



**EFEKTIVITAS OZON TERHADAP PERBAIKAN LUKA  
ULKUS DIABETES**

**Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis : Kajian Perubahan Ukuran Luka**

**Marissa Gondo Suwito**

**NIM: 22040718310011**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
BAGIAN/KSM DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO/  
RSUP DR. KARIADI  
SEMARANG**

**2022**

**EFEKTIVITAS OZON TERHADAP PERBAIKAN LUKA  
ULKUS DIABETES**

**Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis: Kajian Perubahan Ukuran Luka**

**Tesis**

**Untuk Memperoleh Gelar Dokter Spesialis**

**Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I**

**Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi**

**Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi**

**Semarang**

**Oleh**

**Marissa Gondo Suwito**

**NIM: 22040718310011**

# **EFEKTIVITAS OZON TERHADAP PERBAIKAN LUKA ULKUS DIABETES**

## **Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis: Kajian Perubahan Ukuran Luka**

Disusun oleh:

**Marissa Gondo Suwito**

**NIM. 22040718310011**

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji Karya Ilmiah  
Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang  
pada tanggal 15 Desember 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima.

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. Retno Indar Widayati, M.Si, Sp.KK(K),  
FINS DV, FAADV  
NIP. 19621017 199001 2 001

DR. Dr. Puguh Riyanto, Sp.KK(K),  
FINS DV, FAADV  
NIP. 19701216 200812 1 001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Dermatologi dan Venereologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr. Widyawati, Sp.KK, FINS DV  
NIP. 19841117 201012 2 006

## UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas berkat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat memperoleh kesempatan dan kemampuan untuk menyelesaikan karya ilmiah akhir ini dengan judul:

### **EFEKTIVITAS OZON TERHADAP PERBAIKAN LUKA ULKUS DIABETES**

#### **Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis: Kajian Perubahan Ukuran Luka**

sebagai salah satu syarat kelulusan bagi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini, penulis juga mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada Yang Terhormat:

1. **Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**, atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan pendidikan spesialis di Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
2. **Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang**, atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan pendidikan spesialis di Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

3. **Ketua Bagian Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Dr. Buwono Puruhito, SpKK, FINSDV**, yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
4. **Ketua KSM Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang, Dr. Holy Ametati, SpKK, FINSDV, FAADV**, yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
5. **Ketua Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Dr. Widyawati, SpKK, FINSDV**, yang telah memberikan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan karya ilmiah akhir ini, serta memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
6. **Dr. Retno Indar Widayati, M.Si, SpKK(K), FINSDV, FAADV**, sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan petunjuk, arahan, masukan dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
7. **DR. Dr. Puguh Riyanto, SpKK(K), FINSDV, FAADV**, sebagai pembimbing kedua yang telah memberikan petunjuk, arahan, masukan dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
8. **Dr. Asih Budiastuti, SpKK(K), FINSDV, FAADV**, sebagai penguji pertama yang telah memberikan petunjuk, arahan, masukan dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya

ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.

9. **Dr. Diah Adriani Malik, SpKK(K), FINS DV, FAADV**, sebagai penguji kedua yang telah memberikan petunjuk, arahan, masukan dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
10. **Dr. Muslimin, SpKK(K), FINS DV, FAADV**, sebagai penguji ketiga yang telah memberikan petunjuk, arahan, masukan dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
11. **DR. Dr. Suhartono, M.Kes**, sebagai konsultan statistik dan metodologi penelitian yang telah membantudan memberikan bimbingan serta petunjuk dalam penyusunan usulan penelitian dan pengolahan data karya ilmiah akhir ini.
12. **Staf pengajar Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr Kariadi Semarang, Dr. S. Buditjahjono, SpKK(K) (alm), Prof. Dr. Kabulrachman, SpKK(K), Dr. Sugastiasri Sumaryo, SpKK(K), Dr. Paulus Yogyartono, SpKK(K) (alm), Dr. E. S. Indrayanti, SpKK(K), Dr. Soejoto, SpKK(K), PAK, Dr. Subakir, SpMK(K), SpKK(K), Prof. DR. Dr. Prasetyowati Subchan, SpKK(K), Dr. Irma Binarso, SpKK(K), MARS, Dr. T. M. Sri Redjeki S, SpKK(K), MSi.Med, Dr. R. Sri Djoko Susanto, SpKK(K), Dr. Lewie Suryaatmadja, SpKK(K), Dr. Meilien Himbawani, SpKK(K), MSi.Med, Dr. Dhiana Ernawati, SpKK(K), Dr. Widyastuti,**

**SpKK, Dr. Y. F. Rahmat Sugianto, SpKK, Dr. Novi Kusumaningrum, SpKK, PhD, DR. Dr. Renni Yuniati, SpKK, Dr. Radityastuti, SpKK, Dr. Galih Sari Damayanti, SpKK, DR. Dr. Liza Afriliana, SpKK, dan Dr. Aria Hendra Kusuma, SpKK,** yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.

13. **Orang tua tercinta, Papi Djuanda Gondo Suwito, Mami Thung Ay Phin, Papa Bambang Susanto Nugroho, dan Mama Mariati** yang senantiasa mendoakan, mengarahkan, memberikan semangat, dorongan dan nasihat yang berharga hingga penulis dapat mencapai tahap kehidupan seperti saat sekarang.
14. **Suami tercinta, Nicholas Anggada Perkasa Kasih Susanto,** yang senantiasa mendoakan dan memberikan dukungan yang menjadi sumber semangat penulis dalam menyelesaikan pendidikan dokter spesialis.
15. **Saudara-saudara tercinta, Andy Gondo Suwito dan Benny Gondo Suwito,** yang telah memberikan kasih sayang, doa, semangat dan dukungan selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
16. **Sahabat-sahabat penulis, Stephanie Nathania, Ratih Anindita Rahajeng Ripyono, Zuldani Karami, M. Aidil Meika Jasmi, Elva Kadarhadi, Diah Shinta, Lintang Desi, Rika Harditawati, Novy Oktaviana, Cynthia Oktarisza, Fitria Sartika, Ahmad Suheyri Nasution, Syamsul Arifin, Syafria Zidni, Lydia Kurniasari, dan Eunice Gunawan** yang telah menjadi keluarga, teman diskusi dan teman dalam suka duka menyelesaikan setiap tugas, ujian, karya ilmiah akhir sehingga perjalanan pendidikan dokter spesialis ini penuh hal yang menyenangkan dan indah untuk dikenang.

