

PENGARUH PENGGUNAAN *DIALKYL CARBAMOYL CHLORIDE*
TERHADAP ANGIOGENESIS PADA ULKUS HEWAN
COBA DENGANDIABETES
Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar
yang Diinduksi *Streptozotocin Nicotinamide*

Skripsi

Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

Nia Karshela

30102100151

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG

2025

SKRIPSI

**PENGARUH PENGGUNAAN *DIALKYL CARBAMOYL CHLORIDE*
TERHADAP ANGIOGENESIS PADA ULKUS HEWAN COBA DENGAN
DIABETES**

**Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi
Streptozotocin Nicotinamide**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Nia Karshela

30102100151

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji pada tanggal 31 Januari 2025 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



Dr. dr. Eko Setiawan, Sp. B FINACS

Anggota Tim Penguji



**dr. Dimas Febriarto, M.Kes.,
Sp.OT**

Pembimbing II



dr. Lusito, Sp. PD-KGH



dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed

Semarang, 31 Januari 2025

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF., SH

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nia Karshela

NIM : 30102100151

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

**“PENGARUH PENGGUNAAN *DIALKYL CARBAMOYL CHLORIDE*
TERHADAP ANGIOGENESIS PADA ULKUS HEWAN COBA DENGAN
DIABETES (Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar
yang Diinduksi *Streptozotocin Nicotinamide*)”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 31 Januari 2025

Yang menyatakan,



Nia Karshela

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis diberikan kesehatan, kekuatan, serta kesabaran untuk dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi ini berjudul **“PENGARUH PENGGUNAAN *DIALKYL CARBAMOYL CHLORIDE* TERHADAP ANGIOGENESIS PADA ULKUS HEWAN COBA DENGAN DIABETES ”**

Skripsi ini disusun sebagai salah satu persyaratan guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Keberhasilan penyelesaian skripsi ini tidak terlepas dari doa berbagai pihak yang telah mendukung penulis, maka pada kesempatan ini penulis ingin mengungkapkan rasa terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung
2. Dr.dr. Eko Setiawan, Sp.B,FINACS. selaku dosen pembimbing pertama dan dr. Lusito Sp. PD - KGH. selaku dosen pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu kepada penulis untuk memberikan bimbingan, arahan, masukan, saran, ilmu dan pengalaman sehingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik
3. dr. Dimas Febriarto, M.Kes., Sp. OT selaku dosen penguji pertama dan dr. Conita Yuniarifa, M. Biomed selaku dosen penguji kedua, yang telah

meluangkan waktu untuk memberikan saran dan masukan untuk penyusunan skripsi ini

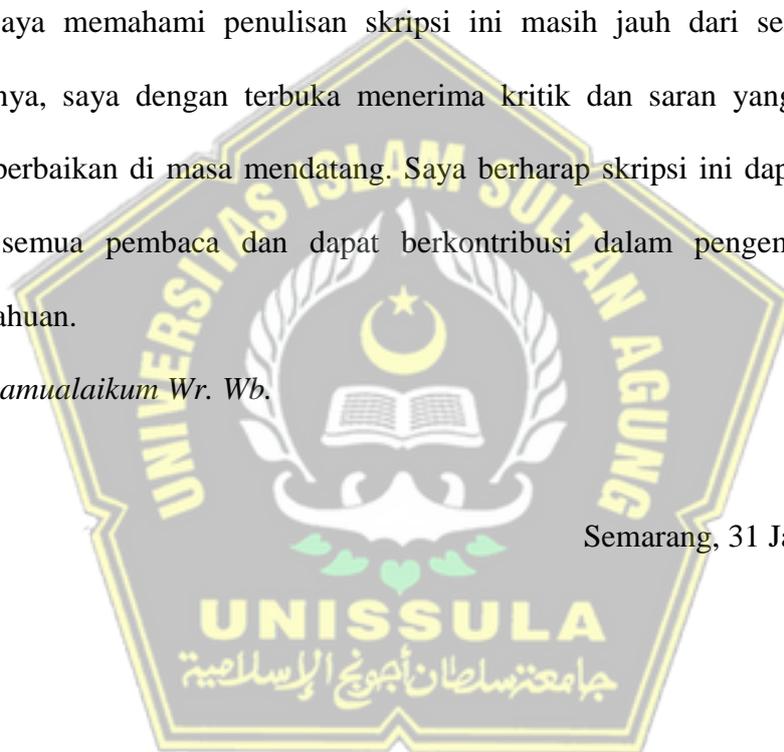
4. Kepala Bagian Pusat Studi Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi PAU UGM Yogyakarta, serta staff dan jajarannya yang telah membantu dalam perlakuan hewan coba hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini
5. Kepada Ibu Susana selaku ibu penulis dan Ayah Sutarso selaku ayah penulis yang selalu memberi fasilitas, nasihat, motivasi, semangat, dan doa yang tiada henti hingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini, terimakasih banyak
6. Rahmad Windharto selaku kaka kandung, Fanny Ramadhani & Shiren Putri Fatimah selaku adik kandung yang selalu mendukung, menemani, mendoakan, dan membantu saya dalam kesulitan yang saya alami
7. Nenek saya, Ibu Kasriyah yang selalu memberikan doa, dukungan serta rela memberikan segalanya demi kelancaran perkuliahan saya
8. Seluruh keluarga besar yang telah mendukung dan mendokan saya dalam menuntut ilmu
9. Sahabat penulis, Rizka Dwi Anjani yang selalu memberikan dukungan dan semangat
10. Teman teman payungan skripsi saya, Septya, Neva, Nilla, Fidela, Fanny yang telah mendukung dan membantu saya dalam mengalami kesulitan yang saya alami

11. Sahabat penulis di bangku perkuliahan yang selalu kebersamai yaitu: Diva, Eisha, Erna, Fitri, Fredelina, Sabina, Dhebora yang telah memberikan support dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini
12. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah berperan penting dalam penyelesaian skripsi ini baik secara langsung ataupun tidak langsung

Saya memahami penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karenanya, saya dengan terbuka menerima kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan di masa mendatang. Saya berharap skripsi ini dapat bermanfaat untuk semua pembaca dan dapat berkontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Semarang, 31 Januari 2025



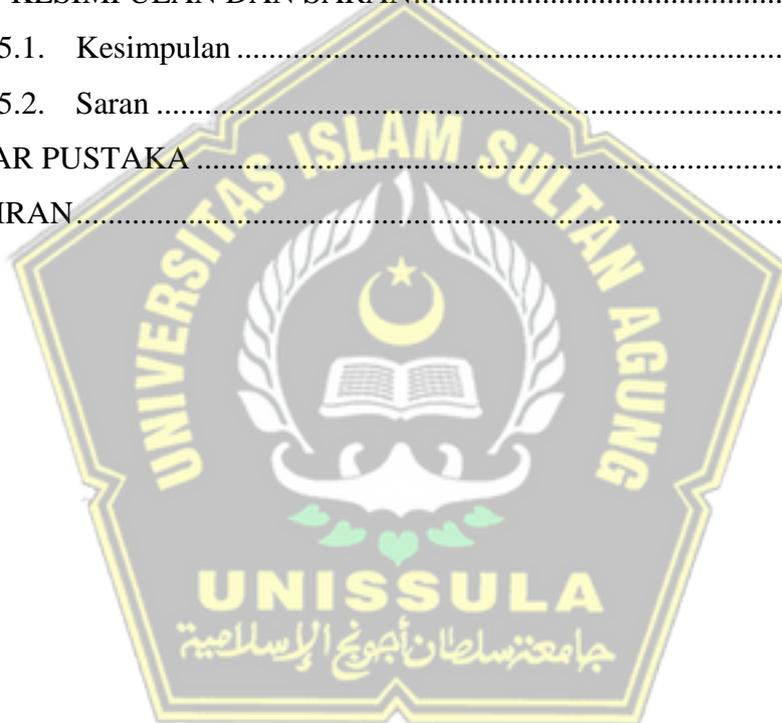
Nia Karshela

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian	6
1.3.1. Tujuan Umum	6
1.3.2. Tujuan Khusus	6
1.4. Manfaat Penelitian	7
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	7
1.4.2. Manfaat Praktis	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1. Ulkus Diabetes	8
2.1.1. Definisi.....	8
2.1.2. Etiologi.....	10
2.1.3. Faktor Risiko.....	11
2.1.4. Tanda dan Gejala	13
2.1.5. Dampak	14
2.1.6. Klasifikasi	15
2.1.7. Penatalaksanaan ulkus diabetes	16
2.2. Angiogenesis.....	17

2.2.1.	Definisi.....	17
2.2.2.	Peranan Angiogenesis dalam penyembuhan luka.....	19
2.3.	<i>Dialkyl Carbamoyl Chloride</i>	21
2.3.1.	Definisi.....	21
2.3.2.	Kelebihan dan Kekurangan DACC.....	22
2.4.	Hubungan <i>Dialkyl Carbamoyl Chloride</i> dengan Angiogenesis	23
2.5.	Kerangka Teori	25
2.6.	Kerangka Konsep.....	26
2.7.	Hipotesis	26
BAB III METODE PENELITIAN.....		27
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	27
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional.....	28
3.2.1.	Variabel.....	28
3.2.2.	Definisi Operasional	28
3.3.	Populasi dan Sampel.....	30
3.3.1.	Populasi.....	30
3.3.2.	Sampel.....	30
3.3.3.	Kriteria inklusi	31
3.3.4.	Kriteria eksklusi	31
3.3.5.	Kriteria <i>Drop Out</i>	31
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian	31
3.4.1.	Instrumen Penelitian	31
3.4.2.	Bahan Penelitian	32
3.5.	Cara Penelitian	32
3.5.1.	Pengajuan Ethical Clearence.....	32
3.5.2.	Persiapan Sampel	33
3.5.3.	Proses pembuatan tikus diabetes.....	33
3.5.4.	Proses Uji Gula darah	33
3.5.5.	Proses pembuatan luka pada hewan coba	34
3.5.6.	Tahap perlakuan.....	34
3.5.7.	Proses pengecatan <i>Hematoksin Eosin</i>	35

3.5.8. Perhitungan Jumlah Angiogenesis	36
3.6 Alur Penelitian	37
3.7 Tempat dan waktu.....	38
3.8 Analisis Hasil.....	38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	39
4.1. Hasil Penelitian	39
4.2. Pembahasan	44
4.3. Keterbatasan Penelitian.....	48
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
5.1. Kesimpulan	49
5.2. Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN.....	54



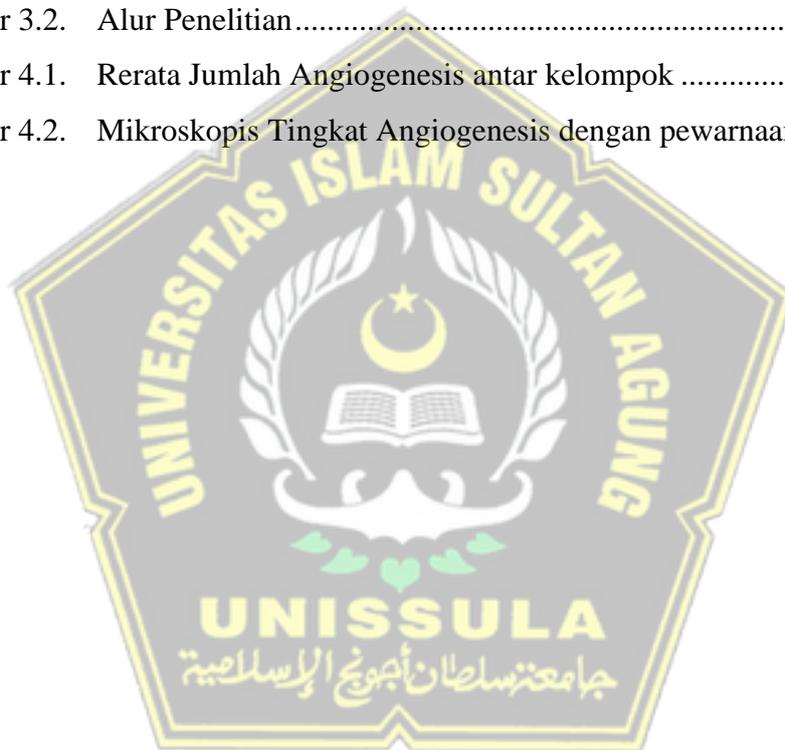
DAFTAR SINGKATAN

ABI	: <i>Ankle Brachial Indeks</i>
DACC	: <i>Dialkyl Carbamoyl Chloride</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
HRQoL	: <i>Health-Related Quality of Life</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
PAD	: <i>Peripheral Artery Disease</i>
PAF	: <i>Platelet Activation Factor</i>
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solution</i>
SSI	: <i>Surgical Site Infection</i>
STZ NA	: <i>Streptozotocin Nicotinamide</i>
TNF- α	: <i>Tissue Necrosis Factor alpha</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Gambaran histopatologi tingkat angiogenesis temuan penelitian (HE, 400x)	19
Gambar 2.2. <i>Dialkyl Carbamoyl Chloride</i>	22
Gambar 2.3. Kerangka Teori	25
Gambar 2.4. Kerangka Konsep	26
Gambar 3.1. Skema Rancangan Penelitian	27
Gambar 3.2. Alur Penelitian	37
Gambar 4.1. Rerata Jumlah Angiogenesis antar kelompok	43
Gambar 4.2. Mikroskopis Tingkat Angiogenesis dengan pewarnaan HE.	44



