

**PENGARUH PENGGUNAAN *DIALKYL CARBAMOYL CHLORIDE*
TERHADAP JUMLAH MAKROFAG 1 PADA ULKUS
HEWAN COBA DENGAN DIABETES
Studi Eksperimental Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar
yang diinduksi Streptozotocin Nicotinamide**

Skripsi

Disusun untuk memenuhi Sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh :

Nilla Nurmalita Dati

30102100152

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2025

SKRIPSI
PENGARUH PENGGUNAAN *DIALKYL CARBAMOYL CHLORIDE*
TERHADAP JUMLAH MAKROFAG 1 PADA ULKUS HEWAN COBA
DENGAN DIABETES

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

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Nilla Nurmalita Dati

30102100152

Telah dipertahankan didepan Dewan Penguji

Pada Tanggal 24 Januari 2025

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B, FINACS

Pembimbing II



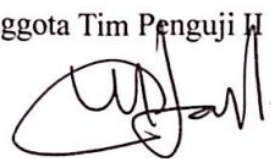
dr. R. Vito Mahendra E, M.Si.Med Sp.B-KBD

Anggota Tim Penguji I



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

Anggota Tim Penguji II



dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed

Semarang, 24 Januari 2025

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nilla Nurmalita Dati

NIM : 30102100152

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah berjudul :

**"PENGARUH PENGGUNAAN *DIALKYL CARBAMOYL CHLORIDE*
TERHADAP JUMLAH MAKROFAG 1 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 alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 24 Januari 2025

Yang menyatakan,



Nilla Nurmalita Dati

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah robbil'alamin, segala puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala rahmat-Nya penulis telah diberikan kesempatan, kesehatan, kesabaran, serta kekuatan sehingga skripsi yang berjudul, **"PENGARUH PENGGUNAAN *DIALKYL CARBAMOYL CHLORIDE* TERHADAP JUMLAH MAKROFAG 1 PADA ULKUS HEWAN COBA DENGAN DIABETES"** sebagai sebagian persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan skripsi ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada berbabagai pihak, antara lain kepada :

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang telah memberikan ijin kepada penulis untuk melakukan penelitian ini.
2. Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B, FINACS selaku dosen pembimbing pertama dan dr. R. Vito Mahendra E, M.Si.Med Sp.B-KBD selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan bimbingan, wawasan, arahan, motivasi, dan meluangkan waktu sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
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 menguji dan memberikan bimbingan untuk perbaikan dan penyelesaian 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. Keluarga tercinta Bapak Suyoto, Ibu Darwati serta kakak Anang Nurmahendra Data, Mellysa Dwi Jayanti, Dwicky Nurmahendra Data, Sanjaya Vita, yang telah memberikan kasih sayang, fasilitas dan dukungan yang tiada henti selama penyusunan skripsi ini.
6. Kepada Yogi Widiyanto yang senantiasa membantu, menemani, dan memberikan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini.
7. Teman seperjuangan skripsi yaitu Nia Karshela, Neva Callysta, Fidela Mita, Septya Pungky, Fanny Salsabilla yang selalu mendukung dan bersama-sama melakukan penelitian dan menyusun skripsi ini.
8. Sahabat penulis dibangku perkuliahan yang selalu kebersamai dalam tiga setengah tahun ini yaitu : Dea Ayu Sri Wulansari, Faisya Salsabila Nadhifa, Fidela Mita Berliana, Intan Marlinta, Revi Mariska yang telah memberikan dukungan, motivasi dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
9. Seluruh pihak yang telah membantu penulis untuk menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.