17. **Seluruh teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang**, yang telah memberikan dukungan, motivasi dan kerja sama selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
18. **Mbak Yanti, Mbak Ida, Mbak Umi, dan Mbak Nana** atas semua bantuan, kerja sama dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
19. **Bu Endang Poncowati, Bu Siti Jumronah, Pak Wuryanto, Pak Sriyono**, perawat dan petugas administrasi Klinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah membantu dan bekerja sama selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
20. **Penulis artikel yang diikutsertakan dalam penelitian ini**, yang telah memberikan kontribusi dalam memberikan data dan bahan penelitian.
21. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, atas segala bantuan, dukungan dan kerja sama selama penulis menempuh pendidikan spesialis.

Semoga Tuhan YME senantiasa melimpahkan berkat dan rahmat-Nya atas keikhlasan dan budi baik semua pihak yang telah membantu dan mendukung penulis dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi.

Semoga karya ilmiah ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan serta bagi pelayanan kesehatan dalam bidang dermatologi dan venereologi. Segala kritik dan saran yang membangun akan senantiasa penulis terima dengan hati dan tangan terbuka.

Semarang, Desember 2022

Marissa Gondo Suwito



## ABSTRAK

### EFEKTIVITAS OZON TERHADAP PERBAIKAN LUKA ULKUS DIABETES

#### Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis : Kajian Perubahan Ukuran Luka

Marissa Gondo Suwito, Retno Indar Widayati, Puguh Riyanto

Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/  
RSUP Dr. Kariadi Semarang

---

**Latar Belakang:** Ulkus diabetes adalah suatu gangguan dermatologis khas yang merupakan komplikasi utama dan sering ditemukan pada pasien dengan penyakit diabetes melitus (DM). Kondisi hiperglikemia kronis menyebabkan gangguan mikrovaskular yang menyebabkan neuropati perifer pada fungsi sensorik, motorik dan otonom. Hingga saat ini terapi penyembuhan ulkus diabetes belum memberikan reduksi area ulkus yang memuaskan sehingga beberapa terapi adjuvan telah banyak dicoba, seperti terapi ozon, hydrosurgery, bioproduk aseluler, *human growth factors*, dan terapi oksigen, serta terapi berbasis energi listrik atau sinar. Terapi ozon mengacu pada penggunaan gas ozon untuk mengobati penyakit atau luka, khususnya ulkus DM. Gas ini meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap glukosa, meningkatkan metabolisme oksigen, meningkatkan prekondisi oksidatif, dan merangsang sistem antioksidan endogen, yang semuanya pada akhirnya dapat mencegah terjadinya neuropati sel dan juga meningkatkan perfusi jaringan dan oksigenasi. Selain itu, ozon juga memiliki efek antiinflamasi dan antibakteri. Terapi ozon untuk ulkus diabetes dapat diberikan baik secara sistemik dan topikal. Target akhir dari luka ulkus diabetes adalah penyembuhan luka secara lengkap. Ulkus dikatakan sembuh total apabila terlihat parameter kulit yang sudah intak sempurna. Parameter ulkus yang akan dinilai yaitu luas permukaan ulkus yang dilakukan pada awal dan akhir penelitian.

**Tujuan:** Membuktikan efektivitas terapi ozon terhadap perbaikan luka ulkus diabetes

**Metode:** Jenis penelitian ini adalah observasional analitik, tinjauan sistematis, dan meta-analisis. Pencarian data dilakukan secara *online* di *Pubmed-MEDLINE*, *Scopus*, *ProQuest*, *Cochrane library*, *ClinicalTrials.gov*, *Google Scholar*, serta *hand searching* dari perpustakaan di Indonesia didapatkan 5 artikel yang disertakan dalam analisa kualitatif (tinjauan sistematis) (n=449), 3 artikel diantaranya diikutsertakan dalam analisa kuantitatif (meta-analisis) (n=211).

**Hasil:** Meta-analisis perbaikan luka ulkus diabetes menunjukkan SMD gabungan -1,740 (95% CI: -2,100 sampai -1,380 (p=0,00), menunjukkan bahwa perubahan luas ulkus diabetes secara keseluruhan pada kelompok pasien yang mendapatkan terapi ozon lebih besar dibanding kelompok kontrol (p<0.05).

**Kesimpulan:** Meta-analisis menunjukkan terapi ozon efektif dalam meningkatkan penyembuhan ulkus diabetes secara signifikan.