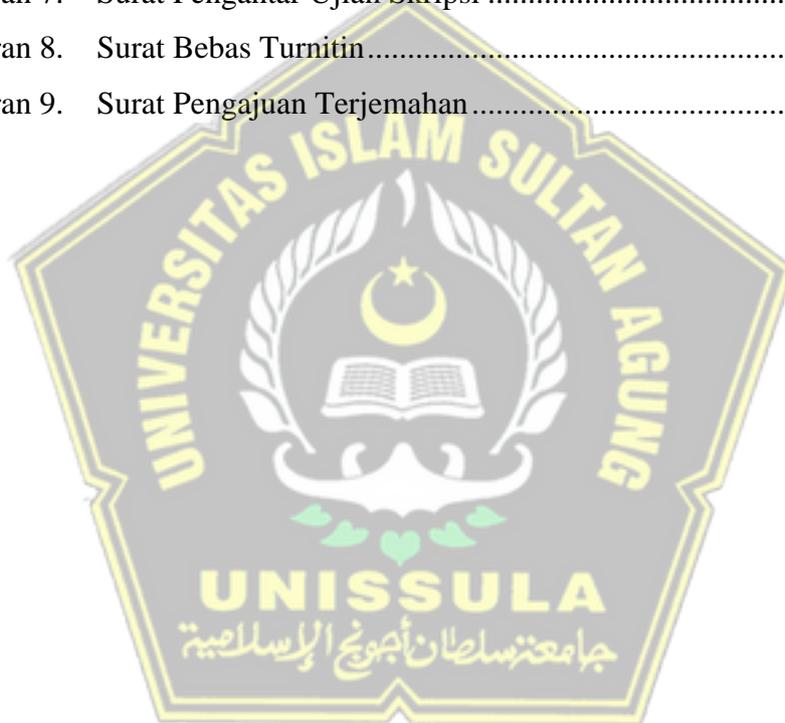
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. <i>Wagner Ulcer Classification</i>	15
Tabel 2.2. Sistem SINBAD Kelompok Kerja Internasional tentang Kaki Diabetik (IWGDF) 2019	16
Tabel 4.1. Hasil Uji Normalitas, Uji Homogenitas, Uji Kruskal Wallis	42
Tabel 4.2. Hasil Uji <i>Post Hoc</i> Angiogenesis.....	42



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	<i>Ethical Clearance</i>	54
Lampiran 2.	Surat Izin Penelitian	55
Lampiran 3.	Hasil SPSS	56
Lampiran 4.	Hasil Pembacaan Angiogenesis.....	58
Lampiran 5.	Surat Selesai Penelitian	60
Lampiran 6.	Dokumentasi Penelitian.....	62
Lampiran 7.	Surat Pengantar Ujian Skripsi	63
Lampiran 8.	Surat Bebas Turnitin.....	65
Lampiran 9.	Surat Pengajuan Terjemahan.....	67



INTISARI

Diabetes Melitus adalah suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang diakibatkan oleh kurangnya penggunaan insulin oleh tubuh. *Dialkyl Carbamoyl Chloride* merupakan dressing yang memiliki sifat hidrofobik yang akan membantu mempercepat proses re-epitelisasi, angiogenesis yang akan menghasilkan pembuluh darah baru untuk memperbaiki jaringan yang rusak.

Metode penelitian ini adalah eksperimental dengan desain *post test only control group*. Sampel sejumlah 27 tikus wistar, sampel diinduksi dengan STZ-NA dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan yaitu, kelompok ulkus hewan coba dengan diabetes, P1 dengan pemberian NaCl 0,9%, dan P2 diberi *Dialkyl Carbamoyl Chloride*. Perlakuan diberikan selama 14 hari, penghitungan jumlah Angiogenesis dilakukan pada hari ke -18 yang sudah melalui tahap pengecatan Hemaktosilin Eosin. Pengolahan dan pengujian normalitas dan homogenitas data menggunakan uji *Shapiro Wilk* dan *Levene Test*. Selanjutnya dilakukan Uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan dengan Uji *Post Hoc* pada program komputer SPSS versi 27.

Rerata jumlah angiogenesis paling tinggi, berada di kelompok P1 sebesar 12,778, diikuti oleh K dengan rerata angiogenesis sebesar 10,926, dan P2 dengan rerata angiogenesis paling rendah, yaitu sebesar 9,222. Hasil uji *Kruskal Wallis* menunjukkan bahwa ada perbedaan signifikan penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap angiogenesis pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes ($P < 0,05$). Kesimpulannya, didapatkan hubungan yang signifikan dari penggunaan *DACC* terhadap angiogenesis pada ulkus hewan coba dengan diabetes.

Kata Kunci : Diabetes, Ulkus, *Dialkyl Carbamoyl Chloride*, Angiogenesis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) umumnya disebut sebagai penyakit kencing manis adalah suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang diakibatkan oleh kurangnya penggunaan insulin oleh tubuh. Faktor lingkungan seperti berat badan yang berlebihan, makan berlebihan, infeksi, dan masalah keturunan lainnya dapat berkontribusi terhadap perkembangan DM yang mempengaruhi fungsi hormon insulin. Individu dengan Diabetes Melitus sering menunjukkan gejala awal yang dikenal sebagai 3P: *poliuria*, yang mengacu pada seringnya buang air kecil; *polidipsia*, yang berarti meningkatnya rasa haus; dan polifagia, yang menandakan rasa lapar yang berlebihan. Diabetes melitus dikenal sebagai kondisi *hiperglikemia* yang ditandai dengan kurangnya insulin atau berkurangnya sensitivitas sel terhadap insulin (Wahyuni, 2020).

Menurut *International Diabetes Federation (IDF)* tahun 2022 Kasus diabetes mellitus pada Indonesia sangat tinggi. Sejumlah 463 juta orang dewasa pada dunia terjangkit diabetes atas prevalensi global menggapai 9,3%. Tetapi, situasi yang membahayakan ialah 50,1% penyandang diabetes yang tidak terdiagnosis. Diabetes yang dikenal dengan *silent killer* yang menghantui dunia. Kasus diabetes diprediksi mengalami kenaikan 45% ataupun sejajar sama 629 juta pasien/2045. Hingga, sejumlah 75% pasien diabetes di tahun 2020 yang berusia 20 hingga 64 tahun (IDF,2022).

Berdasarkan informasi dari Riskesdas tahun 2018 di tingkat nasional, menunjukkan bahwa angka kejadian diabetes mellitus adalah 2,0%. Angka kejadian diabetes melitus berdasarkan pengukuran kadar gula darah di populasi berusia ≥ 15 tahun yang tinggal di daerah perkotaan adalah 10,6 (Riskesdas, 2018).

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kronis yang berkarakteristik sama tingkat glukosa darah yang melewati batas normal, dengan nilai gula darah sewaktu setara ataupun melebihi 200 mg/dl, serta kadar gula darah puasa di atas ataupun sama atas 126 mg/dl. DM diketahui selaku *silent killer* sebab sering tidak disadari sama penderita yang akhirnya akan menyebabkan komplikasi yang lebih serius. (Kemenkes RI, 2020).

Proses angiogenesis menjadi elemen kunci dalam penyembuhan luka yang diakibatkan oleh kondisi diabetes. Diabetes dapat menyebabkan gangguan sirkulasi darah, mengurangi pasokan oksigen dan nutrisi ke jaringan sekitar, dan menyulitkan proses penyembuhan. Dalam eksperimen menggunakan hewan coba dengan diabetes, peristiwa angiogenesis mencakup serangkaian tahapan yang kompleks. Dalam penyembuhan ulkus, di mana penyembuhan luka sering terhambat, pemahaman mendalam tentang regulasi angiogenesis dapat memberikan dasar untuk pengembangan perawatan luka yang ditargetkan (Trisnawati *et al.*, 2023). Beberapa jenis perawatan luka yang dapat dilakukan yaitu DACC (*Dialkyl Carbamoyl Chloride*) dan penggunaan kassa (Wintoko *et al.*, 2020).

Untuk menguji efektivitas proses angiogenesis ulkus hewan coba dengan diabetes dapat dilakukan dengan jenis perawatan luka menggunakan DACC (*Dialkyl Carbamoyl Chloride*). Ulkus pada hewan coba merujuk pada luka yang terbentuk pada kulit atau jaringan lunak hewan percobaan yang mengalami kondisi diabetes. Ulkus diabetes sering timbul pada area yang sering terjadi tekanan ataupun gesekan, seperti kaki, dan cenderung sulit sembuh (Akbar *et al.* 2021).

Dialkyl Carbamoyl Chloride dan kassa merupakan dua pendekatan yang berbeda dalam mengelola ulkus atau luka, dan keduanya dapat memiliki implikasi terhadap proses angiogenesis. *Dialkyl Carbamoyl Chloride* adalah senyawa kimia yang dapat digunakan sebagai agen antimikroba atau pembasmi bakteri (Armi *et al.* 2021). DACC memiliki sifat tinggi hidrofobik dan merupakan turunan dari asam lemak. Bakteri atau mikroorganisme akan diikat dan dinonaktifkan oleh DACC secara irreversible sehingga ketika penggantian balutan, bakteri atau mikroorganisme tersebut akan terangkat (Totty *et al.* 2017). Penggunaannya pada ulkus hewan coba dengan diabetes bertujuan untuk mencegah atau mengatasi infeksi yang sering menjadi hambatan dalam proses penyembuhan luka.

Pengendalian infeksi dapat berkontribusi positif terhadap kondisi lingkungan di sekitar ulkus, potensial meningkatkan kondisi yang mendukung angiogenesis. Kassa, biasanya digunakan sebagai bahan penutup luka yang memfasilitasi penyerapan dan melindungi luka dari

kontaminasi eksternal (Febrina *et al.*, 2022). Meskipun tidak memiliki sifat antimikroba seperti *Dialkyl Carbamoyl Chloride*, kassa dapat memberikan lingkungan yang bersih dan melindungi luka dari faktor-faktor eksternal yang dapat menghambat penyembuhan. Dalam beberapa kasus, kassa dapat membantu menjaga kelembapan yang sesuai untuk mendukung proses penyembuhan (Wintoko *et al.*, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Adi *et al.* pada tahun 2019, yang menganalisis data dari penelitian berjudul “Jumlah Fibroblas dan Angiogenesis Setelah Pemberian Gel Getah Jarak Cina pada Ulkus Tikus Wistar” mengungkapkan bahwa rata-rata jumlah angiogenesis paling tinggi terdapat pada kelompok P1, yang mendapat perlakuan konsentrasi 1%. Sebaliknya, kelompok K, yang tidak menerima gel, menunjukkan rata-rata total angiogenesis terendah. Angiogenesis biasanya terjadi sekitar hari kelima penyembuhan ulkus, bertepatan dengan fase proliferasi, yang berlangsung dari hari ketiga hingga hari kedua puluh satu. Fase ini meliputi angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, pembentukan kolagen, perbaikan epitel, dan kontraksi luka. Proses angiogenesis dirangsang setelah kondisi hemostatik tercapai. Pada tahap awal penyembuhan luka, pusat luka sebagian besar tidak memiliki pembuluh darah, tergantung pada difusi dari kapiler yang rusak ke daerah sekitarnya. Selama fase angiogenesis, jaringan pembuluh kapiler yang baru terbentuk muncul dari cabang-cabang pembuluh darah yang sehat (Adi *et al.* 2019).

Menurut penelitian Armi *et al.* 2023 yang berjudul “*The effectiveness of wound caring technique with polyhexamethylene biguanide and dialkyl carbamoyl chloride to healing process duration of diabetic foot ulcer patient*” didapatkan hasil bahwa ada beda rata-rata lamanya proses penyembuhan luka diantara terapi PHMB dan DACC. Lama penyembuhan luka paling cepat adalah dengan menggunakan balutan DACC, lama penyembuhan luka paling cepat adalah 3 hari sampai maksimal 19 hari. Tipe balutan DACC lebih efektif pada lamanya tahapan penyembuhan luka dibandingkan sama tipe balutan PHMB dan variabel yang terdominan memberikan pengaruh pada lamanya tahapan penyembuhan luka ialah komorbiditas dan mobilitas sesudah dikontrol dengan aspek pengganggu status gizi (Armi *et al.* 2023)

Meskipun penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* untuk penyembuhan ulkus pada hewan coba dengan diabetes sudah banyak diterapkan, namun belum banyak penelitian yang menjelaskan pengaruh dari penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap proses angiogenesis pada ulkus hewan coba dengan diabetes. Dengan melakukan penelitian ini dapat meningkatkan upaya dari kualitas pelayanan kesehatan dan memberikan pemahaman lebih mendalam terkait pengaruh *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap angiogenesis pada ulkus hewan coba diabetes. Sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh *Dialkyl Carbamoyl Chloride* pada ulkus hewan coba dengan diabetes dan diamati angiogenesisnya.

1.2. Perumusan Masalah

“Apakah terdapat pengaruh penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap angiogenesis pada ulkus hewan coba dengan diabetes?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap angiogenesis pada ulkus hewan coba dengan diabetes.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui angiogenesis pada ulkus hewan coba dengan diabetes.

1.3.2.2. Mengetahui pengaruh penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* yang dibalut dengan kassa dan plester bening terhadap angiogenesis pada ulkus hewan coba dengan diabetes.

1.3.2.3. Mengetahui pengaruh kassa yang diberi NaCl dan plester bening terhadap angiogenesis pada ulkus hewan coba dengan diabetes.

1.3.2.4. Membandingkan efektivitas antara *Dialkyl Carbamoyl Chloride* yang dibalut dengan kassa serta plester bening dan kassa yang diberi NaCl serta plester bening terhadap angiogenesis pada ulkus hewan coba dengan diabetes.