Semoga Allah SWT berkenan membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih sangat terbatas dan jauh dari sempurna, oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis berharap semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Semarang, 24 Januari 2025

Nilla Nurmalita Dati

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	6
1.3. Tujuan Penelitian	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. Makrofag 1	8
2.1.1. Definisi Makrofag 1.....	8
2.1.2. Peranan Makrofag 1 Pada Penyembuhan luka Ulkus Diabetikum.....	9
2.2. Diabetes Melitus.....	10
2.3. Ulkus Diabetikum.....	13
2.3.1. Definisi Ulkus Diabetikum	13
2.3.2. Patofisiologi Ulkus Diabetikum.....	14
2.3.3. Manifestasi Ulkus Diabetikum	14
2.3.4. Penyembuhan Luka Pada Ulkus Diabetikum	15
2.3.5. Klasifikasi ulkus diabetikum.....	17
2.3.6. Penatalaksanaan Ulkus Diabetikum.....	17

2.4. Metode Perawatan Luka Pada Ulkus Diabetikum.....	19
2.4. Kerangka Teori.....	23
2.5. Kerangka Konsep	23
2.6. Hipotesis.....	24
BAB III METODE PENELITIAN	25
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	25
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	26
3.2.1. Variabel.....	26
3.2.2 Definisi Operasional	26
3.3. Populasi dan Sample	27
3.3.1. Populasi.....	27
3.3.2. Sample.....	28
3.3.3. Kriteria inklusi	29
3.3.4. Kriteria eksklusi	29
3.3.5. Kriteria <i>Drop Out</i>	29
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian	29
3.4.1. Instrumen Penelitian	29
3.4.2. Bahan Penelitian	30
3.5. Cara Penelitian	30
3.5.1. Pengajuan Ethical Clearance.....	30
3.5.2. Persiapan sample.....	31
3.5.3. Proses Pembuatan Tikus Diabetikum	31
3.5.4. Proses Uji Gula Darah	31
3.5.5. Proses Pembuatan Luka Pada Hewan Coba.....	32
3.5.6. Tahap Perlakuan.....	32
3.5.7. Proses pengecatan <i>Hematoksilin Eosin</i>	33
3.5.8. Perhitungan Jumlah Makrofag 1	34
3.6. Alur penelitian	35
3.7. Tempat dan Waktu	36
3.8. Analisis Hasil	36
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	37

4.1. Hasil Penelitian	37
4.2. Pembahasan.....	41
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	47
5.1. Kesimpulan	47
5.2. Saran	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN.....	55



DAFTAR SINGKATAN

IL-12	: <i>Interleukin 12</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
DACC	: <i>Dialkyl Carbamoyl Chloride</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
DM	: Diabetes Melitus
STZ	: Streptozotocin
WHO	: World Health Organization
SABC	: <i>Streptavidin Conjugate</i>
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solution</i>
M1	: Makrofag 1
M2	: Makrofag 2
NA	: Nicotinamide
TNF- α	: Tissue Necrosis alfa
PAF	: <i>Platelet Activation Factor</i>



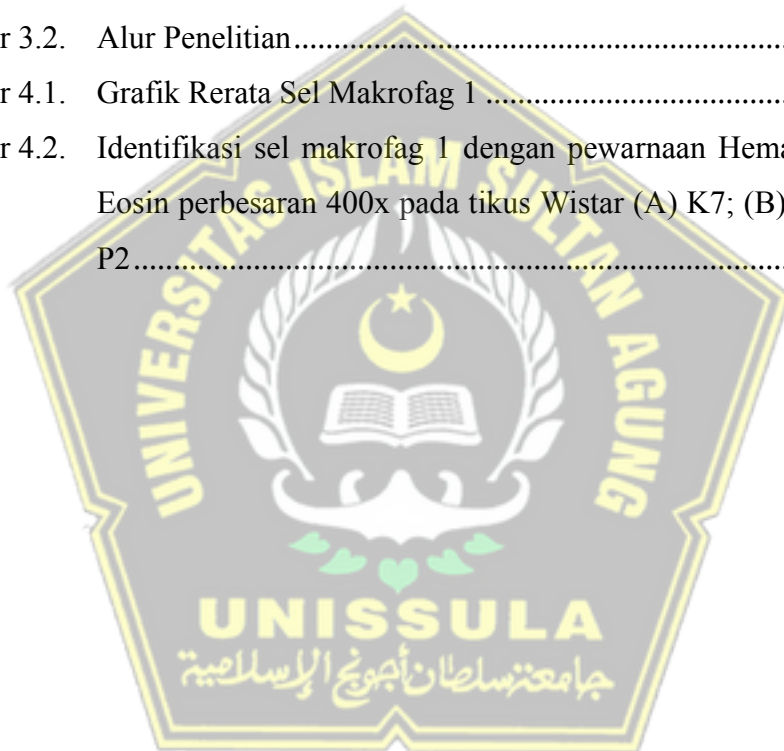
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus	12
Tabel 4.1. Karakteristik, Uji Normalitas dan Uji Homogenitas Hasil Pengukuran Sel Makrofag 1	38
Tabel 4.2. Gambar Ulkus Tikus Wistar	38
Tabel 4.3. Uji One Way ANOVA	40



