesar 77%. Besarnya perubahan area ulkus pada awal minggu pertama pengobatan dapat memperkirakan kemungkinan sembuh pada minggu ke 16, serta dapat mengetahui secara rasional untuk mengevaluasi kembali ulkus dan mengubah jenis terapi. (Bien, 2014).