1.4. Manfaat Penelitian

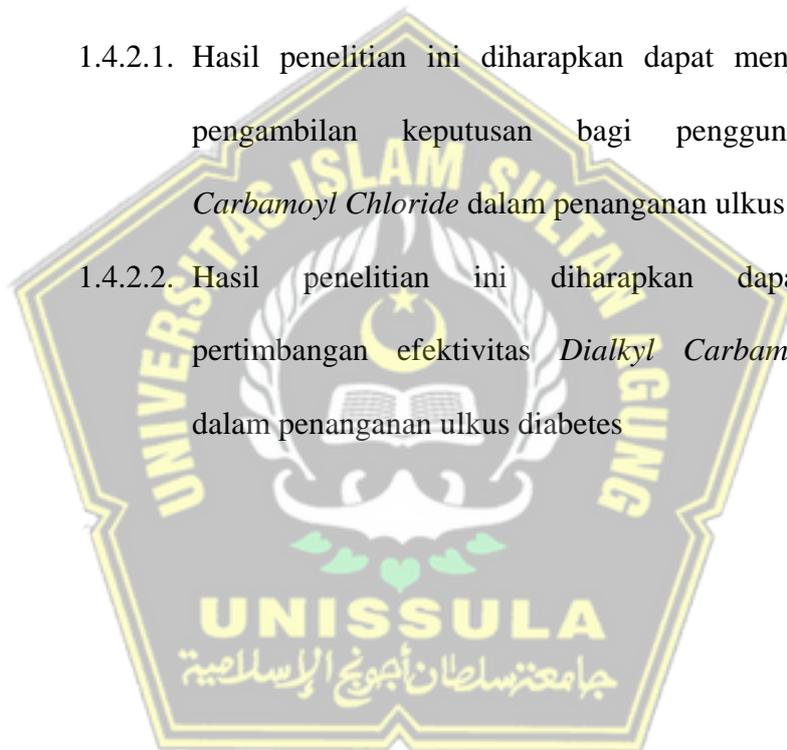
1.4.1. Manfaat Teoritis

Memberi informasi ilmiah terkait pengaruh penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap angiogenesis pada ulkus hewan coba dengan diabetes

1.4.2. Manfaat Praktis

1.4.2.1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan pengambilan keputusan bagi penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* dalam penanganan ulkus diabetes

1.4.2.2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan pertimbangan efektivitas *Dialkyl Carbamoyl Chloride* dalam penanganan ulkus diabetes



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Ulkus Diabetes

2.1.1. Definisi

Ulkus diabetes merupakan komplikasi dari penyakit Diabetes Melitus. Ulkus diabetes ialah luka di permukaan kulit yang dikarenakan terdapatnya makroangiopati hingga ada vaskuler insufisiensi serta neuropati, biasanya diperoleh infeksi tukak serta ataupun destruksi pada jaringan kulit yang sering terjadi di kaki pasien. DM disebabkan karena tidak normalnya saraf serta gangguan pembuluh darah pada arteri perifer. Ulkus diabetes ada disebabkan karena kerusakan saraf serta pembuluh darah yang dikarenakan kadar gula darah yang tidak bisa dikontrol hingga dapat meluas sampai ketulang dan terjadi amputasi (Utami *et al.*, 2022).

Ulkus diabetes ialah luka yang dapat terjadi pada sebagian (*Partial Thickness*) atau seluruhnya (*Full Thickness*) dari kulit yang mempengaruhi jaringan di bawahnya, tendon, otot, tulang, atau persendian pada orang yang menderita diabetes melitus. Ulkus ini dapat timbul sebagai akibat dari peningkatan kadar gula darah. (Tarwoto *et al.*, 2016).

Ulkus kaki diabetik merujuk pada suatu kondisi yang mempengaruhi kaki individu dengan diabetes, ditandai dengan masalah pada sensasi, gerakan, fungsi otonom, dan masalah pada

pembuluh darah di kaki (Decroli, 2019). Ekaputra menyatakan bahwa ulkus kaki diabetik melibatkan situasi di mana infeksi, ulserasi, dan kerusakan jaringan ikat terjadi, terkait dengan kerusakan saraf, masalah dengan sirkulasi darah, dan tekanan yang diberikan pada kaki, yang dapat dipicu oleh berbagai faktor risiko dan menimbulkan bahaya pada luka tungkai bawah. Ulkus ini merupakan luka jangka panjang yang terletak di dekat pergelangan kaki yang dapat menyebabkan peningkatan penyakit, tingkat kematian yang lebih tinggi, dan penurunan kualitas hidup pasien (PERKENI, 2015).

Diprediksi 15% pasien DM terjadi komplikasi berbentuk luka di kaki sepanjang hidupnya (Seidel *et al.*, 2020). Jika penanganan luka ini dikerjakan dengan cara lambat maka akan memperburuk situasi serta menjadikan jaringan pada sekeliling luka jadi mati, serta bisa di amputasi (Santoso, 2017). Hingga kira-kira 50% sampai 70% atas kasus amputasi kaki dikarenakan diabetes (Seidel *et al.*, 2020). Kondisi ini jadi beban medis, sosial, serta ekonomi yang signifikan pada pasien di waktu dekat (Spampinato *et al.*, 2020). Maka dari itu, kebutuhan terapi opsi pada perawatan luka pasien DM begitu diperlukan (Nurhidayah 2020).

2.1.2. Etiologi

2.1.2.1. Gangguan pembuluh darah

Gula darah tinggi yang berkepanjangan menyebabkan ketidakmampuan pembuluh darah untuk mengerut dan melebar. Masalah ini mengakibatkan berkurangnya aliran darah ke seluruh tubuh, khususnya di kaki bagian atas. Gejalanya meliputi rasa tidak nyaman pada kaki saat berdiri, berjalan, dan melakukan aktivitas fisik, disertai dengan kaki yang dingin. Individu mungkin mengalami rasa sakit pada kaki saat beristirahat dan pada malam hari, serta rasa sakit pada telapak kaki setelah berjalan. Selain itu, luka dapat sembuh dengan lambat, dan pemeriksaan tekanan nadi pada kaki dapat menunjukkan penurunan. Perubahan warna kulit pada kaki juga dapat terlihat pucat atau kebiruan (Wijaya, 2018).

2.1.2.2. Gangguan persyarafan

Kerusakan saraf dapat menghambat sinyal, mengganggu rangsangan, atau menghalangi komunikasi di dalam tubuh. Saraf yang terletak di kaki memainkan peran penting dalam mengirimkan informasi ke otak, memperingatkan kita akan potensi bahaya pada kaki, seperti benturan benda tajam atau kontak dengan suhu yang ekstrem. Individu dengan diabetes dapat mengalami

neuropati kaki, yang melibatkan disfungsi sensorik, motorik, dan otonom. neuropati sensorik ditandai dengan rasa mati rasa (dikenal sebagai parestesia), berkurangnya sensasi panas, dingin, dan nyeri, serta rasa gatal dan ketidaknyamanan pada kaki (Wijaya, 2018).

2.1.2.3. Infeksi

Berkurangnya aliran darah di daerah kaki akan menghambat fase penyembuhan luka, sehingga memungkinkan bakteri masuk ke dalam luka dan menyebabkan infeksi. Kadar gula darah yang tinggi dapat menghambat efektivitas sel darah putih dalam melawan infeksi, mengubah luka menjadi ulkus gangren dan menyebabkan infeksi menyebar ke tulang (Wijaya, 2018).

2.1.3. Faktor Risiko

Faktor risiko ulkus diabetes di penderita penyakit DM :

2.1.3.1. Kelamin

Pria menjadi aspek predominan berkaitan sama adanya ulkus (Roza *et al.*, 2015).

2.1.3.2. Lama Penyakit Diabetes Melitus (DM)

Lamanya durasi DM menjadikan kondisi hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia yang lama dapat mengakibatkan ada hiperglisolia. Hiperglosia kronik akan merubah homeostasis biokimiawi sel yang mempunyai

potensi adanya perubahan dasar munculnya komplikasi kronik DM 100 pasien penyakit DM atas ulkus (Roza *et al.*, 2015).

2.1.3.3. Neuropati

Neuropati menyebabkan terjadinya kerusakan saraf yang mempengaruhi kerusakan saraf motorik, sensorik, dan otonom. Masalah pada fungsi motorik dapat menyebabkan melemahnya otot, perubahan bentuk kaki, dan distribusi tekanan yang tidak merata pada kaki yang akan meningkatkan kemungkinan timbulnya ulkus. Masalah sensorik seperti rasa mati rasa di kaki. Mati rasa ini dapat mengganggu orang dengan penyakit DM. Menurut Boulton AJ, individu dengan neuropati diabetik menghadapi risiko tujuh kali lipat lebih tinggi untuk mengalami ulkus diabetik dibandingkan dengan penderita diabetes yang tidak memiliki neuropati (Roza *et al.*, 2015).

2.1.3.4. *Peripheral Artery Disease (PAD)*

Penyakit arteri perifer mengacu pada penyumbatan arteri di tungkai bawah, terutama karena *aterosklerosis*. Tanda-tanda umum yang dialami oleh individu dengan PAD termasuk *klaudikasio intermiten* yang terkait dengan iskemia otot dan rasa tidak nyaman saat beristirahat. Pada kasus iskemia yang parah, komplikasi dapat terjadi yang

menyebabkan ulkus dan gangren. Metode yang mudah untuk mengidentifikasi PAD adalah evaluasi *Ankle Brachial Index* (ABI), yang melibatkan pengukuran tekanan sistolik tertinggi pada lengan kiri dan kanan, lalu membandingkannya dengan tekanan sistolik tertinggi pada kaki. Kisaran ABI standar adalah antara 0,9 dan 1,3. Angka di bawah 0,9 menunjukkan bahwa individu dengan diabetes melitus mungkin menderita penyakit arteri perifer (Roza *et al.*, 2015).

2.1.3.5. Perawatan kaki

Edukasi yang komprehensif mengenai perawatan kaki harus diberikan kepada semua orang yang menderita ulkus, neuropati perifer, atau Penyakit Arteri Perifer (PAD). Seperti yang disoroti dalam penelitian oleh Purwanti, perawatan kaki meliputi kebersihan kaki setiap hari, perawatan yang konsisten, mengatasi luka pada kaki (Roza *et al.*, 2015).

2.1.4. Tanda dan Gejala

Berdasarkan pendapat (Roza *et al.*, 2015) tanda serta gejala ulkus diabetes bisa ditinjau lewat:

1. Penurunan denyut nadi arteri dorsalis pedis, tibialis, poplitea, kaki jadi atrofi, kaku, sering kesemutan, dingin, kuku jadi tebal serta kulit kering.

2. Eksudat, ialah terdapatnya eksudat ataupun cairan di luka selaku lokasi perkembangan bakteri.
3. Edema, pada sekeliling kulit yang terjadi ulkus diabetes diantara besar hendak ada edema kurang dari 2 cm, mempunyai warna merah muda, serta inflamasi minimal. Edema di ulkus diabetes mencakup edema minimal ialah sekitar 2 cm, sedang (seluruh kaki), berat (kaki serta tungkai).
4. Inflamasi, yaitu inflamasi ringan , sedang, berat ataupun dengan tidak adanya inflamasi. Warna : merah muda, eritema, pucat, gelap.
5. Nyeri, Nyeri kaki ketika istirahat, kepekaan ataupun nyeri sebagian besar tidak terasa ataupun kadang dan tanpa maserasi ataupun kurang 25% serta maserasi : dengan tidak adanya maserasi ataupun 25 % , 26 – 50 % , > 50 % . (Roza *et al.*, 2015).

2.1.5. Dampak

Ulkus diabetes memberi efek negatif pada *Health-Related Quality of Life* (HRQoL) yang dialami pasien sebab turunnya mobilitas menjadikan turunnya kemampuan dalam mengerjakan kegiatan setiap harinya. Pada pasien dengan ulkus diabetes dapat menyebabkan gangguan psikologis seperti kecemasan, harga diri rendah, malu, putus asa, tidak ada daya serta depresi. Kormobiditas psikologis bisa memberi risiko tambahan di pasien diabetes yang

menjadikan hasil serta perawatan diri yang lebih buruk, mutu hidup yang berkaitan sama kesehatan yang terendah, penyesuaian psikososial yang buruk serta mempunyai beban interaksi perawatan kesehatan yang tinggi hingga bisa menaikkan biaya perawatan. Ulkus diabetes bisa menjadi amputasi di ekstremitas bawah serta bisa berakhir kecacatan serta kematian (Alrub *et al.*, 2019).