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Makrofag 1 dengan pengecatan hematoxilin-eosin dengan perbesaran 400x (Di Prinzio et al., 2023).....	8
Gambar 2.2. Klasifikasi Ulkus Diabetikum (Gede et al., 2021).	17
Gambar 2.3. Dialkyl Carbamoyl Chloride).....	20
Gambar 2.4. Kerangka Teori	23
Gambar 2.5. Kerangka Konsep	23
Gambar 3.1. Skema Rancangan Penelitian	25
Gambar 3.2. Alur Penelitian.....	35
Gambar 4.1. Grafik Rerata Sel Makrofag 1	37
Gambar 4.2. Identifikasi sel makrofag 1 dengan pewarnaan Hemaktosilin Eosin perbesaran 400x pada tikus Wistar (A) K7; (B) P1; (C) P2.....	41



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil analisis normalitas dan homogenitas.....	55
Lampiran 2. Hasil Analisis Uji One Way Anova	56
Lampiran 3. <i>Ethical Clearance</i>	57
Lampiran 4. Surat Keterangan Selesai Penelitian di Laboratorium PSPG UGM.....	58
Lampiran 5. Surat Keterangan Bebas Peminjaman	59
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian.....	60
Lampiran 7. Surat Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi	602



INTISARI

Ulkus diabetikum merupakan kerusakan pada integritas kulit atau infeksi. Makrofag memiliki potensi target pengobatan ulkus diabetikum yang efektif karena hiperglikemia dapat memengaruhi rasio antara makrofag M1 dan M2. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh dan efektivitas penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap Jumlah Makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes.

Penelitian ini menggunakan desain penelitian "*posttest only control group design*". Menggunakan 3 kelompok (27 ekor tikus Wistar) dengan rincian sebagai berikut Kelompok kontrol (K) Ulkus Diabetikum, kelompok perlakuan 1 (P1) dengan pemberian NaCl 0,9%, kelompok perlakuan 2 (P2) dengan pemberian *Dialkyl Carbamoyl Chloride*. Perlakuan diberikan selama 14 hari, penghitungan jumlah makrofag 1 dilakukan pada hari ke -18 yang sudah melalui tahap pengecatan Hemaktosilin Eosin. Analisis data menggunakan *SPSS version 27*. Uji *Shapiro Wilk* untuk uji normalitas dan uji homogenitas menggunakan Uji *Levene Test*. Uji *One Way Anova* apabila di dapatkan hasil varian data sama ($p > 0,05$) dan sebaran data normal ($p > 0,05$).

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai rerata jumlah sel makrofag 1 tertinggi pada kelompok K yaitu sebesar 18,89 dan nilai rerata terendah jumlah makrofag berada pada kelompok P2 yaitu sebesar 9,5. Luka pada P2 menunjukkan penyembuhan luka yang baik dibandingkan K dan P. Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap Jumlah Makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes ($p > 0,05$).

Tidak terdapat pengaruh dan efektivitas penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap Jumlah Makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes.

