



# Terapi Oksigen Hiperbarik sebagai Terapi Adjuvan Kaki Diabetik

Hendry Irawan,<sup>1</sup> Kartika<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Residen Bedah Umum Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah,  
Denpasar, Bali, Indonesia

<sup>2</sup>Dokter Umum

## ABSTRAK

Kaki diabetik sebagai salah satu komplikasi diabetes melitus, memiliki angka morbiditas yang tinggi. Penelitian-penelitian klinis acak mengkonfirmasi bahwa terapi oksigen hiperbarik mampu meningkatkan kecepatan penyembuhan luka dan mengurangi keperluan amputasi pada pasien kaki diabetik.

**Kata kunci:** Kaki diabetik, terapi oksigen hiperbarik

## ABSTRACT

Diabetic foot, one of diabetic's complications, has a high morbidity rate. Randomized clinical studies confirm that hyperbaric oxygen therapy can hasten wound healing and decrease the need for amputations in patients with diabetic foot ulcers. **Hendry Irawan, Kartika. Hyperbaric Oxygen Therapy as Adjuvant Therapy of Diabetic Foot**

**Keywords:** Diabetic foot, hyperbaric oxygen therapy

## PENDAHULUAN

Kaki diabetik merupakan salah satu penyebab utama gangguan ekstremitas bawah pada 220 juta pasien diabetes melitus di seluruh dunia.<sup>1</sup> Kaki diabetik memiliki angka morbiditas 40-80%, mempunyai risiko infeksi tinggi, dan 14-20% pasiennya memerlukan amputasi.<sup>2-4</sup> Semua penderita diabetes melitus memiliki risiko kaki diabetik, tidak tergantung umur, jenis kelamin, gejala, ataupun kontrol gula darah yang adekuat.

Kaki diabetik memerlukan waktu penyembuhan lama dan penanganan multidisiplin yang komprehensif, mulai dari kontrol kadar gula darah, perawatan harian lokal luka, terapi antibiotik, dan pembedahan revaskularisasi, namun sampai saat ini belum ada yang memuaskan.<sup>1,5</sup> Hal ini mendorong pencarian metode yang merangsang percepatan penyembuhan luka, salah satunya dengan metode oksigen hiperbarik.<sup>5,6</sup>

Terapi oksigen hiperbarik adalah bernapas di lingkungan 100% oksigen dengan

tekanan lebih tinggi dari tekanan normal atmosfer permukaan laut dalam sebuah ruang hiperbarik.<sup>5</sup> Terapi ini membantu meningkatkan kadar oksigen jaringan agar terjadi penyembuhan luka, pembatasan edema, dan membunuh bakteri anaerobik, sehingga dapat digunakan untuk mengatasi kaki diabetik.<sup>1,5,7</sup>

## KAKI DIABETIK

Neuropati perifer merupakan faktor kunci terjadinya kaki diabetik. Kaki diabetik mempunyai karakteristik demielinisasi dan atrofi, dengan kombinasi gangguan sensorik, motorik, dan sistem autonom. Karakteristik kaki diabetik ditandai dengan adanya triad klasik, yaitu neuropati, iskemia, dan infeksi.<sup>8</sup> Gangguan metabolik meningkatkan risiko infeksi dan mengakibatkan penyembuhan luka yang buruk akibat penurunan respons sel, hilangnya aliran darah perifer, dan penurunan angiogenesis lokal.<sup>8,9</sup>

Pada umumnya gangguan ini dimulai dengan luka minor, sering disebabkan akibat sepatu

yang tidak pas, benda asing, pemotongan kuku kaki yang tidak baik, atau luka bakar akibat air panas. Ulkus dapat terjadi akibat adanya tekanan yang berulang, seperti pada kegiatan berjalan ataupun kegiatan aktivitas sehari-hari, umumnya diawali dengan kalus.<sup>5</sup>

Neuropati sensorik menyebabkan hilangnya persepsi nyeri dan tekanan, memperburuk luka yang sudah ada, dan eksaserbasi proses inflamasi.<sup>5</sup> Risiko kecelakaan minor meningkat, sehingga mudah terbentuk ulkus.<sup>8</sup> Defisit sistem autonom menyebabkan inhibisi produksi keringat normal serta minyak, menyebabkan kulit kering dan tidak elastis, sehingga terbentuk luka kronik. Neuropati motorik menyebabkan atrofi otot intrinsik dan fibrosis menyebabkan gangguan distribusi berat badan serta *gait*, dan meningkatkan risiko ulkus yang berhubungan dengan tekanan.<sup>3,5</sup>