2.1.6. Klasifikasi

Klasifikasi ulkus diabetik menurut Wagner-Ulcer Classification sebagai berikut:

Tabel 2.1. Wagner Ulcer Classification (Aini *et al.*, 2016)

Grade	Karakteristik Ulkus	Terapi
0	Tidak ada luka terbuka, mungkin terdapat deformitas atau selulitis	Tindakan pencegahan
1	Ulkus diabetik superfisial (parsial atau <i>full thickness</i>), tetapi belum mengenai jaringan	Pemberian antibiotic dan pengendalian kadar gula darah
2	Ulkus meluas sampai ligamen, tendon, kapsula sendi atau fascia tanpa abses atau osteomyelitis	Tindakan debridemen, pemberian antibiotic dan pengendalian kadar gula darah
3	Ulkus dalam abses, osteomyelitis, atau sepsis sendi	Tindakan debridemen dan amputasi pada beberapa bagian
4	Gangren yang terbatas pada kaki bagian depan atau tumit	Tindakan debridemen luas dan amputasi
5	Gangren yang meluas meliputi seluruh kaki	Tindakan amputasi tungkai bawah

Dalam sistem *Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial Infection, and Depth (SINBAD)* enam elemen yang dinilai, yaitu sebagai berikut:

Tabel 2.2. Sistem SINBAD Kelompok Kerja Internasional tentang Kaki Diabetik (IWGDF) 2019

Kategori	Definisi	Skor
Lokasi	Kaki depan	0
	Kaki tengah dan kaki belakang	1
Iskemia	aliran darah relatif utuh	0
	Adanya iskemik	1
Neuropati	Sensasi pelindung penuh	0
	Sensasi pelindung hilang	1
Infeksi bakteri	Tidak ada	0
	Adanya infeksi	1
Luas	Ulkus < 1 cm	0
	Ulkus > 1 cm	1
Kedalaman	Ulkus terbatas pada jaringan kulit dan jaringan subkutan	0
	Bisul mencapai otot, tendon atau lebih dalam	1

2.1.7. Penatalaksanaan ulkus diabetes

2.1.7.1. Debridemen

Debridemen ulkus kaki dianggap sebagai prosedur yang mempercepat penyembuhan ulkus dan memiliki potensi untuk mengurangi kemungkinan komplikasi. Metode debridemen tidak mekanis (autolitik dan enzimatik) dan mekanis (tajam, bedah, basah ke kering, lavage atau irigasi tekanan tinggi berair, ultrasonik, bedah biologis). Jaringan mati atau nekrotik dihilangkan melalui debridemen yang membantu proses penyembuhan luka dan mencegah kecacatan dan hasil fatal (Dayya *et al.* 2022).

2.1.7.2. Off-loading

Tujuan Off-loading ialah dalam pengurangan tekanan plantar lewat mendistribusikan pada area yang terbesar, dalam menjauhi pergeseran serta gesekan, dan untuk mengakomodasi deformitas (Pipit Mulyah *et al.*, 2020).

2.1.7.3. Dressing

Bahan pembalut kasa saline-moistened (basah-ke-kering); bahan pembalut yang menjaga kelembapan (termasuk hidrogel, hidrokoloid, hidrofiber, lapisan bening, dan alginat) yang dapat digunakan untuk debridemen fisik dan autolitik (Alvarenga *et al.*, 2015).

2.2. Angiogenesis

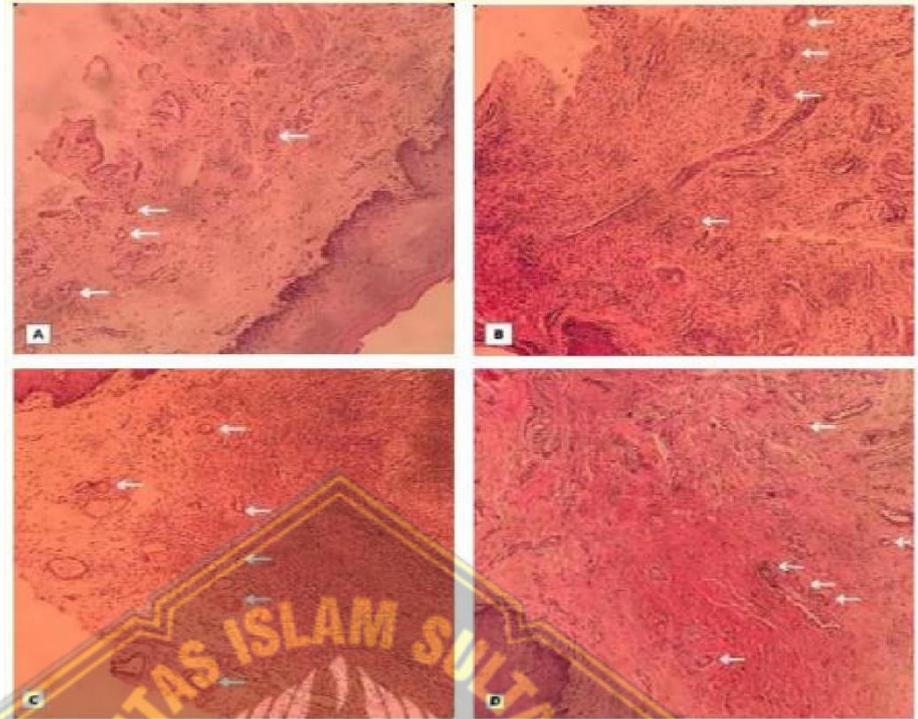
2.2.1. Definisi

Dalam kondisi lingkungan yang sehat maupun sakit, tubuh secara alami akan memproduksi pembuluh darah baru melalui tahapan yang disebut angiogenesis. Tahapan angiogenesis berkontribusi untuk menjaga kelangsungan fungsi jaringan serta organ yang dikenal dampak yang berbeda jika terjadi kerusakan jaringan. Ini terjadi sebagai akibat dari pembuluh darah yang rusak diganti dengan yang baru (Sharfina, Suryono, and Suseno 2015).

Tahapan pembentukan pembuluh darah baru yang telah terdapat sebelumnya dikenal sebagai angiogenesis. Perkembangan kapiler yang saling berhubungan selama angiogenesis menciptakan jaringan pembuluh darah permanen di jaringan yang rusak yang sangat penting untuk menghilangkan debris, penyediaan nutrisi serta oksigen dalam aktivitas metabolisme sepanjang tahapan perbaikan jaringan di wilayah luka (Fitrian 2018) Salah satu ciri khas dari angiogenesis luka adalah terbentuknya pembuluh darah yang tidak

terorganisir dan perfusinya buruk, ditandai dengan kelainan bentuk kapiler dengan tunas yang tidak terlihat dan lengkung. Jumlah kapiler pada luka mencapai jumlah yang jauh lebih tinggi dibandingkan kulit normal (Okonkwo *et al.*, 2017).

Angiogenesis adalah proses di mana pembentukan pembuluh darah yang ditandai dengan ketidakmatangan, permeabilitas, dan redundansinya. Proses ini dimediasi oleh modulator pro-angiogenik, terutama faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF). Setelah dasar luka sembuh diisi dengan jaringan granulasi yang belum matang dan jaringan mikrovaskular yang belum matang, memicu pematangan dan remodeling pembuluh darah. Pematangan luka selanjutnya ditandai dengan stabilisasi kapiler mikrovaskular dan membran basal vaskular oleh populasi khusus sel mural yang disebut perisit. Perisit memperluas proses sitoplasma panjang yang menyelimuti sel-sel endotel. Dalam beberapa tahun terakhir, peran perisit dalam fungsi pembuluh darah telah menarik banyak perhatian. Studi menunjukkan bahwa perisit tidak hanya berinteraksi dengan sel endotel untuk mengatur angiogenesis, tetapi juga berinteraksi dengan sel epitel, fibroblast dan leukosit yang terlibat dalam penyembuhan luka dan regenerasi jaringan. (Okonkwo *et al.*, 2020)



Gambar 2.1. Gambaran histopatologi tingkat angiogenesis temuan penelitian (HE, 400x). Ket: (A) Kelompok perlakuan 0%, (B) Kelompok perlakuan 16%, (C) Kelompok perlakuan 24%, dan (D) Kelompok perlakuan 32% (Kusmaya *et al.*, 2022).

2.2.2. Peranan Angiogenesis dalam penyembuhan luka

Suplai oksigen esensial pada luka diatur oleh proses angiogenesis yaitu pembentukan pembuluh darah baru atas pembuluh darah yang telah terdapat sebelumnya. Angiogenesis meletakkan pembuluh darah dan memastikan perfusi jaringan. Proses ini diatur oleh jalur penginderaan oksigen yang menginduksi ekspresi aspek pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) oleh sel di jaringan yang kekurangan oksigen untuk mendorong pertumbuhan pembuluh darah ke dalam (Saman *et al.* 2020).

Penyembuhan luka adalah kasus klasik hipoksia jaringan lokal yang timbul dari hilangnya suplai darah akibat trauma dan oklusi

trombotik. Selain itu, fase proliferasi penyembuhan luka sangat bersifat metabolik dengan peningkatan kebutuhan oksigen dan nutrisi sehingga pemulihan suplai darah sangat penting. Pada luka kulit, suplai oksigen juga penting untuk aktivitas antibakteri fagosit yang mengalami ledakan pernafasan. Dalam lingkungan dengan oksigen rendah, VEGF diproduksi oleh sel-sel inflamasi pada dasar luka serta diaktifkan oleh fibroblas dan keratinosit (Saman *et al.* 2020).

Faktor yang diinduksi hipoksia-1 (HIF-1), adalah pengatur utama homeostasis oksigen dan merangsang angiogenesis melalui VEGF. HIF-1 berkontribusi pada tahap penyembuhan luka lainnya melalui perannya dalam migrasi sel, kelangsungan hidup sel dalam kondisi hipoksia, pembelahan sel, dan sintesis matriks. Penelitian yang mengevaluasi angiogenesis pada luka dilakukan dengan menggunakan sel kulit primer yang dikultur dalam ruang hipoksia yang dirancang khusus sehingga memungkinkan berbagai kondisi kultur jaringan mulai dari hipoksia hingga tingkat oksigen supra-fisiologis (Saman *et al.* 2020).

Sel di lingkungan luka yang tidak dalam proses penyembuhan berada dalam lingkungan yang keras dengan enzim, perubahan pH, sel-sel inflamasi dan matriks yang mengalami remodeling. Lingkungan mikro dengan vaskularisasi buruk ini biasanya memiliki kandungan oksigen yang rendah. Di laboratorium, suplai oksigen ke

sel-sel luka dapat ditiru oleh ruang hipoksia yang memungkinkan studi tentang kemanjuran biomaterial dan pembalut luka yang sedang dikembangkan untuk merangsang angiogenesis (Saman *et al.* 2020).

2.3. *Dialkyl Carbamoyl Chloride*

2.3.1. Definisi

DACC adalah turunan asam lemak yang bersifat hidrofobik. Mikroorganisme, yang umumnya bertanggung jawab menyebabkan SSI (*Surgical Site Infection*) atau mengkolonisasi luka kronis, umumnya memiliki permukaan ekstraseluler yang bersifat hidrofobik, dan oleh karena itu akan menempel secara ireversibel pada lapisan DACC pada balutan. Penggantian balutan berikutnya akan mengakibatkan hilangnya sejumlah besar mikroba dan berkurangnya jumlah bakteri bebas di lokasi luka. Penghilangan bakteri secara mekanis mempunyai beberapa keuntungan potensial tambahan, tidak ada bukti terjadinya penyerapan komponen balutan berlapis DACC pada luka atau sistemik, atau reaksi merugikan selain terhadap komponen perekat. Mungkin yang paling penting karena mekanisme kerja antibakteri bersifat fisik (Rippon *et al.*, 2021).



Gambar 2.2. *Dialkyl Carbamoyl Chloride*
 Sumber: *Dialkyl Carbamoyl Chloride*
 (<https://www.farmacialogoncalves.com.pt/cutimed-sorbact-7x9-cm-5und.html>)

2.3.2. Kelebihan dan Kekurangan DACC

Hidrofobik berbahan katun anti air yang mengandung senyawa aktif *dialkyl carbamoyl chloride* (DACC) yang memiliki sifat anti air yang kuat. Kualitas ini selaras dengan sifat bakteri, sehingga lebih disukai untuk membentuk ikatan, sehingga ketika pembalut diganti bakteri yang ada di permukaan luka juga ikut terbuang (Munandar 2022).

➤ Kelebihan dari DACC (Munandar 2022) :

- Mengikat mikroorganisme di luka hingga mencegah kolonisasi yang di akhirnya mencegah risiko infeksi.
- Tidak memunculkan resistensi.
- Tidak mempunyai sifat sitotoksik utamanya bagian jaringan granulasi.
- Tidak menimbulkan alergi.

- Kekurangan dari DACC (Munandar 2022) :
 - Tidak ada menyerap eksudat banyak.
 - Biasanya memerlukan secondary dressing.

2.4. Hubungan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* dengan Angiogenesis

DACC akan mengikat serta menonaktifkan bakteri atau mikroorganisme. Ikatan ini mempunyai sifat *ireversibel* hingga bakteri/mikroorganisme hendak pecah ketika balutan diganti. Pecahnya bakteri akan mempercepat tahapan penyembuhan luka. Karena mekanismenya ialah pengikatan serta menghilangkan bakteri, untuk itu tidak terdapat risiko bakteri jadi resisten serta kurangnya bakteriolisis mengatasi pelepasan endotoksin ke dasar luka (Azizah *et al.* , 2019).