Kata kunci: Makrofag 1, Ulkus, Diabetes, *Dialkyl Carbamoyl Chloride*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) disebabkan karena adanya kelainan sistem saraf serta gangguan pada pembuluh darah arteri perifer. Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan pada proses metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang berhubungan dengan kekurangan insulin secara relatif atau mutlak. Hal ini ditunjukkan oleh meningkatnya kadar gula darah kronis secara terus-menerus, yang disebabkan oleh pengaruh lingkungan serta faktor genetik (Roza et al ., 2015). Diabetes Melitus merupakan kondisi kronis yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak mampu memanfaatkan insulin dengan baik (Hidayat et al., 2022). Diabetes Melitus diklasifikasikan menjadi empat kelompok yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan DM tipe lainnya (Lestari et al ., 2021).

Data *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2000, diperkirakan terdapat 150 juta orang berusia di atas 20 tahun yang mengalami diabetes melitus, dan dalam rentang waktu 25 tahun hingga tahun 2025, diperkirakan angka tersebut akan meningkat menjadi 300 juta orang (Roza et al ., 2015). Indonesia termasuk dalam 10 negara teratas untuk Diabetes Melitus mengalami kenaikan angka prevalensi diabetes dari tahun ke tahun. Pada tahun 1983, sekitar 1,63% dari penduduk Indonesia mengalami diabetes yang meningkat menjadi 5,7% pada tahun 2007 dan diperkirakan mencapai

6,0% pada tahun 2030, atau sekitar 8,5 juta pasien pada tahun 2013, dan 14,1 juta pada tahun 2035 (Hidayat et al., 2022). Diabetes melitus sering kali mengarah pada berbagai komplikasi kronis, dan salah satu yang paling umum adalah ulkus diabetikum (Detty et al., 2020). Orang yang telah mengalami $DM \geq 5$ tahun memiliki hampir dua kali lipat risiko untuk mengalami ulkus jika dibandingkan dengan yang menderita Diabetes Melitus kurang dari 5 tahun. Semakin lama seseorang menderita Diabetes Melitus, semakin tinggi kemungkinan untuk mengalami hiperglikemia kronik, yang pada akhirnya dapat mengakibatkan komplikasi DM (Fitria et al., 2017).

Ulkus diabetikum merupakan kerusakan pada integritas kulit atau infeksi yang dapat menyebar sampai ke lapisan bawah kulit, otot, tendon, dan tulang. Penyebab yang dapat menyebabkan munculnya ulkus diabetik yaitu adanya neuropati peripheral artery diases, perawatan kaki yang tidak teratur, lama menderita Diabetes Melitus serta penggunaan alas kaki yang tidak sesuai (Sofyanti et al., 2022). Neuropati perifer mengakibatkan hilangnya sensasi di daerah distal kaki yang meningkatkan kemungkinan untuk terjadinya ulkus kaki bahkan amputasi. Ulkus kaki pada neuropati biasanya sering kali terjadi di permukaan plantar kaki yaitu di area yang mengalami tekanan tinggi, seperti area yang melapisi kaput metatarsal maupun area lain yang melapisi deformitas tulang. Ulkus kaki diabetik berkontribusi terhadap >50% ulkus kaki pada penderita diabetes dan sering tidak disertai rasa nyeri serta lebam (Fitria et al., 2017). Prevalensi ulkus diabetikum mencapai 15% dengan angka risiko amputasi sekitar 30%, serta angka

kematian sekitar 32%. Di Indonesia ulkus diabetikum adalah penyebab utama untuk diberikannya perawatan di Rumah Sakit dengan angka mencapai 80%. Sekitar 13% angka prevalensi kejadian pada luka kaki diabetes di Indonesia terjadi pada pasien penderita diabetes yang dirawat di rumah sakit dan sekitar 26% penderita diabetes yang melakukan rawat jalan (Sofyanti et al., 2022)

Merawat luka dengan baik sangat penting untuk mencegah komplikasi yang fatal. Perawatan luka yang tidak tepat dan lambat dapat berakibat pada penderita diabetes, yang pada akhirnya dapat menimbulkan komplikasi seperti amputasi (Ningsih dan Darwis, 2019). Tindakan ini mencakup pemeriksaan kaki secara rutin untuk mendeteksi kelainan kaki dengan cepat. Meningkatkan kebiasaan merawat kaki merupakan salah satu cara yang sangat efektif untuk menghindari terjadinya ulkus pada pasien Diabetes Melitus. Melibatkan upaya untuk menjaga kadar gula darah agar tetap stabil dan mendekati angka normal, serta untuk mencegah terjadinya ulkus (Oktorina et al., 2019).