Diabetes melitus juga dapat mengganggu proses penyembuhan luka kronis karena gangguan seluler dan inflamasi, gangguan



vaskuler, dan hipoksia jaringan. Hiperglikemia kronik dapat bersifat toksik pada makrofag dan fibroblas, dan akumulasi produk akhir proses glikosilasi tingkat lanjut dapat mengganggu fungsi sitokin, produksi *growth factor*, dan pembentukan matriks ekstraseluler.<sup>5</sup>

Saat ini ada beberapa klasifikasi derajat kaki diabetik, salah satunya adalah klasifikasi Wagner yang dipakai secara luas.<sup>2</sup> Klasifikasi Wagner menggambarkan derajat luas dan berat ulkus (Tabel 1).

Tabel 1. Klasifikasi Wagner<sup>2</sup>

Grade 0	Tidak ada ulkus
Grade I	Ulkus superfisial terlokalisir
Grade II	Ulkus lebih dalam, mengenai tendon, ligamen, otot, sendi, belum mengenai tulang, tanpa selulitis atau abses
Grade III	Ulkus lebih dalam, sudah mengenai tulang, sering komplikasi osteomielitis, abses, atau selulitis
Grade IV	Gangren jari kaki atau kaki bagian distal
Grade V	Gangren seluruh kaki

Prinsip tatalaksana kaki diabetik adalah penutupan luka. Komponen-komponen penting tatalaksana antara lain mengobati penyakit dasar, memastikan suplai darah

adekuat, perawatan luka lokal termasuk kontrol infeksi, dan mengurangi tekanan.<sup>9</sup> Hal-hal di atas telah lama diterapkan dalam manajemen kaki diabetik, namun sampai saat ini morbiditas akibat kaki diabetik masih tinggi, yaitu 40-80%, memiliki risiko infeksi yang tinggi, dan 14-20% pasiennya memerlukan tindakan amputasi.<sup>2-4</sup> Amputasi ekstremitas bawah dinilai sering mengakibatkan disabilitas dan kehilangan kemandirian, serta lebih menghabiskan biaya dibandingkan usaha penyelamatan.<sup>9</sup> Sekitar separuh pasien akan tetap mengalami kaki diabetik pada tungkai kontralateral dalam 18 bulan setelah amputasi.<sup>9</sup> Hal-hal ini menimbulkan banyak usaha mencari tatalaksana terbaik kaki diabetik, dengan harapan dapat menurunkan angka morbiditas akibat diabetes melitus.

TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK

Pasien akan terpapar dengan 100% oksigen dalam keadaan tekanan 2 sampai 3 kali *atmosphere absolute* (ATA), sehingga jaringan terinfeksi dan luka akan terpapar dengan oksigen berkonsentrasi tinggi. Terapi oksigen hiperbarik mempunyai 2 mekanisme utama, yaitu hiperoksigenasi dan penurunan ukuran

gelembung.<sup>6,10</sup> Hiperoksigenasi merupakan aplikasi hukum Henry dan hasil peningkatan oksigen terlarut plasma berupa tekanan parsial oksigen arterial. Penurunan ukuran gelembung merupakan aplikasi hukum Boyle bahwa volume gelembung akan turun sebanding dengan meningkatnya tekanan; prinsip ini digunakan pada tatalaksana gangguan dekompresi dan emboli gas arteri.<sup>6</sup>

Terapi oksigen hiperbarik dilakukan pada ruang hiperbarik yang dibedakan menjadi 2, yaitu ruang hiperbarik *monoplace* dan *multiplace* (Gambar).<sup>6,10,11</sup> Ruang *monoplace* digunakan untuk terapi satu pasien saja, sedangkan ruang *multiplace* dapat digunakan untuk beberapa pasien pada saat bersamaan. Di ruang *multiplace*, pasien menggunakan masker atau penutup kepala untuk memberikan oksigen ke pasien. Di ruang *monoplace*, pasien tidak perlu menggunakan masker atau penutup kepala karena oksigen langsung dialirkan ke ruangan.<sup>6,10</sup> Protokol paling umum pada tatalaksana kaki diabetes melitus adalah 100% oksigen bertekanan 2-3 atmosfer dalam ruangan hiperbarik selama 90 menit, 20 sampai 30 kali.<sup>1</sup>