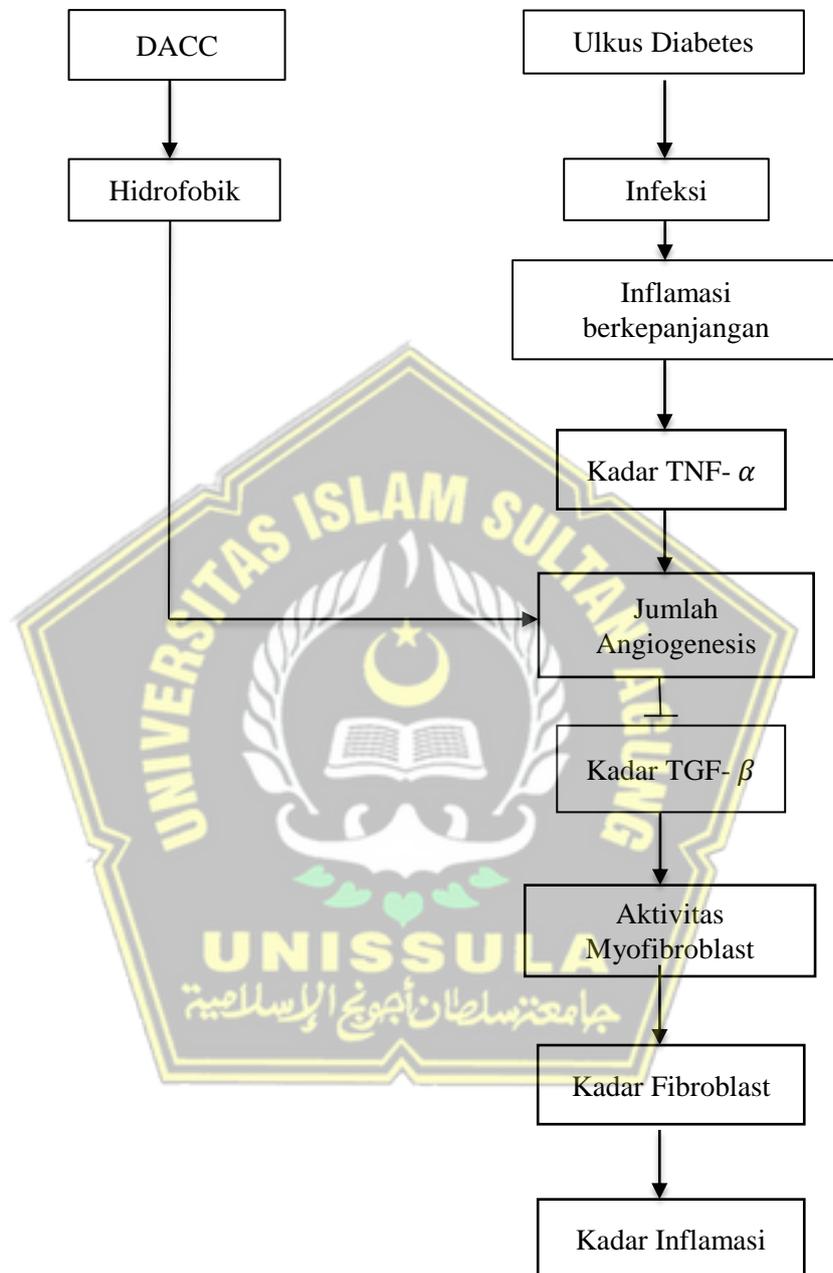
Mekanisme kerja antimikroba dengan DACC adalah pengikatan dan penghilangan secara fisik, maka tidak adanya pembunuhan dan gangguan sel mikroorganisme seperti yang terjadi pada kerja antibiotik, agen antimikroba lainnya. antiseptik mencegah pelepasan endotoksin ke dasar luka, meminimalkan stimulus inflamasi tambahan (Rippon *et al.*, 2021).

Penyembuhan luka ialah tahapan yang kompleks serta fleksibel yang ditandai dengan beberapa kejadian yang ada di hampir semua tipe cedera jaringan serta kerusakan jaringan. Keadaan ini mulanya menjadikan peradangan sampai jaringan yang rusak sebab trauma bisa diperbaiki. Sepanjang fase awal respons peradangan, neutrofil serta makrofag hendak masuk pada jaringan tubuh yang terjadi cedera ataupun luka (Arief *et al.* , 2016).

Selama proses penyembuhan luka, berbagai sel inflamasi termasuk neutrofil, makrofag, sel endotel, dan fibroblas, menghasilkan superoksida. Aktivasi neutrofil dan makrofag merupakan sumber utama superoksida yang dikurangi melalui aksi isoform fagosit yang dikenal sebagai NADPH oksidase. Faktor-faktor seperti trombin, PDGF, dan Tissue Necrosis Factor alpha (TNF- α) diperlukan untuk mendorong sel endotel melepaskan superoksida sebaliknya, interleukin (IL-1), TNF- α , dan faktor aktivasi trombosit (PAF) mendorong fibroblas melepaskan superoksida (Arief *et al.*, 2016).

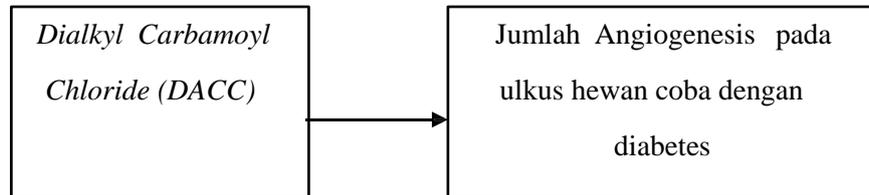


2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.3. Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.4. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Terdapat pengaruh penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap Angiogenesis pada ulkus hewan coba dengan diabetes.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Sejalan dengan tujuan penelitian ini, penelitian ini menggunakan pendekatan eksperimental, khususnya menggunakan desain kelompok kontrol *post-test only*. Penelitian ini terdiri dari tiga kelompok yang dikarakteristikkan sebagai berikut: satu kelompok difokuskan pada ulkus hewan coba diabetes, satu kelompok lainnya diobati dengan *NaCl* 0,9%, dan satu kelompok ketiga yang menerima *Dialkyl Carbamoyl Chloride*.



Gambar 3.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan :

S : Sample Tikus Wistar 27 ekor

R : Randomisasi

K : Kelompok kontrol ulkus hewan coba dengan diabetes terdiri dari 9 tikus wistar

P1 : Kelompok ulkus hewan coba dengan diabetes + *NaCl* 0,9% terdiri dari 9 tikus wistar

P2 : Kelompok ulkus hewan coba dengan diabetes + *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terdiri dari 9 tikus wistar

O1 : Observasi kelompok ulkus hewan coba. Tikus diinduksi *Streptozotocin nicotinamide*, dibuat luka, diberi kassa dan plester bening

O2 : Observasi kelompok ulkus hewan coba + *NaCl* 0.9% Tikus

- diinduksi streptozotocin nicotinamide, dibuat luka, dialirkan NaCl 0,9%, serta diberi kassa dan plester bening
- O3 : Observasi kelompok ulkus hewan coba + *Dialkyl Carbamoyl Chloride* Tikus diinduksi streptozotocin nicotinamide, dibuat luka, diberi *Dialkyl Carbamoyl Chloride*, serta diberi kassa dan plester bening.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Dialkyl Carbamoyl Chloride

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Jumlah Angiogenesis

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. *Dialkyl Carbomyl Chloride*

Dialkyl Carbamoyl Chloride merupakan turunan asam lemak yang berifat hidrofobik yang kuat sehingga bakteri akan terangkat dan mempercepat proses penyembuhan luka. Penggunaan dressing DACC jenis ini lebih efektif terhadap lamanya proses penyembuhan ulkus pada penderita diabetes karena waktu yang dibutuhkan DACC untuk bekerja membunuh bakteri secara in-vitro dalam waktu 30 menit dibandingkan dengan dressing lainnya.

Dalam penelitian ini jadwal penggantian balutan dilakukan setiap 3 hari sekali selama 2 minggu. Klasifikasi data

adalah sebagai berikut :

- Ya : Sembuh dengan menggunakan *Dialkyl Carbamoyl Chloride*
- Tidak : Tidak sembuh dengan menggunakan *Dialkyl Carbamoyl Chloride*

Skala : Nominal

3.2.2.2. Jumlah Angiogenesis

Angiogenesis bermanifestasi sebagai struktur *neokapiler* dengan tepi yang berbeda, yang menampilkan lumen putih di bagian tengahnya yang diisi dengan gumpalan kecil berwarna merah yang diidentifikasi sebagai *eritrosit* atau sel darah merah, di samping nukleus berwarna ungu yang berada di sekelilingnya. Pembuluh darah menunjukkan formasi yang ditandai dengan lumen yang memiliki *tunika intima* yang sangat halus, yang mengandung sel darah merah di dalamnya. Hal ini dinilai dengan menggunakan pewarnaan *Hematoxylin Eosin*, dilihat secara mikroskopis dengan perbesaran 400X pada tiga lapang pandang untuk membandingkan kepadatan pembuluh darah kapiler pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Peningkatan angiogenesis ditunjukkan oleh peningkatan jumlah pembuluh darah yang terbentuk.

Skala : Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi yang digunakan adalah tikus wistar yang dipelihara di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada.

3.3.2. Sampel

Untuk menentukan besar sampel pada penelitian ini menggunakan rumus Federer ,yaitu :

$$(n - 1) \times (t - 1) > 15$$

$$(n - 1) \times (3 - 1) > 15$$

$$(n - 1) \times 2 > 15$$

$$2n - 2 > 15$$

$$2n > 15 + 2$$

$$n > 15 + 2 / 2$$

$$n > (15 + 2) / 2$$

$$n > 9 \text{ (dibulatkan)}$$

Keterangan :

t = jumlah kelompok

n = jumlah subjek per kelompok

Dengan menggunakan rumus *Federer*, ditentukan bahwa ada 9 tikus dalam setiap kelompok. Minimal 9 ekor tikus per kelompok digunakan untuk pengambilan sampel. Selama penelitian, ada kemungkinan besar tikus mengalami masalah kesehatan atau kematian. Oleh karena itu, jumlah keseluruhan tikus yang terlibat

dalam penelitian ini berjumlah 27 ekor. Pengelompokan tikus ke dalam kelompok dilakukan secara acak di 3 kategori pengujian.

3.3.3. Kriteria inklusi

- a. Berjenis kelamin Jantan
- b. Usia tikus 2-3 bulan
- c. Berat badan tikus 200-220 gram.
- d. Sehat dan mempunyai aktifitas normal
- e. Gula Darah Sewaktu ≥ 250 mg/dL

3.3.4. Kriteria eksklusi

- a. Tikus tampak tidak aktif dan sakit
- b. Tikus wistar yang tidak berespon setelah diinduksi diabetes

3.3.5. Kriteria *Drop Out*

Tikus mati selama penelitian

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

- a) Kandang tikus, tempat makan dan minum
- b) Timbangan digital untuk menimbang berat tikus dan pakan tikus
- c) Chamber pengecatan
- d) Sarung tangan steril
- e) Masker

- f) Kertas saring
- g) Object glass
- h) Dect glass
- i) Kapas
- j) Label
- k) Glucometer

3.4.2. Bahan Penelitian

- a) Kassa
- b) Xylol
- c) Alkohol
- d) *Dialkyl Carbamoyl Chloride*
- e) NaCl 0.9%
- f) Streptozotocin Nicotinamide
- g) Cat hematoksin
- h) Cat Eosin
- i) Canda balsam (minyak Terpentin / Minyak Tumas)

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Pengajuan Ethical Clearence

Ethical Clearence penelitian diajukan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.5.2. Persiapan Sampel

Pada kelompok subjek penelitian menggunakan hewan coba tikus wistar yang diambil secara random sebanyak 27 ekor, 27 ekor dibagi menjadi 3 kelompok dan dikandangi sesuai dengan kelompok perlakuan. Dimana setiap kelompok terdiri 9 tikus.

3.5.3. Proses pembuatan tikus diabetes

Sebanyak 27 ekor tikus wistar dilakukan induksi STZ-NA pada hari ke-1 setelah masa adaptasi dengan cara :

1. Tikus diinduksi diabetes dengan cara injeksi STZ 45 mg/KgBB dan NA 110 mg/KgBB yang sudah dilarutkan dengan citrate buffer pH 4,5 dengan konsentrasi 0,01M secara intraperitoneal pada sisi perut.

3.5.4. Proses Uji Gula darah

Seluruh sample yang sudah diinduksi STZ-NA dilakukan uji gula darah pada hari ke-4 dengan cara :

1. Masukkan tikus ke dalam selongsong sesuai dengan ukuran tubuh tikus wistar
2. Julurkan ekor tikus wistar dari selongsong
3. Lakukan insisi 0,2-2 cm dari pangkal ekor pada vena lateralis tikus dengan silet atau gunting steril
4. Teteskan darah dari ekor tikus pada glucose strip
5. Masukkan *glucose strip* pada glukomeer

3.5.5. Proses pembuatan luka pada hewan coba

Tikus dilakukan pembuatan luka dipunggung tikus dengan cara :

1. Tikus yang sudah diidentifikasi dengan gula darah \geq 250mg/dl dilakukan pembuatan luka pada sample
2. Tikus dianastesi, dengan cara injeksi xylazine 10% 10mg/kgbb + ketamine 90 % 80mg/kgbb pada punggung tikus
3. Apabila Tikus sudah tersedasi, dilakukan pencukuran rambut tikus pada punggung yang sudah dibersihkan dengan ethanol 70%
4. Pada punggung tikus wistar yang sudah dicukur dibuat luka biopsi.

3.5.6. Tahap perlakuan

Setelah dilakukan induksi STZ, sample dilakukan randomisasi dan dibagi menjadi 3 kelompok.