**Kata kunci:** terapi ozon, ulkus kaki diabetik, perbaikan luka ulkus diabetes

## ABSTRACT

### THE EFFECTIVENESS OF OZONE ON DIABETIC ULCER REPAIR

#### A Systematic Review and Meta-Analysis : Study of Changes in Wound Size

Marissa Gondo Suwito, Retno Indar Widayati, Puguh Riyanto

Dermatovenereology Department, Faculty of Medicine, Diponegoro University/

Dr. Kariadi General Hospital Medical Centre Semarang

---

**Background:** Diabetic foot ulcer (DFU) is a typical dermatological disorder which is a major complication and is often found in patients with diabetes mellitus (DM). Chronic hyperglycemia conditions cause microvascular disorders that cause peripheral neuropathy in sensory, motor and autonomic functions. Until now, diabetic ulcer healing therapy has not provided satisfactory reduction of the ulcer area, so several adjuvant therapies have been tried, such as ozone therapy, hydrosurgery, acellular bioproducts, human growth factors, and oxygen therapy, as well as electrical or light-based therapies. Ozone therapy refers to the use of ozone gas to treat disease or injury, particularly diabetic ulcers. This gas increases the permeability of cell membranes to glucose, increases oxygen metabolism, improves oxidative preconditioning, and stimulates endogenous antioxidant systems, all of which can ultimately prevent the occurrence of cellular neuropathies and also increases tissue perfusion and oxygenation. In addition, ozone also has anti-inflammatory and antibacterial effects. Ozone therapy for diabetic ulcers can be administered either systemically or topically. The ultimate goal of diabetic ulcers is complete wound healing. An ulcer is said to be completely healed when the skin parameters are seen to be intact. The ulcer parameter to be assessed was the ulcer surface area which was performed at the beginning and end of the study.

**Objective:** Proving the effectiveness of ozone therapy on diabetic ulcers repair.

**Method:** This study was an analytic observational study, with systematic review and meta-analysis. Data searching was conducted online at Pubmed-MEDLINE, Scopus, ProQuest, Cochrane library, ClinicalTrials.gov, Google Scholar, as well as hand searching from libraries in Indonesia. Five most relevant articles included in the qualitative (systematic review) (n=449) and three of those five articles included in the quantitative analysis (meta-analysis) (n=211).

**Results:** The overall SMD in diabetic ulcer repair was -1,740 (95% CI: -2,100 to -1,380 (p=0,00)), showed that the overall change in diabetic ulcer area in the group of patients who received ozone therapy was greater than in the control group (p<0.05).

**Conclusion:** This meta-analysis showed ozone therapy to be effective in significantly improving diabetic ulcer healing.

**Keywords:** ozone therapy, diabetic foot ulcers, diabetic ulcers repair

## RINGKASAN

Ulkus diabetes didefinisikan sebagai luka yang dapat menyebabkan kerusakan hingga mencapai jaringan dalam (*full-thickness*) dan terjadi pada bagian distal dari pergelangan kaki, disertai dengan adanya kelainan neurologis pada pasien diabetes. Kejadian ulkus pada daerah ekstremitas bawah dan pergelangan kaki, luka, infeksi, dan amputasi telah mengalami peningkatan secara dramatis dengan meningkatnya prevalensi diabetes di masyarakat kita. Diperkirakan ada sekitar 1% hingga 4% pasien dengan diabetes mengalami ulkus diabetes yang merupakan kasus baru setiap tahunnya.

Neuropati dan makroangiopati adalah dua mekanisme penyebab utama terjadinya ulkus DM. Sementara itu, adanya jejas fisik pada kaki sering kali merupakan faktor kejadian yang memicu terbentuknya lesi akut. Patogenesis yang menyebabkan terjadinya ulkus diabetes umumnya tidak hanya terkait penyakit pembuluh darah perifer saja. Apabila terjadi bersamaan dengan neuropati dan kombinasi faktor risiko dengan trauma ringan yang terjadi pada kaki akan sangat mudah menyebabkan ulserasi. Perjalanan penyakit ulkus kaki ini sering kali dimulai dengan adanya cedera ringan pada kaki yang kemudian menjadi terinfeksi.

Diagnosis ulkus kaki diabetik didasarkan pada temuan klinis, yaitu adanya kemerahan, hangat, indurasi, nyeri, nyeri tekan, dan hilangnya fungsi. Ulkus paling sering terjadi di area yang menahan beban lebih besar seperti metatarsal sisi plantar, tumit, ujung jari kaki dan area menonjol lainnya. Beberapa sistem klasifikasi ulkus diabetes telah dipublikasikan dan digunakan secara internasional, antara lain klasifikasi Wagner, klasifikasi Texas, klasifikasi Mike Edmonds dan klasifikasi PEDIS. Wagner, salah satu yang paling populer, mengklasifikasikan lesi dalam enam derajat keparahan, yaitu mulai dari tingkat 0 hingga 5. Tingkat 1 sampai 3 pada dasarnya adalah menyatakan kondisi ulkus neuropatik dengan tingkat keparahan yang semakin meningkat sesuai dengan kedalaman ulkus dan kondisi infeksi, sedangkan ulkus tingkat 4 dan 5 menunjukkan keterlibatan lesi vaskular pada ulkus. Sementara itu, klasifikasi PEDIS didasarkan pada lima parameter (Perfusi, Ekstensi, Dalam, Infeksi dan Sensitivitas).

Komplikasi yang dapat terjadi setelah terbentuknya ulkus DM dapat bervariasi dalam beberapa jenis spektrum progresi derajat kerusakannya. Komplikasi yang dapat terjadi adalah

seperti gangren pedis, osteomielitis, deformitas permanen, dan lebih jauh lagi dapat menyebabkan sepsis. Ulkus DM yang tidak tertangani sering kali menyebabkan infeksi dan kerusakan hingga membentuk gangren dan menyebabkan amputasi.

Target akhir dari luka ulkus diabetes adalah penyembuhan luka secara lengkap. Ulkus dikatakan sembuh total apabila terlihat parameter kulit yang sudah intak sempurna, artinya epitelisasi telah terjadi secara sempurna tanpa adanya drainase dari daerah yang sebelumnya mengalami ulkus. Luka umumnya dinilai berdasarkan luas area luka, hal ini dapat diukur dengan berbagai alat ukur dalam satuan centimeter atau inchi.