EFIKASI TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK

Peranan oksigen pada penyembuhan luka telah lama dipelajari dan diterima.<sup>6,10</sup> Oksigen molekuler berperan sebagai nutrisi untuk replikasi fibroblas, mobilitas makrofag, pertumbuhan jaringan granulasi, neovaskularisasi, dan fungsi-fungsi penting lainnya dalam penyembuhan luka.<sup>5,6,10,12</sup> Pemberian oksigen dengan bertambahnya tekanan meningkatkan fagositosis dengan cara meningkatkan tegangan oksigen lokal, sehingga setingkat dengan fungsi normal fagositik.<sup>3</sup>

Peranan terapi oksigen hiperbarik sebagai tatalaksana kaki diabetik telah banyak diteliti (Tabel 2).

Terapi ini menunjukkan efek memperbaiki hipoksia jaringan, meningkatkan perfusi, mengurangi edema, menurunkan sitokin inflamasi, meningkatkan proliferasi fibroblas, produksi kolagen, dan angiogenesis.<sup>5,6,10,12,16</sup>

Keadaan hipoksia akan menstimulasi angiogenesis, tetapi pembentukan jaringan kapiler yang baik memerlukan konsentrasi oksigen yang cukup.<sup>6</sup> Terapi

Tabel 2. Penelitian-penelitian pengaruh terapi oksigen hiperbarik pada tatalaksana kaki diabetik

No.	Peneliti (tahun)	Metode Penelitian	Sampel	Hasil
1.	Faglia E, et al (1996) <sup>13</sup>	K o h o r t P r o s p e k t i f R a n d o m i s a s i	70 sampel kaki diabetik.	Terapi oksigen hiperbarik menurunkan tingkat amputasi mayor ( <i>relative risk</i> 0,26; p=0,016; 95% <i>Confidence Interval</i> 0,08-0,84) dengan risiko amputasi akibat iskemia berat, osteomielitis, atau keduanya. Peran protektif terapi oksigen hiperbarik terhadap amputasi mayor ( <i>odds ratio</i> 0,084; p=0,033; 95% <i>Confidence Interval</i> 0,008-0,821).
2.	Kessler L, et al (2003) <sup>1</sup>	K o h o r t P r o s p e k t i f R a n d o m i s a s i	28 sampel diabetes melitus dengan kaki diabetik Wagner grade I-III tanpa arteriopati.	Setelah terapi oksigen hiperbarik selama 90 menit, 2 kali sehari, 5 hari seminggu, selama 2 minggu pada 2,5 ATA, ulkus berkurang signifikan pada kelompok terapi oksigen hiperbarik (p=0,037).
3.	Tongson L, et al (2013) <sup>12</sup>	K o h o r t P r o s p e k t i f	41 sampel kaki diabetik Wagner grade III atau IV.	88% menunjukkan perbaikan, 12% harus menjalani amputasi. Pada sampel yang menunjukkan perbaikan, 86% sembuh sempurna, 14% sembuh sebagian.
4.	Medical Advisory Secretariat dari Ministry of Health and Long Term Care, Toronto (2005) <sup>14</sup>	Studi Cochrane	3 penelitian RCT (118 pasien diabetes melitus yang mendapat terapi oksigen hiperbarik).	Terapi oksigen hiperbarik membantu mencegah amputasi mayor ( <i>relative risk</i> 0,31; 95% <i>Confidence Interval</i> 0,13-0,71).
5.	Kranke P, et al (2015) <sup>15</sup>	Studi Cochrane	12 penelitian RCT membandingkan efek terapi oksigen hiperbarik pada penyembuhan luka kronis (577 partisipan) dan 10 penelitian (531 partisipan) melibatkan pasien kaki diabetik.	205 partisipan menunjukkan peningkatan laju penyembuhan ulkus ( <i>risk ratio</i> 2,35; 95% <i>Confidence Interval</i> 1,19-4,6; p=0,01).