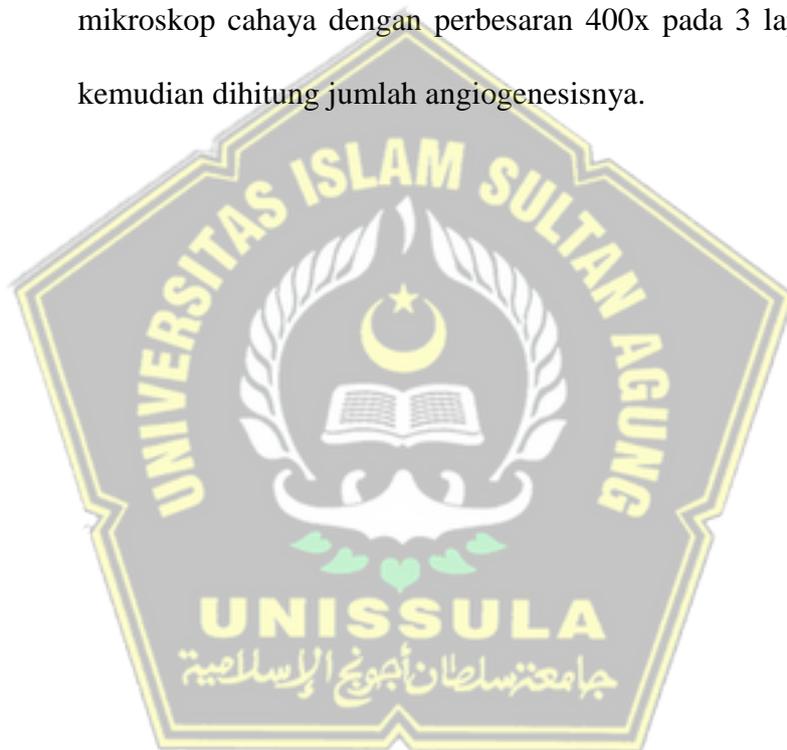
- Kelompok 1 (Kontrol), ulkus hewan coba dengan diabetes dengan pemberian Kassa dan Plester Bening.
- Kelompok 2 (Perlakuan 1), ulkus hewan coba dengan diabetes dengan pemberian Nacl, Kassa dan Plester Bening.
- Kelompok 3 (Perlakuan 2), tikus wistar dengan ulkus hewan coba dengan diabetes dengan pemberian *Dialkyl Carbamoyl Chloride*, Kassa dan Plester Bening.

3.5.7. Proses pengecatan *Hematoksin Eosin*

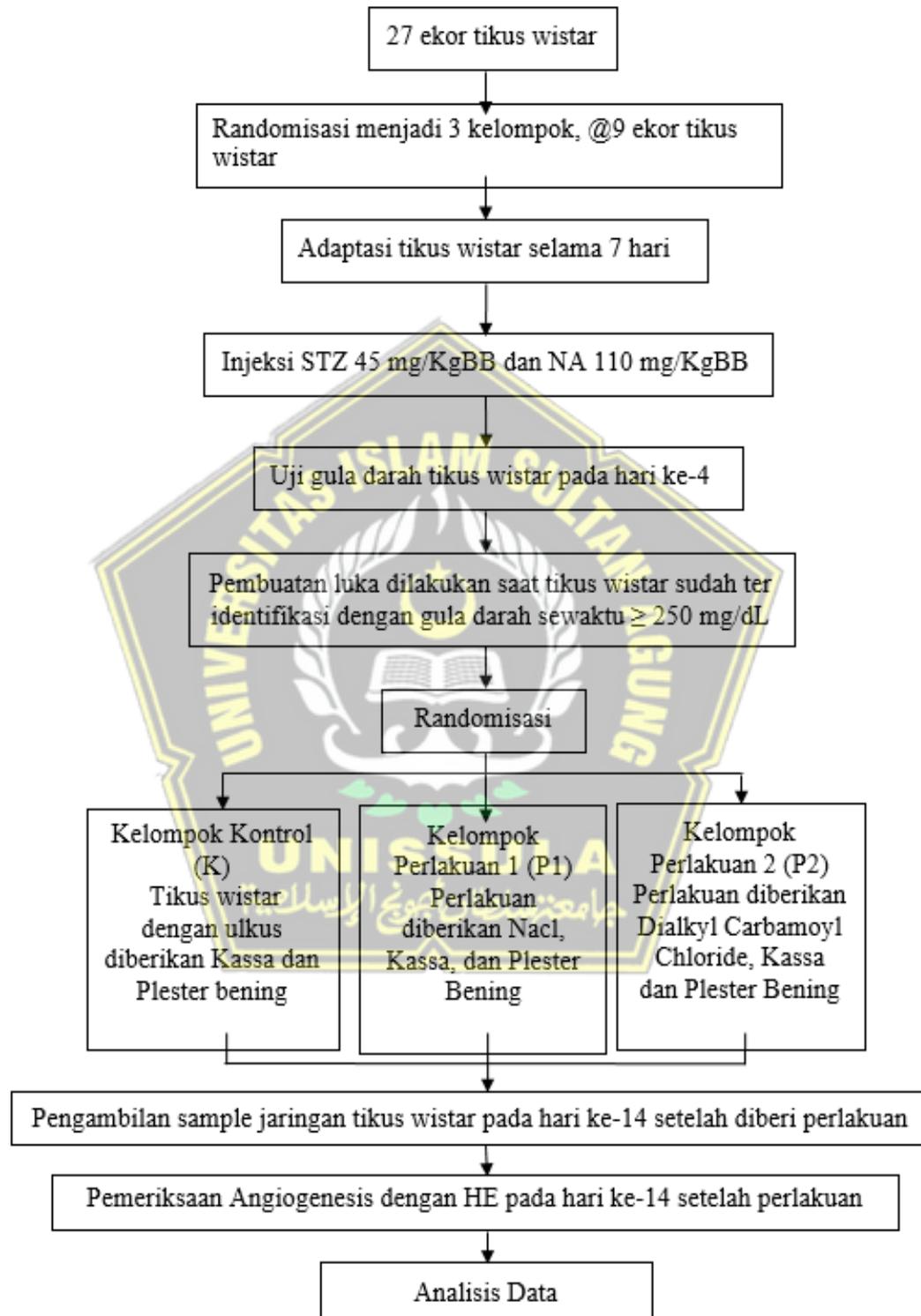
1. Deparafinisasi preparat yang telah kering dalam xylol sebanyak 3 kali (masing-masing selama 10-15 menit).
2. Masukkan ke dalam alkohol 96% sebanyak 2 kali (masing-masing selama 5 menit).
3. Cuci dengan air mengalir sampai alkohol hilang.
4. Masukkan ke dalam cat hematoksin selama 7-10 menit.
5. Cuci dengan air mengalir sampai tidak luntur.
6. Celupkan ke dalam HCl sebanyak 2 kali celup untuk dekolorisasi.
7. Cuci kembali dengan air mengalir.
8. Rendam di dalam air sebentar sampai warna menjadi biru.
9. Masukkan kedalam cat eosin selama 3-5 menit.
10. Cuci dengan air mengalir.
11. Masukkan ke dalam larutan alkohol 1.
12. Masukkan ke dalam larutan alkohol 2.
13. Cuci dengan air mengalir.
14. Tekan preparat dengan kertas, lap dengan kapas.
15. Masukkan kedalam xylol.
16. Tekan kembali preparat dengan kertas, lap dengan kapas.
17. Lakukan Mounting, dan beri nomor laboratorium.

3.5.8. Perhitungan Jumlah Angiogenesis

1. Penghitungan Jumlah Angiogenesis dilakukan pada hari ke-18 setelah pembuatan luka biopsi yang sudah diberi DACC dan kassa pada masing masing kelompok.
2. Setiap preparat terdiri dari 1 potongan, yang sudah melalui tahap pengecatan HE (Hemaktosilin Eosin), lalu dilakukan pengamatan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x pada 3 lapang pandang kemudian dihitung jumlah angiogenesisnya.



3.6 Alur Penelitian



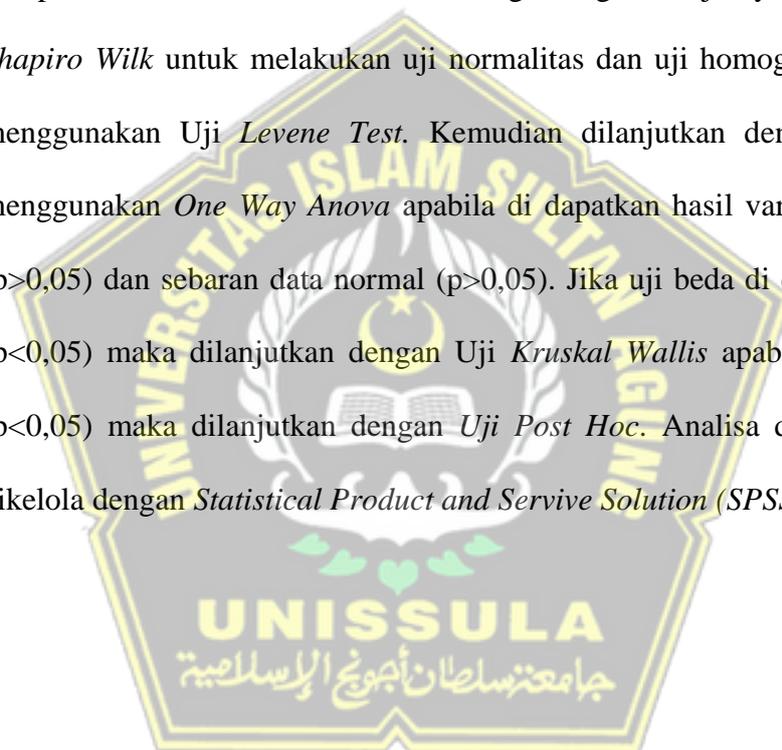
Gambar 3.2. Alur Penelitian

3.7 Tempat dan waktu

Penelitian dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada pada bulan Oktober 2024.

3.8 Analisis Hasil

Data penelitian ini dikumpulkan dan dilakukan Uji Analitik yang meliputi variable bebas dan variable tergantung. Selanjutnya dilakukan uji *Shapiro Wilk* untuk melakukan uji normalitas dan uji homogenitas dengan menggunakan Uji *Levene Test*. Kemudian dilanjutkan dengan uji beda menggunakan *One Way Anova* apabila di dapatkan hasil varian data sama ($p > 0,05$) dan sebaran data normal ($p > 0,05$). Jika uji beda di dapatkan hasil ($p < 0,05$) maka dilanjutkan dengan Uji *Kruskal Wallis* apabila didapatkan ($p < 0,05$) maka dilanjutkan dengan *Uji Post Hoc*. Analisa data penelitian dikelola dengan *Statistical Product and Service Solution (SPSS) 27*.