Pengobatan ulkus kaki diabetik hendaknya dilakukan secara sistematis untuk mendapatkan hasil yang optimal. Langkah yang paling penting adalah mengidentifikasi apakah adanya bukti infeksi yang masih berlangsung seperti demam, lesi yang purulen, nyeri, perabaan yang hangat dan eritema dari ulkus.

Manajemen tatalaksana yang selanjutnya adalah mengobati penyakit vaskular perifer yang menjadi dasar patofisiologi ulkus pada pasien DM. Kondisi penyakit arteri perifer menyebabkan suplai darah menjadi tidak memadai dan terjadi pembatasan suplai oksigen dan pengiriman antibiotik ke ulkus. Oleh karena itu, tatalaksana harus mengupayakan terjadinya revaskularisasi sehingga meningkatkan suplai oksigen dan juga antibiotik, dan ada peluang yang lebih baik untuk penyembuhan ulkus. Setelah itu dilakukan, maka langkah selanjutnya adalah melakukan debridemen lokal atau pengangkatan kalus. Hingga saat ini terapi penyembuhan ulkus diabetes lainnya telah banyak digunakan, seperti terapi ozon, dressing, sukralfat topikal, kolagen, *platelet rich plasma*, *stem cell*, *vacuum assisted closure*, *hyperbaric oxygen therapy*, *low level light therapy*, dan *skin graft*.

Ozon adalah gas yang terdiri dari 3 atom oksigen dengan struktur siklik, pada awalnya ditemukan sebagai oksidan dan desinfektan pada tahun 1834 yang pertama diketahui kali memberikan efektivitas medis untuk gangren. Sementara itu, ozon medis adalah campuran ozon-oksigen yang terdiri dari O<sub>2</sub> paling murni dan O<sub>3</sub> paling murni. Ozon medis ini dihasilkan dari oksigen medis (sesuai dengan undang-undang farmasi) menggunakan generator ozon medis dalam kisaran konsentrasi antara 1 dan 100 mg/l.

Telah banyak penelitian yang melaporkan bahwa ozon telah digunakan untuk pengobatan luka kulit, termasuk pioderma, dengan peningkatan hasil penyembuhan yang memuaskan. Terdapat beberapa teknik dan sediaan terapi ozon yang digunakan secara medis baik secara sistemik atau lokal. Aplikasi terapi ozon sistemik dilakukan dengan metode autohemoterapi dan insuflasi ozon-oksigen rektal. Terapi ozon juga sering diterapkan secara lokal dalam bentuk campuran gas oksigen-ozon secara eksternal pada kulit atau luka. Ozon krim diindikasikan untuk pengobatan jangka panjang cedera, luka bakar dan infeksi lokal seperti mikosis kulit dan kuku, serta terapi lanjutan ulkus kruris dan dekubitus. Sementara itu, terapi ozon imersi yang diberikan dengan cara *bagging* diindikasikan pada lesi kulit, luka bakar, luka superinfeksi, kaki diabetes, dan erisipelas.

Ozon telah digunakan sebagai agen terapeutik dan memberikan efek menguntungkan. Namun, hingga sejauh ini hanya beberapa mekanisme biokimia dan farmakodinamik yang telah dijelaskan. Administrasi ozon terkontrol dapat menginduksi prakondisi oksidatif atau adaptasi terhadap stres oksidatif dan mencegah kerusakan yang disebabkan oleh ROS. Pemberian ozon dapat berperan dalam melindungi sistem antioksidan dan mempertahankan faktor kerusakan sel endotel lainnya pada kondisi fisiologis.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional meta-analitik, tinjauan sistematis dan meta-analisis. Penelitian diawali dengan mencari artikel yang sesuai pada *database* elektronik, yaitu *Pubmed-MEDLINE*, *Scopus*, *EBSCO*, *Cambridge Core*, *ProQuest*, *Springer Link*, *Cochrane library*, dan *ClinicalTrials.gov*. Sumber lainnya adalah daftar *reference lists*, *conference proceedings*, *researchers in field* dan jurnal dari hasil *hand searching*. Pencarian sumber informasi dilakukan sampai dengan analisis data.

Istilah *Medical Subject Headings* (MeSH) berikut digunakan untuk membuat dua subkelompok kutipan (1) *ozon therapy* dan (2) *diabetic foot ulcer*. Dua subkelompok digabungkan menggunakan istilah Boolean 'OR' serta 'AND' untuk menggabungkan kedua subkelompok untuk mendapatkan subkumpulan kutipan yang relevan dengan pertanyaan penelitian. Pencarian literatur dilakukan dengan mengacu kepada diagram alur PRISMA 2009. Sebanyak tiga orang peneliti melakukan pencarian literatur secara independen, dan daftar referensi semua artikel primer dan

tinjauan pustaka terkini diperiksa untuk mengidentifikasi artikel yang tidak ditemukan. Setiap ketidaksepakatan dalam memilih paper dan ekstraksi data diselesaikan dengan konsensus.

Dengan menggunakan formulir isian yang telah disiapkan, data diekstraksi secara independen oleh tiga peneliti. Data yang dicatat adalah data karakteristik serta data perlakuan pemberian terapi ozon dan tanpa pemberian terapi ozon, dengan terapi standar ulkus DM

Penilaian kualitas studi dilakukan dengan menggunakan *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials dan sistem Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE)*. Penilaian tinjauan sistematik dan meta-analisis perbedaan weighted mean mean antara kelompok perlakuan dan kontrol akan dianalisis dengan menggunakan *Comprehensive Meta Analysis Version 3.0*.