oksigen hiperbarik akan meningkatkan gradien konsentrasi oksigen perifer dan sentral luka yang akan menstimulasi kuat angiogenesis dengan meningkatkan *growth factor*, terutama *vascular endothelial growth factor* (VEGF).<sup>6,10</sup> Melalui siklus Krebs akan terjadi peningkatan nikotinamid adenin dinukleotida hidrogen (NADH) yang memicu peningkatan fibroblas.<sup>10</sup> Fibroblas diperlukan untuk sintesis proteoglikan dan bersama VEGF akan meningkatkan sintesis kolagen untuk penyembuhan luka dan meningkatkan neovaskularisasi jaringan.<sup>6,10</sup>

Oksigen berperan penting untuk hidrosilasi lisin dan prolin selama sintesis dan maturasi kolagen dalam proses penyembuhan luka. Kolagen digunakan sebagai matriks dasar angiogenesis.<sup>6</sup> Kekurangan oksigen akan mengganggu sintesis kolagen.<sup>10</sup>

Selain itu, terapi oksigen hiperbarik meningkatkan derivat oksigen seperti *reactive oxygen species* (ROS) yang akan meningkatkan regulasi aktivitas enzim antioksidan jaringan sebagai mekanisme respons adaptif.<sup>17</sup> ROS dalam jaringan memiliki peran dalam respons fisiologis dan patofisiologis. Pada konsentrasi tinggi, ROS menyebabkan apoptosis, hipertensi, gagal jantung, aterosklerosis, dan diabetes.<sup>18</sup> Pada konsentrasi rendah, ROS berperan dalam *cellular messengers* yang meregulasi penyembuhan luka, seperti *growth factor*, proliferasi dan migrasi sel, angiogenesis, dan sintesis matriks ekstraseluler.<sup>5,17-19</sup> Pada studi *in vitro* regulasi angiogenesis terhadap ROS, terjadi peningkatan pembentukan tabung, migrasi, dan adhesi sel endotel pada konsentrasi rendah  $O_2^-$  yang diukur dengan 500  $\mu M$  *xanthine* dan 1 mU/ml *xanthine oxidase*, dan konsentrasi rendah  $H_2O_2$  yaitu 0,001-1  $\mu M$ . Konsentrasi tinggi  $O_2^-$  dan  $H_2O_2$  akan menghambat pembentukan tabung, migrasi, dan adhesi sel endotel (*xanthine oxidase*  $\geq 10$  mU/ml dan  $H_2O_2$  100  $\mu M$ ).<sup>19</sup>

Kondisi luka pada kaki diabetik sering disertai edema jaringan. Edema jaringan menyebabkan terjadinya hipoksia karena hipoperfusi jaringan.<sup>10</sup> Terapi oksigen hiperbarik menyebabkan kondisi jaringan hiperoksia, sehingga terjadi vasokonstriksi yang dapat mengurangi edema jaringan.<sup>6</sup>



(A)



(B)

Gambar. Ruang hiperbarik *monoplace* (A) dan *multiplace* (B)<sup>11</sup>

keadaan ini tidak menyebabkan hipoksia jaringan karena merupakan suatu kompensasi dari peningkatan oksigen plasma dan aliran darah mikrovaskuler.<sup>6,13</sup> Peningkatan dan perbaikan aliran darah mikrovaskuler tersebut akan meningkatkan densitas kapiler, sehingga daerah iskemia akan mengalami reperfusi.<sup>10,16</sup>

Terapi oksigen hiperbarik efektif membunuh bakteri anaerob melalui proses oksidasi protein dan lipid membran, merusak DNA, dan menghambat fungsi metabolik bakteri.<sup>6,10</sup> Penelitian *in vitro* ataupun penelitian pada hewan menunjukkan adanya peningkatan kemampuan mikrobisidal polimorfonukleosit dan makrofag saat tekanan oksigen jaringan yang terinfeksi tinggi atau kembali ke normal.<sup>20</sup> Produksi toksin dan pertumbuhan bakteri akan dihambat jika kadar oksigen jaringan tinggi.<sup>13,20</sup> Keadaan hiperbarik dengan tekanan parsial oksigen jaringan lebih dari 30 mmHg akan meningkatkan aktivitas makrofag.<sup>13</sup> Keadaan hiperoksia juga meningkatkan potensi antibiotik seperti fluorokuinolon, amfoterisin B, dan aminoglikosida yang menggunakan oksigen untuk transpor melewati membran sel.<sup>6</sup>