BAB IV

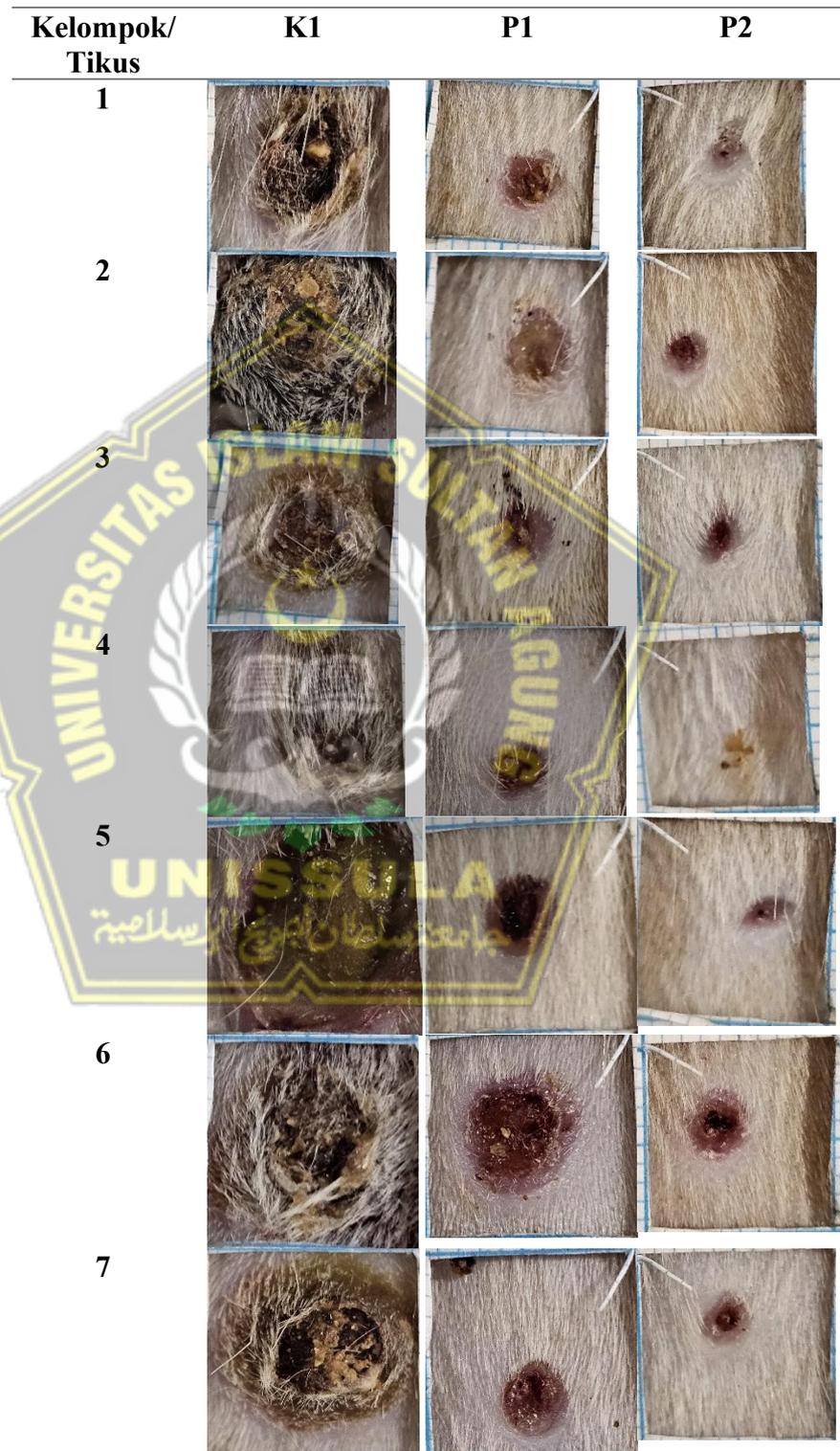
HASIL DAN PEMBAHASAN

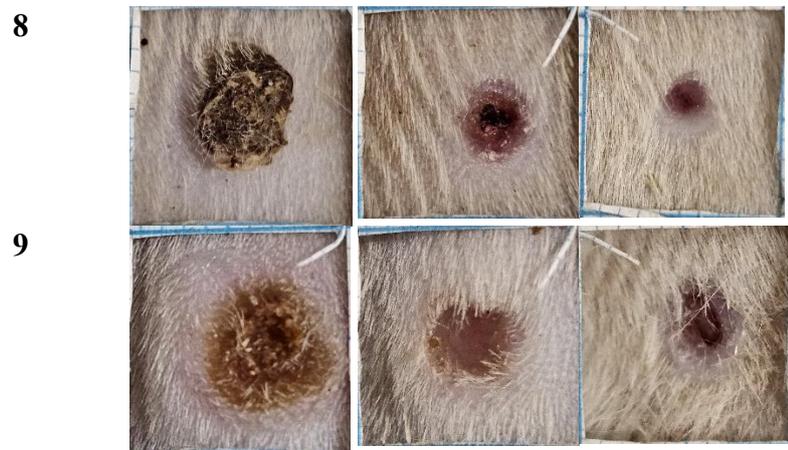
4.1. Hasil Penelitian

Dalam penelitian ini, percobaan dilakukan dengan tiga kelompok perlakuan yang berbeda. Kelompok-kelompok tersebut meliputi kelompok kontrol (K), kelompok perlakuan pertama (P1) yang menerima NaCl, dan kelompok perlakuan kedua (P2) yang diberi DACC. Setelah masa perlakuan selama 14 hari, sampel jaringan dari tikus diambil untuk menilai tingkat angiogenesis dengan menggunakan teknik pewarnaan *Hematoksin Eosin*. Penilaian normalitas dilakukan untuk memeriksa apakah data dalam setiap kategori mengikuti distribusi normal. Berdasarkan hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk*, nilai signifikansi untuk kelompok kontrol (K) adalah 0,010, untuk kelompok perlakuan pertama (P1) adalah 0,102, dan untuk kelompok perlakuan kedua (P2) adalah 0,000. Diketahui bahwa data dianggap tidak berdistribusi normal jika nilai signifikansi kurang dari 0,05, maka dapat disimpulkan bahwa data untuk kelompok K dan P2 tidak mengikuti distribusi normal, sedangkan data P1 menunjukkan distribusi normal. Data ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dalam distribusi data di antara kelompok-kelompok tersebut, yang mungkin berasal dari reaksi biologis yang berbeda terhadap penggunaan DACC, terutama yang terlihat pada kelompok P2.

Distribusi yang tidak normal pada beberapa kelompok ini mengindikasikan bahwa uji statistik parametrik seperti ANOVA tidak dapat digunakan, sehingga dipilih uji non-parametrik Kruskal-Wallis untuk menguji perbedaan antar kelompok. Hal ini penting karena uji non-parametrik lebih fleksibel dalam menangani data yang tidak memenuhi asumsi normalitas. Kemudian, hasil uji homogenitas menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0.180 ($p > 0.05$), yang berarti bahwa data memiliki variansi yang homogen. Homogenitas variansi ini penting untuk memastikan bahwa perbedaan yang ditemukan antara kelompok memang mencerminkan efek perlakuan, bukan akibat variansi yang tidak terkontrol. Dengan variansi yang homogen, dapat disimpulkan bahwa faktor-faktor seperti kondisi lingkungan, jenis luka, dan respon dasar hewan coba telah dikontrol dengan baik selama penelitian. Hasil ini juga menunjukkan bahwa pengaplikasian DACC tidak secara langsung memengaruhi variansi hasil antar kelompok. Hal ini mendukung validitas temuan bahwa perbedaan angiogenesis antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan disebabkan oleh durasi penelitian penggunaan DACC itu sendiri.

Berikut ini merupakan gambaran ulkus pada tikus Wistar pada masing-masing kelompok perlakuan :





Keterangan : (K) Tepi luka lebar dan belum menyatu dengan dasar, terdapat eksudat. (P1) Batas tepi luka lebar samar, tidak ada eksudat, terdapat jaringan granulasi 50-70%. (P2) Batas tepi luka menyempit dan samar, tidak ada eksudat, jaringan granulasi 80-100%.

Tabel 4.1. Hasil Uji Normalitas, Uji Homogenitas, Uji Kruskal Wallis

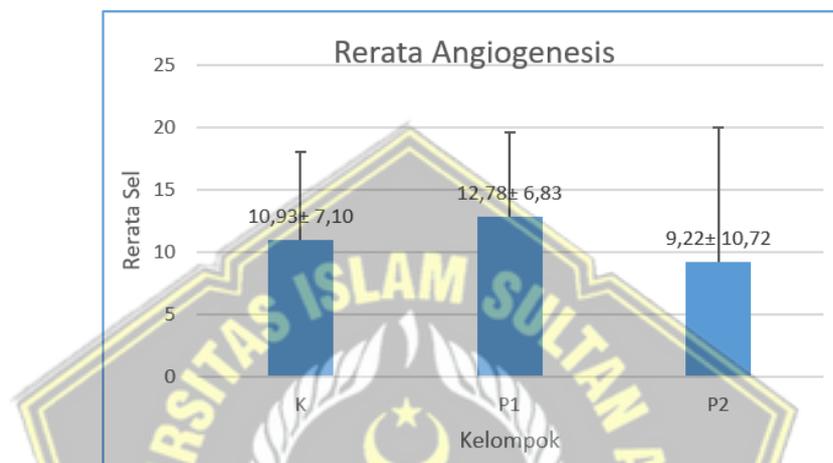
Kelompok Perlakuan	Mean \pm Std Dev.	Nilai <i>p</i>		
		<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>Levene</i>	<i>Kruskal Wallis</i>
K	10,93 \pm 7,10	0,010	0,180	0,008
P1	12,78 \pm 6,83	0,102		
P2	9,22 \pm 10,72	0,000		

Berdasarkan hasil analisis statistik, ditemukan bahwa ditemukan perbedaan yang signifikan antar kelompok dalam hal angiogenesis ($p = 0.008$), sebagaimana diungkapkan melalui uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*.

Tabel 4.2. Hasil Uji Post Hoc Angiogenesis

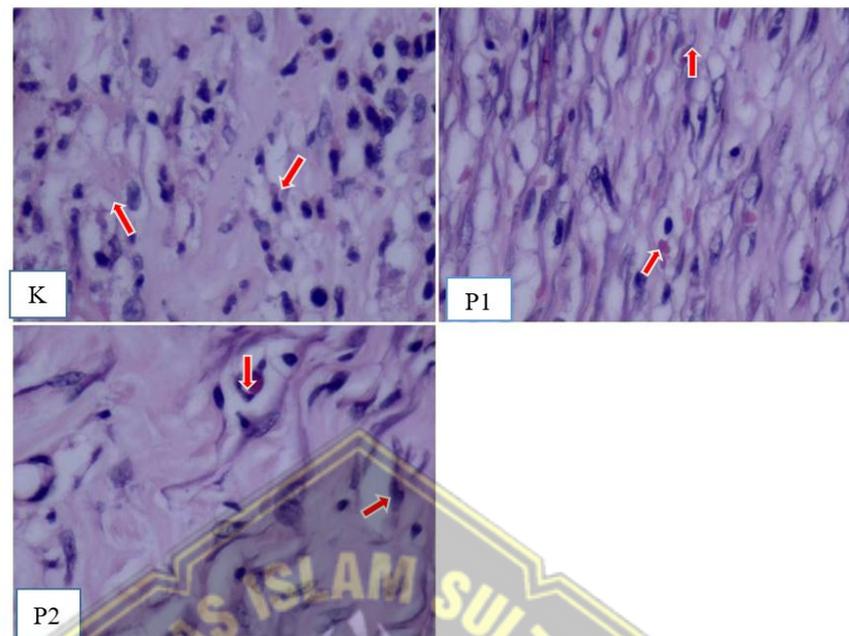
Kelompok (1)	Kelompok (2)	<i>p-value</i>
K	P1	0,206
	P2	0,043
P1	K	0,206
	P2	0,003
P2	K	0,043
	P1	0,003

Berdasarkan tabel diatas, dapat diketahui adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol (K) dan kelompok perlakuan II (P2) dengan nilai $p = 0,043$ ($p < 0,05$) dan antara P2 dengan P1 $p = 0,003$ ($p < 0,05$).



Gambar 4.1. Rerata Jumlah Angiogenesis antar kelompok

Berdasarkan tabel dan gambar diatas, dapat diamati bahwa kelompok P1 memiliki rerata jumlah angiogenesis paling tinggi, yaitu sebesar 12,78 , diikuti oleh K dengan rerata jumlah angiogenesis sebesar 10,93 , dan P2 dengan rerata jumlah angiogenesis paling rendah, yaitu sebesar 9,22.



Gambar 4.2. Mikroskopis Tingkat Angiogenesis dengan pewarnaan HE. Keterangan: (K) Kelompok Kontrol, (P1) Kelompok perlakuan dengan NaCl, kassa dan plester, (P2) Kelompok perlakuan dengan DACC kassa dan plester bening. Panah merah menunjukkan pembuluh darah baru yang terbentuk.

4.2. Pembahasan

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* (DACC) terhadap angiogenesis pada ulkus hewan coba dengan diabetes. Hasil penelitian ini menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok dalam hal angiogenesis ($p = 0.008$) berdasarkan uji Kruskal-Wallis, dengan hasil yang lebih rinci diperoleh melalui uji lanjut Post Hoc. Kelompok kontrol (K) tidak diberikan perlakuan tambahan selain kassa dan plester bening. Rata-rata angiogenesis pada kelompok ini adalah 10.93 ± 7.10 . Sebagai kelompok pembanding, K mencerminkan proses alami penyembuhan luka tanpa intervensi. Hasil pada K menunjukkan adanya angiogenesis, tetapi dalam tingkat yang lebih rendah dibandingkan

kelompok perlakuan lainnya. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa penyembuhan luka pada penderita diabetes cenderung lebih lambat karena inflamasi kronis, gangguan vaskularisasi, dan stres oksidatif yang menghambat pembentukan pembuluh darah baru.

Kelompok perlakuan pertama (P1) diberikan tambahan larutan NaCl (saline) selain kasa dan plester bening. Larutan NaCl dikenal memiliki efek fisiologis yang membantu membersihkan luka dan menciptakan lingkungan yang lebih steril. Rata-rata angiogenesis pada P1 adalah 12.78 ± 6.83 , lebih tinggi dibandingkan K. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian NaCl mampu meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru, meskipun perbedaannya dengan K tidak signifikan secara statistik ($p = 0.206$). Efek NaCl terhadap angiogenesis dapat dikaitkan dengan kemampuannya dalam mengurangi beban mikroba secara mekanis dan menciptakan lingkungan yang mendukung aktivitas sel endotel Schulz *et al.*, (2019). Namun, peningkatan yang tidak terlalu signifikan dibandingkan kontrol mengindikasikan bahwa efek NaCl hanya bersifat sementara dan tidak cukup kuat untuk mempercepat penyembuhan luka secara signifikan pada ulkus hewan coba dengan diabetes.

Kelompok perlakuan kedua (P2) mendapat tambahan DACC selain kasa dan plester bening. DACC adalah agen antimikroba fisik yang bekerja dengan mengikat bakteri secara hidrofobik mengurangi beban mikroba tanpa memicu resistensi antibiotik Ousey *et al.*, (2020). Rerata angiogenesis pada P2 yaitu 9.22 ± 10.72 lebih rendah dibandingkan K dan P1.

Penelitian ini menunjukkan bahwa DACC memiliki potensi dalam penyembuhan ulkus hewan coba dengan diabetes, tetapi efektivitasnya bergantung pada lamanya penelitian dan metode aplikasi. Untuk aplikasi klinis, diperlukan studi lebih lanjut untuk mengeksplorasi penggunaan DACC yang optimal dan kombinasinya dengan agen lain guna meningkatkan angiogenesis dan mempercepat penyembuhan luka. Hasil pada kelompok P2 yang menunjukkan angiogenesis lebih rendah dapat dipengaruhi oleh lamanya waktu penelitian yang tidak optimal. Cooper & Jenkins (2016) mencatat bahwa penggunaan DACC dalam konsentrasi yang terlalu tinggi dapat memicu iritasi jaringan lokal, yang pada akhirnya menghambat proses penyembuhan. Hal ini mungkin relevan dalam penelitian ini, mengingat kelompok P2 mendapatkan perlakuan DACC dibandingkan K dan P1. Daeschlein *et al.* (2017) melaporkan bahwa konsentrasi DACC yang terlalu tinggi dapat menyebabkan iritasi jaringan, menghambat aktivitas fibroblas, dan mengurangi pembentukan pembuluh darah baru. Selain itu, diabetes sebagai kondisi dasar juga memainkan peran penting dalam hasil penelitian ini. Diabetes menyebabkan mikroangiopati, inflamasi kronis, dan gangguan migrasi sel endotel, yang semuanya dapat menghambat angiogenesis (Tellechea *et al.*, 2018).