Makrofag memiliki potensi sebagai target pengobatan ulkus diabetikum yang sangat efektif karena hiperglikemia dapat memengaruhi rasio antara makrofag M1 pro-inflamasi dan Makrofag M2 pro-regeneratif. Mengatur keseimbangan antara makrofag M1 dan M2 bisa menjadi strategi yang efektif dalam pengobatan ulkus diabetikum. Ketika luka terjadi pada ulkus diabetikum, respon inflamasi akan terjadi. Pada kondisi inflamasi, makrofag tipe M1 akan berkumpul di area inflamasi awal dan diaktifkan oleh faktor proinflamasi, yang kemudian mempercepat perkembangan inflamasi

dengan melepaskan faktor inflamasi seperti IL-12 untuk melawan penyakit inflamasi. Makrofag M1 juga memiliki peran dalam melindungi jaringan dan organ dari benda asing dengan melakukan fagositosis terhadap benda asing seperti bakteri dan benda endogen seperti sisa-sisa sel apoptosis secara *in vivo* (Li et al ., 2023). Pada fase inflamasi, jumlah makrofag mencapai puncaknya dalam rentang waktu 24-48 jam setelah terjadinya luka. Fungsi utama makrofag adalah sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) dan fagositosis profesional. Gangguan pada fungsi makrofag dapat menyebabkan infeksi pada luka oleh patogen yang tidak terfagositosis, serta memperlambat proses penyembuhan luka karena makrofag tidak merangsang faktor pertumbuhan dan TGF- β . Hal ini mengakibatkan keterlambatan pada fase penyembuhan luka berikutnya (Kurniawan et al ., 2015).

Pada hewan coba, DM biasanya diakibatkan oleh pemberian induksi Streptozotocin (STZ) dengan dosis 45 mg/kg dan Nicotinamide (NA) sebesar 110 mg/kg yang diberikan kepada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Induksi NA dilakukan terlebih dahulu dilanjutkan induksi STZ setelah 15 menit. Kondisi Diabetes tercapai apabila kadar gula darah sewaktu 240 mg/dL (Dewi et al., 2020). Agen diabetogenik streptozotocin. STZ berfungsi dengan menciptakan radikal bebas yang dapat merusak sel beta di pankreas, sehingga mengganggu produksi insulin. STZ masuk ke dalam sel beta pankreas melalui glucose transporter 2 (GLUT 2) dan menyebabkan proses alkilasi DNA. Tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) dengan berat rata-rata $\pm$ 200 gram yang diinduksi dengan streptozotocin dosis 45 mg/kg

BB. Pengambilan sample darah tikus untuk pemeriksaan glukosa berada di bagian vena lateralis (vena ekor). Darah vena menghasilkan refleksi yang lebih akurat dari efisiensi metabolisme tubuh dari pada darah arteri atau kapiler, karena sampel dari darah vena menunjukkan kadar glukosa setelah darah berdifusi dari kapiler melalui cairan interstitial (Nihayah et al, 2021)

Proses penyembuhan luka pada ulkus diabetikum pada dasarnya hampir sama dengan penyembuhan luka umumnya, tetapi sering kali membutuhkan waktu yang lebih lama pada tahap-tahap tertentu karena adanya komplikasi seperti infeksi dan kronisitas luka (Purnamawati dan Jumaiyah, 2021). Perawatan luka dengan menggunakan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* (DACC) adalah turunan asam lemak yang bersifat hidrofobik. Sifat hidrofobik dapat membuatnya menarik bakteri dan mengikatnya secara irreversible, sehingga dapat mengurangi jumlah bakteri di area luka, karena cara kerjanya adalah dengan mengikat dan menghilangkan bakteri, maka tidak ada risiko bakteri menjadi resisten dan kurangnya bakteriolisis mencegah pelepasan endotoksin ke dasar luka (Azizah et al ., 2019). Setelah bakteri luka terikat pada dressing, bakteri tidak akan terlepas dari dressing. Ketika bakteri berikatan pada cutimed sorbact, bakteri menjadi inaktif dan metabolisme nya terlambat (Indrayati et al ., 2018).