Terapi oksigen hiperbarik dapat digunakan sebagai terapi kaki diabetik bersamaan dengan terapi lain seperti debridemen luka, perawatan luka, mengurangi tekanan pada kaki, kontrol gula yang baik, asupan nutrisi, dan penggunaan antibiotik.<sup>6,10,16</sup>

Penelitian-penelitian tambahan diperlukan untuk mengevaluasi secara holistik kemampuan terapi oksigen hiperbarik pada luka kronis seperti luka diabetik dengan desain dan kekuatan penelitian yang mampu meminimalkan *bias*.<sup>15,16</sup>

#### SIMPULAN


Manfaat efek oksigen, baik seluler maupun biokimia, menambah pilihan tatalaksana kaki diabetik. Terapi oksigen hiperbarik mampu sebagai terapi adjuvan untuk mempercepat laju penyembuhan luka, menurunkan kebutuhan amputasi, dan meningkatkan jumlah luka sembuh sempurna. Penelitian RCT, *placebo-controlled*, dan percobaan klinis pada populasi lebih luas sangat diperlukan untuk makin memantapkan peranan terapi oksigen hiperbarik pada kaki diabetik.

#### DAFTAR PUSTAKA :

1. Kessler L, Bilbault P, Ortéga F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, et al. Hyperbaric oxygenation accelerate the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot



- ulcers: A prospective randomized study. *Diabetes Care*. 2003;26:2378-82.
2. Yasa KP. Debridemen dengan fasciotomi pada kaki diabetik menurunkan tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dan meningkatkan vascular endothelial growth factor (VEGF) plasma disertai perbaikan klinis [Disertasi]. Denpasar: Universitas Udayana; 2014.
  3. Chidiac C, Bru JP, Choutet P, et al. Clinical practice guidelines: Management of diabetic foot infections. *Medicine et maladies infectieuses*. 2007;37:14-25.
  4. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, et al. Diabetic foot disorders: A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg*. 2006;45:1-66.
  5. Flood MS. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers. *The Journal of Lancaster General Hospital* 2007;2:140-5.
  6. Bhutani S, Vishwanath G. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Indian J Plast Surg*. 2012;45:316-24.
  7. Huang ET, Mansouri J, Murad MH, Joseph WS, Strauss MB, Tettelbach W, et al. A clinical practice guideline for the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Undersea & Hyperbaric Medical Society*. 2015;42:205-47.
  8. Singh S, Pai DR, Yuhhui C. Diabetic foot ulcer - diagnosis and management. *Clinical Research on Foot & Ankle*. 2013;1:1-9.
  9. Chadwick P, Edmonds M, McCordle J, Armstrong D, Apelqvist J, Bptros M, et al. *International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers*. London: Wounds International; 2013.
  10. Wibowo A. Oksigen hiperbarik: Terapi percepatan penyembuhan luka. *Juke Unila*. 2015;5:124-8.
  11. Hipertech Ltd. *Modern hyperbaric solutions*. Turkey: Hipertech Ltd; 2010.
  12. Tongson L, Habawel DL, Evangelista R. Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment for diabetic foot ulcer. *Wounds International*. 2013;4:8-12.
  13. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. *Diabetes Care*. 1996;19:1338-43.
  14. Medical Advisory Secretariat. *Hyperbaric oxygen therapy for non-healing ulcers in diabetes mellitus: An evidence-based analysis*. Ontario Health Technology Assessment Series. 2005;5:1-28.
  15. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012;(4):CD004123. doi: 10.1002/14651858.CD004123.pub3.
  16. Lipsky BA, Berendt AR. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot wounds. *Diabetes Care* 2010;33:1143-5.
  17. Gürdöl F, Cimşit M, Oner-Iyidoğan Y, Körpınar S, Yalçinkaya S, Koçak H. Early and late effects of hyperbaric oxygen treatment on oxidative stress parameters in diabetic patients. *Physiological Research* 2008;57:41-7.
  18. Ushio-Fukai M. Redox signaling in angiogenesis: Role of NADP oxidase. *Cardiovascular Research* 2006;71:226-35.
  19. Huang SS, Zheng RL. Biphasic regulation of angiogenesis by reactive oxygen species. *Pharmazie*. 2006;61:223-9.
  20. Mathieu D. *Handbook on hyperbaric medicine*. Netherlands: Springer; 2006.



Serap ilmunya, Raih SKP-nya  
[www.kalbemed.com/CME.aspx](http://www.kalbemed.com/CME.aspx)