Pencarian dari *database* dan sumber lainnya ditemukan 5 artikel yang sesuai, yaitu:

1. Martínez-Sánchez dkk, 2005 melakukan penelitian pada 100 pasien dan menemukan bahwa perbaikan area lesi ulkus DM dengan waktu secara signifikan lebih besar pada kelompok ozon dibandingkan pada kelompok antibiotik. Selain itu, penelitian ini menemukan bahwa pasien yang diobati dengan ozon mencapai pemulihan total dalam waktu yang lebih cepat daripada pasien yang diobati dengan antibiotik standar. Studi ini menyimpulkan bahwa pengobatan ozon medis dapat menjadi terapi alternatif dalam pengobatan diabetes dan komplikasinya.
2. Wainstein dkk, 2011 melakukan penelitian pada 61 pria dan wanita dewasa (18 tahun ke atas) dengan diabetes tipe 1 dan tipe 2 dan klasifikasi Wagner stadium 2 atau 3 atau ulkus diabetes stadium 4 paska-debridement. Hasil penelitian ini melaporkan bahwa perbaikan area ulkus yang meningkat relatif tidak signifikan pada kelompok ozon dibandingkan dengan kelompok plasebo. Studi ini menyimpulkan bahwa pengobatan ozon dan pengobatan konvensional lebih unggul daripada pengobatan konvensional saja dalam mempromosikan penyembuhan lengkap ulkus diabetes.
3. Zhang dkk, 2014 melakukan penelitian pada total 50 pasien dan menemukan bahwa pada kelompok ozon terdapat pengurangan ukuran luka secara signifikan lebih besar dari pada kelompok kontrol. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa efektivitas pengobatan ozon untuk

perbaikan ulkus diabetes diduga karena peningkatan faktor pertumbuhan endogen pada luka lokal, yang belum pernah dilaporkan sebelumnya.

4. Hu dkk, 2019 melakukan sebuah studi uji teracak terkontrol terhadap 136 pasien dan menemukan bahwa durasi terapi pada kelompok kombinasi (VAC dan *ozone water flushing*) secara signifikan lebih pendek daripada kelompok yang mendapatkan VAC saja. Sementara itu, pengurangan luas permukaan luka secara signifikan lebih besar setelah 1 minggu, 2 minggu, dan 3 minggu pengobatan pada kelompok kombinasi, namun tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan setelah pengobatan 1 bulan antara 2 kelompok. Semua hasil ini menunjukkan perlakuan pembilasan air O<sub>3</sub> dapat memfasilitasi pemulihan DFU.
5. Xinyuan dkk, 2021 melakukan penelitian pada 100 pasien dan menemukan bahwa pada akhir minggu ke-3 periode pengamatan, indeks penyembuhan ulkus pada kelompok eksperimen yang mendapatkann ozon (pengurangan luas luka, skor VAS, dan derajat penurunan indeks inflamasi) lebih baik daripada kelompok kontrol. Luas daerah ulkus sebelum dan setelah tindakan pada kelompok eksperimen ditemukan berebda signifikan, sedangkan pada kelompok kontrol tidak didapatkan perbedaan signifikan.

Penilaian kuantitatif yang dilakukan dari penelitian Wainstein dkk, 2011; Zhang dkk, 2014; dan Xinyuan dkk, 2021. Meta-analisis yang menilai perbaikan luka ulkus diabetes menunjukkan SMD gabungan -1,740 (95% CI: -2,100 sampai -1,380 (p=0,00)), menunjukkan bahwa perubahan luas ulkus diabetes secara keseluruhan pada kelompok pasien yang mendapatkan terapi ozon lebih besar dibanding kelompok kontrol (p<0.05). Hasil analisis kualitatif menunjukkan bahwa terapi ozon lebih bermakna dibandingkan terapi standar dan plasebo dalam meningkatkan perbaikan luka ulkus diabetes.

Kesimpulan dari penelitian ini bahwa terdapat penurunan luas ulkus yang lebih besar setelah diberikan terapi ozon dibandingkan dengan kelompok plasebo. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa terapi ozon efektif dalam meningkatkan penyembuhan ulkus pada pasien dengan ulkus diabetes. Perlu lebih banyak studi uji klinis acak yang melakukan uji klinis tearpi ozon terhadap ulkus diabetes. Penelitian terutama hendaknya mencakup jumlah sampel dalam jumlah yang lebih banyak dan membandingkan berbagai jenis metode aplikasi ozon. Kualitas studi

juga hendaknya ditingkatkan dengan meningkatkan kualitas metode penelitian dan melaporkan secara lengkap data penelitian sehingga dapat dianalisis pada meta-analisis selanjutnya.



## SUMMARY

Diabetic foot ulcers (DFU) are defined as a full-thickness wound and occur in the distal part of the ankle, accompanied by neurological abnormalities in diabetic patients. The incidence of lower extremity and ankle ulcers, wounds, infections, and amputations has increased dramatically with the increasing prevalence of diabetes in our society. It is estimated that around 1% to 4% of patients with diabetes have diabetic ulcers which are new cases every year.

Neuropathy and macroangiopathy are the two main causative mechanisms of diabetic ulcers. Meanwhile, the presence of physical injury to the feet is often a factor that triggers the formation of acute lesions. The pathogenesis that causes diabetic ulcers is generally not only related to peripheral vascular disease. If it occurs together with neuropathy and a combination of risk factors with mild trauma that occurs to the foot, it will very easily cause ulceration. The course of leg ulcer disease often begins with a minor injury to the leg which then becomes infected.

Diagnosis of diabetic foot ulcers is based on clinical findings, namely the presence of redness, warmth, induration, pain, tenderness, and loss of function. Ulcers most commonly occur in weight bearing areas such as the plantar side metatarsals, heels, toes and other prominent areas. Several classification systems for diabetic ulcers have been published and used internationally, including the Wagner classification, the Texas classification, the Mike Edmonds classification and the PEDIS classification. Wagner, one of the most popular, classifies lesions in six degrees of severity, namely from level 0 to 5. Levels 1 to 3 basically state the condition of a neuropathic ulcer with increasing severity according to the depth of the ulcer and the condition of infection, while ulcers grades 4 and 5 show vascular involvement of the ulcer. Meanwhile, the PEDIS classification is based on five parameters (Perfusion, Extension, Deep, Infection and Sensitivity).