Menurut pena *et al* (2022) tentang penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* membuktikan bahwa pembalutan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* memberikan efek tidak langsung pada aktivitas fibroblast. Dalam konteks penelitian ini, penggunaan DACC pada kelompok P2 tampaknya cukup

efektif untuk mengatasi hambatan tersebut, tetapi tidak optimal pada P1 karena tidak menggunakan DACC, yang menunjukkan pentingnya pendekatan yang disesuaikan dengan kondisi masing-masing pasien.

Penelitian ini sejalan dengan temuan Armi *et al.*, (2023) yang menunjukkan bahwa DACC dapat meningkatkan migrasi fibroblas dan proliferasi sel endotel dalam luka diabetik. Penelitian lain oleh Wilson (2018) juga mendukung hasil ini, dengan menyebutkan bahwa pembalut berbasis DACC mampu mengurangi beban mikroba secara signifikan, sehingga menciptakan lingkungan luka yang lebih kondusif untuk penyembuhan. Namun, ada perbedaan hasil dibandingkan dengan penelitian Malone *et al.*, (2023) yang menunjukkan bahwa efektivitas DACC sangat bergantung pada parameter seperti durasi aplikasi.

Prehananto *et al.*, (2021) yang menunjukan bahwa terjadi peningkatan angiogenesis dalam penelitiannya yang dilakukan selama 7 hari dan akan menurun jumlahnya dalam 14 hari. Dalam penelitian ini, hasil angiogenesis yang lebih rendah pada kelompok P2 mungkin mencerminkan temuan tersebut, di mana durasi lamanya penelitian yang tidak sesuai dapat memengaruhi hasil akhir. Armi *et al.*, (2023) berhasil membuktikan bahwa terdapat perbedaan rata-rata lamanya proses penyembuhan luka antara terapi PHMB dan DACC. Lama penyembuhan luka paling cepat pada kelompok *Dialkyl Carbamoyl Chloride* yaitu selama 3 hari dan maksimal 19 hari (Armi, Fitriani, Sartika, & Setiawan, 2023).

Hasil olah data mendukung hipotesis bahwa DACC memiliki efek positif pada angiogenesis pada ulkus hewan coba dengan diabetes, tetapi efektivitasnya tergantung pada metode aplikasi dan lamanya pemakaian. Temuan ini memberikan wawasan penting tentang potensi DACC sebagai terapi tambahan dalam penyembuhan ulkus hewan coba dengan diabetes, sekaligus pentingnya optimalisasi parameter aplikasinya. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi mekanisme molekuler yang mendasari efek DACC, serta untuk menentukan durasi penelitian yang paling efektif dalam berbagai kondisi klinis.

4.3. Keterbatasan Penelitian

Peneliti mengetahui masih ada beberapa kekurangan dalam penelitian ini yaitu durasi waktu penelitian yang dilakukan, hal ini mungkin belum cukup mengevaluasi pengaruh penggunaan *Dialky Carbamoyl Chloride* terhadap jumlah angiogenesis dan penyembuhan ulkus secara menyeluruh.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai pengaruh pemberian DACC terhadap angiogenesis pada ulkus hewan coba dengan diabetes, dapat disimpulkan bahwa :

1. Rerata jumlah angiogenesis pada tiap kelompok, yaitu: Kelompok kontrol (K) adalah $10,93 \pm 7,10$, kelompok perlakuan (P1) adalah $12,78 \pm 6,83$, kelompok perlakuan 2 (P2) adalah $9,22 \pm 10,72$.
2. Rerata jumlah angiogenesis P1 (ulkus hewan coba dengan diabetes di beri Nacl, kassa dan plester bening) merupakan rerata paling tinggi daripada kelompok K dan P2.
3. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada tikus yang diberi DACC di lihat dari jumlah angiogenesis.

5.2. Saran

1. Peneliti selanjutnya dapat memodifikasi kedalaman luka yang di gunakan untuk penelitian.
2. Peneliti selanjutnya dapat mengevaluasi durasi penelitian untuk mengevaluasi efek penggunaan DACC terhadap jumlah angiogenesis dalam penyembuhan ulkus hewan coba dengan diabetes secara komprehensif.

DAFTAR PUSTAKA

- Adi, Prasetyo, Yolanda Aulia Hapsari, Azimah Nurin Nafilah, and Zainal Arifin. 2019. "Jumlah Fibroblas Dan Angiogenesis Setelah Pemberian Gel Getah Jarak Cina Pada Ulserasi Tikus Wistar." *E-Prodentia Journal of Dentistry* 3 (1): 180–86. <https://doi.org/10.21776/ub.eprodenta.2019.003.01.1>.
- Akbar, Yudi, Mursal, Hayatun Thahira, and Novia Rizana. 2021. "Tingkat Kualitas Hidup Pasien Luka Kaki Diabetik." *Jurnal Keperawatan* 19 (2): 6.
- Alvarenga, Marina Barreto, Adriana Amorim Francisco, Sonia Maria Junqueira Vasconcellos De Oliveira, Flora Maria Barbosa Da Silva, Gilcéria Tochika Shimoda, and Lucas Petri Damiani. 2015. "Episiotomy Healing Assessment: Redness, Oedema, Ecchymosis, Discharge, Approximation (REEDA) Scale Reliability." *Revista Latino-Americana de Enfermagem* 23 (1): 162–68. <https://doi.org/10.1590/0104-1169.3633.2538>.
- Armi, Armi, Dewi Fitriani, Mila Sartika, and Yana Setiawan. 2023. "The Effectiveness of Wound Caring Technique with Polyhexamethylene Biguanide and Dialkyl Carbamoyl Chloride to Healing Process Duration of Diabetic Foot Ulcer Patient." *Jurnal Keperawatan Padjadjaran* 11 (1): 18–24. <https://doi.org/10.24198/jkp.v11i1.2152>.
- Armi, Rita Dwi Pratiwi, Santih Susantih, and Sulistia Salbiah. 2021. "Efektivitas Dialkylcarbamoylchloride Dan Silver Dressing Terhadap Proses Penyembuhan Luka Pada Pasien Ulkus Makanan Diabetik Di Puskesmas Kota Bekasi." *Jurnal Ilmiah Kesehatan Medika Drg. Suherman* 03 (01): 2745.
- Cahyaningtyas, Utami and Rini Werdiningsih. 2022. "Analisis Faktor Lama Penyembuhan Kaki Diabetes/Ulkus Diabetikum Pada Pasien Dm Tipe 2." *Jurnal Media Administrasi* 7 (1): 28–39.
- Cooper, R., & Jenkins, L. (2016). Binding of two bacterial biofilms to dialkyl carbamoyl chloride (DACC)-coated dressings in vitro. *Journal of Wound Care*, 25(2), 76–82. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.2.76>
- Dayya, David, Owen O'Neill, Nusrat Habib, Joanna Moore, Kartik Iyer, and Tania B. Huedo-Medina. 2022. "Debridement of Diabetic Foot Ulcers: Public Health and Clinical Implications - a Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression." *BMJ Surgery, Interventions, and Health Technologies* 4 (1). <https://doi.org/10.1136/bmjst-2021-000081>.
- Febrina, Gebby, and Ferina. 2022. "Evidence Based Case Report (EbcR) : Penggunaan Kassa Kering Steril Pada Perawatan Tali Pusat Terhadap

Bayi Baru Lahir.” *Jurnal Kesehatan Siliwangi*, 205–11.

- Fitrian, Ahyana. 2018. “Efek Angiogenesis Gel Ekstrak Daun Lamtoro (*Leucaena Leucocephala*) Pada Luka Insisi Tikus.” *Jurnal Biosains Pascasarjana* 20 (1): 22. <https://doi.org/10.20473/jbp.v20i1.2018.22-32>.
- Iwao, A., Higashi, A., Moriuchi, Y., Ashizuka, S., Ikari, N., Kashiyama, K., & Tanaka, K. (2023). Dialkylcarbamoyl Chloride-Coated Dressings in the Control of Wound Odor. *International Journal of Surgical Wound Care*, 4(4), 133–138. https://doi.org/10.36748/ijswc.4.4_133
- Kusmayani, Ketut Novi, Anak Agung Gde Jaya Warditha, and I Ketut Berata. 2022. “Aktivitas Angiogenesis Gel Extract Biji Cacao Pada Penyembuhan Luka Insisi Gusi Marmut.” *Buletin Veteriner Udayana*, no. 158: 295. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2022.v14.i03.p14>.
- Malone, M., Radzieta, M., Schwarzer, S., Walker, A., Bradley, J., & Jensen, S. O. (2023). In vivo observations of biofilm adhering to a dialkylcarbamoyl chloride-coated mesh dressing when applied to diabetes-related foot ulcers: A proof of concept study. *International Wound Journal*, 20(6), 1943–1953.
- Muliyah, Pipit Dyah Aminatun, Sukma Septian Nasution, Tommy Hastomo, Setiana Sri Wahyuni Sitepu, Tryana. 2020. *Journal GEEJ* 7 (2): 7–54.
- Munandar, Arif. 2022. *Perawatan Luka Dan Terapi Komplementer*. www.medsan.co.id.
- Okonkwo, Uzoagu A., Lin Chen, Da Ma, Veronica A. Haywood, May Barakat, Norifumi Urao, and Luisa A. DiPietro. 2020. “Compromised Angiogenesis and Vascular Integrity in Impaired Diabetic Wound Healing.” *PLoS ONE* 15 (4): 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231962>.
- Okonkwo, Uzoagu A., and Luisa A. Dipietro. 2017. “Diabetes and Wound Angiogenesis.” *International Journal of Molecular Sciences* 18 (7): 1–15.
- Ortega-Peña, S., Chopin-Doroteo, M., Tejada-Fernández de Lara, A., Giraldo-Gómez, D. M., Salgado, R. M., & Kröttsch, E. (2022). Dialkyl Carbamoyl Chloride-Coated Dressing Prevents Macrophage and Fibroblast Stimulation via Control of Bacterial Growth: An In Vitro Assay. *Microorganisms*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091825>
- Ousey, K., Stephenson, A., & Houghton, P. (2020). DACC sebagai agen antimikroba fisik dalam perawatan luka: Mekanisme dan aplikasinya.

International Journal of Wound Management, 17(4), 205–211.
<https://doi.org/10.5678/ijwm.2020.017.205>

- Prehananto, Herlambang, Hening Tuti Hendrarti, Nikmatu Sa'adah, and Widaad Rizqullah. 2021. "Peningkatan Angiogenesis Pada Ulkus Traumatikus Setelah Pemberian Gel Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum Sanctum L.*)" *Journal of Oral Health Care* 9(2): 121. <https://www.e-journal.poltekkesjogja.ac.id/index.php/JGM/article/view/1235>.
- Schulz, A., Müller, B., & Richter, K. (2019). Pengaruh NaCl terhadap angiogenesis pada penyembuhan ulkus diabetik. *Jurnal Perawatan Luka*, 28(2), 125–132. <https://doi.org/10.1234/jwl.2019.028.125>
- Sharfina, Suryono, and Arief Suseno. 2015. "Efek Angiogenesis Lumbrokinase Terhadap Gambaran Histopatologi Jantung Tikus Galur Wistar Hipertensi." *e-Jurnal Pustaka Kesehatan* 3(1): 24–28.
- Totty, J. P. et al. 2017. "Dialkylcarbamoyl Chloride (DACC)-Coated Dressings in the Management and Prevention of Wound Infection: A Systematic Review." *Journal of Wound Care* 26(3): 107–14.
- Roza, Rizky Loviana, Rudy Afriant, and Zulkarnain Edward. 2015. "Faktor Risiko Terjadinya Ulkus Diabetikum Pada Pasien Diabetes Mellitus Yang Dirawat Jalan Dan Inap Di RSUP Dr. M. Djamil Dan RSI Ibnu Sina Padang." *Jurnal Kesehatan Andalas* 4 (1): 243–48. <https://doi.org/10.25077/jka.v4i1.229>.
- Saman, Harman, Syed Shadab Raza, Shahab Uddin, and Kakil Rasul. 2020. "Inducing Angiogenesis, a Key Step in Cancer Vascularization, and Treatment Approaches." *Cancers* 12 (5): 1–18.
- Sharfina, Suryono, and Arief Suseno. 2015. "Efek Angiogenesis Lumbrokinase Terhadap Gambaran Histopatologi Jantung Tikus Galur Wistar Hipertensi." *E-Jurnal Pustaka Kesehatan* 3 (1): 24–28.
- Stanirowski, P. J., Bizoń, M., Cendrowski, K., & Sawicki, W. (2016). Randomized Controlled Trial Evaluating Dialkylcarbamoyl Chloride Impregnated Dressings for the Prevention of Surgical Site Infections in Adult Women Undergoing Cesarean Section. *Surgical Infections*, 17(4), 427–435. <https://doi.org/10.1089/sur.2015.223>
- Trisnawati, Rima Berti Anggraini, and Rezka Nurvinanda. 2023. "Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Terjadinya Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Melitus." *Indonesian Journal of Nursing and Health Sciences* 4 (2): 85–94.

- Totty, J. P., Bua, N., Smith, G. E., Harwood, A. E., Carradice, D., Wallace, T., & Chetter, I. C. (2017). Dialkylcarbamoyl chloride (DACC)-coated dressings in the management and prevention of wound infection: A systematic review. *Journal of Wound Care*, 26(3), 107–114. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.3.107>
- Wilson, P. (2018). The Effectiveness of Dialkylcarbamoylchloride (DACC) coated dressings in the management of foot ulceration in people with Diabetes . A case series Aim : May.
- Wintoko, Risal, and Adilla Dwi Nur Yadika. 2020. “Manajemen Terkini Perawatan Luka.” *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung* 4 (2): 183-89.