Complications that can occur after the formation of diabetic ulcers may vary in several types of the damage spectrum. Complications that can occur are such as gangrene pedis, osteomyelitis, permanent deformity, and even further can cause sepsis. DM ulcers that are not treated often cause infection and damage to form gangrene and cause amputation.

The ultimate goal of diabetic ulcers is a complete wound healing. An ulcer is said to be completely healed when the skin is intact, meaning that epithelialization has occurred completely

without any drainage from the area that previously had an ulcer. Wounds are generally assessed based on the area of the wound, this can be measured with various measuring instruments in centimeters or inches.

Treatment of diabetic foot ulcers should be carried out systematically to obtain optimal results. The most important step is to identify whether there is evidence of ongoing infection such as fever, purulent lesions, pain, warmth and erythema of the ulcer.

The next treatment management is to treat peripheral vascular disease which is the basis of ulcer pathophysiology in DM patients. The condition of peripheral arterial disease causes the blood supply to be inadequate and there is a restriction of oxygen supply and delivery of antibiotics to the ulcer. Therefore, treatment should aim at revascularization thereby increasing oxygen supply as well as antibiotics, and there is a better chance of ulcer healing. After that is done, the next step is to do local debridement or callus removal. Until now, other diabetic ulcer healing therapies have been widely used, such as ozone therapy, dressings, topical sucralfate, collagen, platelet rich plasma, stem cells, vacuum assisted closure, hyperbaric oxygen therapy, low level light therapy, and skin grafts.

Ozone is a gas consisting of 3 oxygen atoms with a cyclic structure, originally discovered as an oxidant and disinfectant in 1834 that was first recognized to provide medical effectiveness for gangrene. Meanwhile, medical ozone is an ozone-oxygen mixture consisting of the purest O<sub>2</sub> and the purest O<sub>3</sub>. This medical ozone is generated from medical oxygen (according to pharmaceutical legislation) using a medical ozone generator in a concentration range between 1 and 100 mg/l.

Many studies have reported that ozone has been used for the treatment of skin wounds, including pyoderma, with a satisfactory increase in healing results. There are several techniques and preparations for ozone therapy that are used medically either systemically or locally. The application of systemic ozone therapy is carried out by autohemotherapy and rectal ozone-oxygen insufflation. Ozone therapy is also often applied locally in the form of an oxygen-ozone gas mixture externally to the skin or wounds. Ozone cream is indicated for the long-term treatment of injuries, burns and local infections such as skin and nail mycoses, as well as follow-up therapy of cruris and

decubitus ulcers. Meanwhile, ozone immersion therapy administered by bagging is indicated for skin lesions, burns, superinfected wounds, diabetic feet, and erysipelas.

Ozone has been used as a therapeutic agent and provides beneficial effects. However, so far only a few biochemical and pharmacodynamic mechanisms have been described. Controlled ozone administration can induce oxidative preconditions or adaptation to oxidative stress and prevent damage caused by ROS. Giving ozone can play a role in protecting the antioxidant system and maintaining other endothelial cell damage factors in physiological conditions.

This study is a meta-analytic observational study, a systematic review and meta-analysis. The research began by searching for appropriate articles in electronic databases, namely Pubmed-MEDLINE, Scopus, EBSCO, Cambridge Core, ProQuest, Springer Link, Cochrane library, and ClinicalTrials.gov. Other sources are reference lists, conference proceedings, researchers in the field and journals from the results of hand searching. The search for sources of information was carried out up to data analysis.

The following Medical Subject Headings (MeSH) terms are used to create two citation subgroups (1) ozone therapy and (2) diabetic foot ulcer. The two subgroups were combined using the Boolean terms 'OR' and 'AND' to combine the two subgroups to get a subset of citations relevant to the research question. A literature search was carried out with reference to the 2009 PRISMA flowchart. Three researchers conducted an independent literature search, and the reference lists of all primary articles and the most recent literature review were checked to identify articles that were not found. Any disagreements in selecting papers and data extraction were resolved by consensus.

By using a pre-prepared form, data were extracted independently by three researchers. The data recorded are characteristic data as well as treatment data with ozone therapy and without ozone therapy, with standard DM ulcer therapy

Assessment of study quality was carried out using the Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials and the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) system. Systematic review and meta-analysis of differences in weighted mean differences between the treatment and control groups were analyzed using the Comprehensive Meta Analysis Version 3.0.

Searching from databases and other sources found 5 suitable articles, namely:

1. Martínez-Sánchez et al, 2005 conducted a study on 100 patients and found that the repair area of DM ulcer lesions with time was significantly greater in the ozone group than in the antibiotic group. In addition, this study found that patients treated with ozone achieved complete recovery in less time than patients treated with standard antibiotics. This study concluded that medical ozone treatment could be an alternative therapy in the treatment of diabetes and its complications.
2. Wainstein et al, 2011 conducted a study on 61 adult men and women (18 years and over) with type 1 and type 2 diabetes and Wagner classification stage 2 or 3 or post-debridement stage 4 diabetic ulcers. The results of this study reported that the ulcer area improvement was relatively insignificant in the ozone group compared to the placebo group. This study concluded that ozone treatment and conventional medication are superior to conventional treatment alone in promoting complete healing of diabetic ulcers.
3. Zhang et al, 2014 conducted a study on a total of 50 patients and found that in the ozone group there was a significantly greater reduction in wound size than the control group. The results of this study indicate that the effectiveness of ozone treatment for diabetic ulcer repair is thought to be due to an increase in endogenous growth factor in local wounds, which has not been reported before.
4. Hu et al, 2019 conducted a randomized controlled trial study of 136 patients and found that the duration of therapy in the combination group (VAC and ozone water flushing) was significantly shorter than the group that received VAC alone. Meanwhile, the reduction in wound surface area was significantly greater after 1 week, 2 weeks, and 3 weeks of treatment in the combination group, but no significant difference was found after 1 month of treatment between the 2 groups. All these results indicate that O<sub>3</sub> water rinsing treatment can facilitate DFU recovery.
5. Xinyuan et al, 2021 conducted a study on 100 patients and found that at the end of the 3rd week of the observation period, the ulcer healing index in the experimental group receiving ozone (reduction in wound area, VAS score, and degree of reduction in inflammation index) was

better than the group control. The ulcer area before and after the procedure in the experimental group was found to be significantly different, whereas in the control group there was no significant difference.

Quantitative assessment carried out from research by Wainstein et al, 2011; Zhang et al, 2014; and Xinyuan et al., 2021. A meta-analysis assessing diabetic ulcer repair showed a combined SMD of -1.740 (95% CI: -2.100 to -1.380 (p=0.00)), indicating that the overall change in diabetic ulcer area in the patient group who received ozone therapy was greater than the control group (p<0.05). The results of the qualitative analysis showed that ozone therapy was more significant than standard therapy and placebo in improving diabetic ulcer wound repair.

The conclusion from this study was that there was a greater decrease in ulcer area after being given ozone therapy compared to the placebo group. Based on this, it can be concluded that ozone therapy is effective in improving ulcer healing in patients with diabetic ulcers. More randomized clinical trials are needed to conduct clinical trials of ozone therapy in diabetic ulcers. Research should especially include larger sample sizes and compare different types of ozone application methods. The quality of studies should also be improved by improving the quality of research methods and reporting the research data completely so that it can be analyzed in subsequent meta-analyses.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENJELASAN JUDUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>UCAPAN TERIMA KASIH</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>ix</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>x</b>
<b>RINGKASAN</b> .....	<b>xi</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xxii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>xxvii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xxx</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xxxii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.2.1. Rumusan Masalah Umum .....	4
1.2.2. Rumusan Masalah Umum .....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum .....	5
1.3.2. Tujuan Khusus .....	5

1.4. Manfaat Penelitian .....	5
1.4.1. Ilmu Pengetahuan dan Teknologi .....	5
1.4.2. Pelayanan Kesehatan .....	5
1.4.3. Masyarakat .....	6
1.5. Keaslian Penelitian .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>9</b>
2.1. Ulkus Diabetes .....	9
2.1.1. Definisi dan Epidemiologi Ulkus Diabetes .....	9
2.1.2. Etiologi dan Patogenesis .....	10
2.1.3. Proses Penyembuhan Luka .....	14
2.1.4. Manifestasi Klinis dan Klasifikasi .....	18
2.1.5. Diagnosis Penunjang .....	20
2.1.6. Komplikasi .....	21
2.1.7. Parameter Kesembuhan Ulkus Diabetikum .....	21
2.1.8. Terapi .....	26
2.2. Terapi Ozon .....	37
2.2.1. Definisi .....	37
2.2.2. Sumber dan Generator Ozon .....	38
2.2.3. Indikasi dan Kontraindikasi Terapi Ozon .....	40
2.2.4. Mekanisme Kerja Ozon .....	41
2.2.5. Penggunaan Ozon dan Dosis .....	51

2.2.6. Aplikasi Ozon di Bidang Dermatologi.....	59
2.3. Peran Ozon Sebagai Terapi Ulkus Diabetes .....	63
2.3.1. Persiapan Penanganan Ulkus Diabetes dengan Terapi Ozon.....	65
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS .....</b>	<b>70</b>
3.1. Kerangka Teori .....	70
3.2. Kerangka Konsep.....	73
3.3. Hipotesis .....	73
3.3.1. Hipotesis Mayor .....	70
3.3.2. Hipotesis Minor.....	70
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>74</b>
4.1. Ruang Lingkup Penelitian .....	74
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	74
4.3. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	74
4.4. Populasi dan Sampel Penelitian.....	74
4.4.1. Populasi.....	71
4.4.2. Sampel Penelitian.....	72
4.4.2.1. Kriteria Inklusi.....	72
4.4.2.2. Kriteria Eksklusi .....	72
4.4.3. Besar Sampel Penelitian.....	73
4.5. Variabel Penelitian.....	76
4.5.1. Variabel Bebas .....	73



4.5.2. Variabel Terikat .....	73
4.6. Definisi Operasional .....	77
4.7. Cara Kerja .....	77
4.8. Alur Penelitian .....	79
4.9. Analisis Statistik .....	79
<b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>80</b>
5.1. Hasil Penelitian.....	80
5.1.1. Pencarian Literatur .....	77
5.1.2. Karakteristik Penelitian.....	78
5.1.3. Hasil Analisis Data Kualitatif .....	81
5.1.4. Hasil Analisis Data Kuantitatif .....	85
5.1.5. Risiko Bias dari Penelitian yang Diikutsertakan.....	87
5.1.6. Penilaian <i>Quality of Evidence</i> .....	90
5.2. Pembahasan .....	95
5.3. Keterbatasan Penelitian .....	99
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>104</b>
6.1. Kesimpulan.....	104
6.2. Saran .....	104
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>105</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>109</b>
<b>Lampiran 1.....</b>	<b>109</b>

<b>Lampiran 2</b> .....	<b>122</b>
<b>Lampiran 3</b> .....	<b>135</b>
<b>Lampiran 4</b> .....	<b>137</b>
<b>Lampiran 5</b> .....	<b>138</b>

## DAFTAR SINGKATAN

<b>AHT</b>	<i>Auto Hemo Therapy</i>
<b>ARE</b>	<i>Antioxidant Response Element</i>
<b>CMA</b>	<i>Comprehensive Meta Analysis</i>
<b>CRP</b>	<i>C-reactive Protein</i>
<b>Col-1</b>	Kolagen Tipe-1
<b>CT</b>	<i>Computed Tomography</i>
<b>DFU</b>	<i>Diabetic Foot Ulcer</i>
<b>DM</b>	Diabetes melitus
<b>DUSS</b>	<i>Diabetic Ulcer Severity Score</i>
<b>ESR</b>	<i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>
<b>FGF</b>	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
<b>G6PD</b>	<i>Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase</i>
<b>G-CSF</b>	<i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
<b>GF</b>	<i>Growth Factor</i>
<b>GSTr</b>	Glutation-S-transferase
<b>HgA1c</b>	Hemoglobin A1C
<b>HSP</b>	<i>Heat Shock Protein</i>
<b>IL-1<math>\alpha</math></b>	<i>Interleukin-1<math>\alpha</math></i>
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<i>Interleukin-1<math>\beta</math></i>

<b>IL-6</b>	<i>Interleukin-6</i>
<b>IL-8</b>	<i>Interleukin-8</i>
<b>iPSC</b>	<i>Induced Pluripotent Stem Cell</i>
<b>LLLT</b>	<i>Low Level Light Therapy</i>
<b>MAH</b>	<i>Major Auto Hemotherapy</i>
<b>MCP-1</b>	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
<b>MRI</b>	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
<b>MRSA</b>	<i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i>
<b>NETs</b>	<i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
<b>NPWT</b>	<i>Negative Pressure Wound Therapy</i>
<b>PB-MSC</b>	<i>Peripheral Blood – Mononuclear Stem Cell</i>
<b>PRP</b>	<i>Platelet-rich Plasma</i>
<b>PUFA</b>	<i>Polyunsaturated Fatty Acids</i>
<b>RCT</b>	<i>Randomized Control Trial</i>
<b>RISKESDAS</b>	Riset Kesehatan Dasar
<b>RNS</b>	<i>Reactive Nitrogen Species</i>
<b>ROS</b>	<i>Reactive Oxygen Species</i>
<b>SMD</b>	<i>Standardized Means Difference</i>
<b>SOD</b>	Super Oksida Dismutase
<b>TGF-<math>\alpha</math></b>	<i>Transforming Growth Factor alfa</i>
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	<i>Transforming Growth Factor beta</i>

<b>uPA</b>	<i>Urokinase-type Plasminogen Activator</i>
<b>PDGF</b>	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
<b>PE</b>	Polietilen
<b>PEDIS</b>	Perfusi, Ekstensi, Dalam, Infeksi, dan Sensitivitas
<b>PP</b>	Polipropilen
<b>PTFE</b>	<i>Polytetrafluoroethylene</i>
<b>PVC</b>	<i>Polyvinyl Chloride</i>
<b>VAC</b>	<i>Vacuum Assisted Closure</i>
<b>VAS</b>	<i>Visual Analog Scale</i>
<b>VEGF</b>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi Ulkus Diabetes .....	13
Gambar 2.2 Klasifikasi Ulkus Diabetikum berdasarkan Wagner.....	19
Gambar 2.3 Reaksi Ozon dengan Ikatan Rangkap yang Terisolasi .....	38
Gambar 2.4 Mekanisme Molekuler Terkait dengan Aktivitas Antioksidan Ozon melalui Perinyalan Nrf2.....	45
Gambar 2.5 Jalur Fungsional Utama Nrf2.....	46
Gambar 2.6 Stres Oksidatif Ringan Menginduksi Terapi Ozon untuk Mengativasi Fungsi Imun .....	49
Gambar 2.7 Perangkat Sistem <i>Major Autohemotherapy</i> .....	52
Gambar 2.8 Aplikasi Ozon Sistem Insuflasi Rektal .....	56
Gambar 2.9 Aplikasi Ozon dengan Menggunakan Imersi Gas ( <i>Bagging</i> ).....	58
Gambar 2.10 Kasus Penyembuhan Total Ulkus Diabetikum .....	65
Gambar 3.1 Kerangka Teori .....	72
Gambar 3.2 Kerangka Konsep.....	73
Gambar 4.1 Alur Penelitian .....	79
Gambar 5.1 Diagram alur identifikasi dan seleksi literatur penelitian .....	81
Gambar 5.2 Hasil meta-analisis efektivitas terapi ozon terhadap ulkus diabetes.....	90
Gambar 5.3 Penilaian risiko bias studi terpilih.....	91

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian .....	7
Tabel 1.2 Penelitian Uji Klinis tentang Terapi Ozon untuk Perbaikan Luka Ulkus Diabetes ...	8
Tabel 2.1 Bentuk Aplikasi Ozon sebagai Terapi Medis dan Dosisnya .....	51
Tabel 2.2 Aplikasi Terapi Ozon pada Bidang Dermatologi .....	59
Tabel 2.3 Rangkuman Bentuk Terapi Ozon .....	62
Tabel 2.4 Rangkuman Penelitian Terapi Ozon Terhadap Ulkus Diabetes .....	68
Tabel 4.1 Definisi Operasional Variabel-Variabel Penelitian .....	77
Tabel 5.1 Karakteristik penelitian .....	83
Tabel 5.2 Perubahan luas ulkus diabetes pada kelompok terapi ozon dibandingkan kelompok kontrol.....	88
Tabel 5.3 Penilaian <i>quality of evidence</i> hasil meta-analisis .....	95