Meskipun penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* sudah banyak diterapkan pada ulkus diabetikum, namun belum banyak penelitian yang menjelaskan pengaruh dari pemasangan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap makrofag 1 pada ulkus diabetikum. Dengan melakukan penelitian

ini dapat meningkatkan upaya dari kualitas pelayanan kesehatan dan memberikan pemahaman lebih mendalam terkait pengaruh *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap makrofag 1 pada ulkus diabetikum supaya memberikan hasil yang optimal pada pasien Ulkus Diabetikum.

1.2. Rumusan Masalah

“Apakah terdapat pengaruh *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap Jumlah Makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes ?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dan efektivitas penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap Jumlah Makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui Jumlah makrofag 1 pada ulkus hewan coba dengan diabetes.

1.3.2.2. Mengetahui pengaruh *Dialkyl Carbamoyl Chloride* yang dibalut dengan Kassa dan plester bening terhadap Jumlah Makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes.

1.3.2.3. Mengetahui pengaruh Kassa yang diberi NaCl dan Plester bening terhadap Jumlah Makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes.

1.3.2.4. Membandingkan efektivitas antara *Dialkyl Carbamoyl Chloride* yang diabalut dengan Kassa serta Plester bening

dan Kassa diberi NaCl serta plester bening terhadap makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Memberi informasi ilmiah terkait pengaruh *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap makrofag 1 pada Ulkus Diabetikum yang dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya.

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 Diabetikum.

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

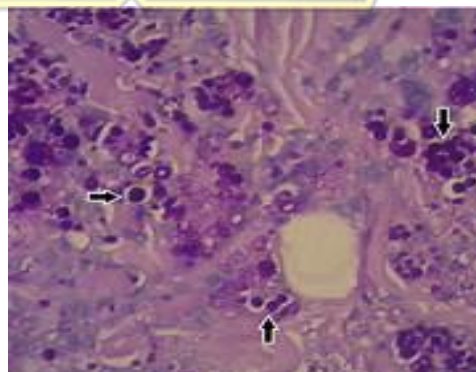
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Makrofag 1

2.1.1. Definisi Makrofag 1

Makrofag terdapat di semua jaringan, baik sebagai sel residen atau sebagai sel turunan monosit yang menginfiltrasi ke dalam jaringan. Lokasi jaringan terutama menentukan fenotipe sel yang tinggal di jaringan, yang berperan dalam menjaga homeostasis jaringan dan melindungi dari kerusakan. Baik makrofag yang tinggal di jaringan maupun yang direkrut memberikan kontribusi penting terhadap penyembuhan luka setelah cedera. Kehadiran makrofag pada semua tahap proses perbaikan dan penipisan kondisional pada berbagai tahap penyembuhan luka menunjukkan bahwa makrofag memainkan peran fungsional yang berbeda pada tahap yang berbeda, dan menekankan keragaman besar dan plastisitas yang ditampilkan makrofag selama proses ini (Minutti et al., 2017).



Gambar 2.1. Makrofag 1 dengan pengecatan hematoxilin-eosin dengan perbesaran 400x (Di Prinzio et al., 2023)

2.1.2. Peranan Makrofag 1 Pada Penyembuhan luka Ulkus Diabetikum

Polarisasi makrofag khususnya mempengaruhi penyembuhan khususnya pada luka yang tidak teratur, seperti penyembuhan luka diabetes. Polarisasi makrofag erat kaitannya dengan peradangan dan penyembuhan luka. Respon inflamasi yang melibatkan makrofag sangat penting untuk perkembangan dan perbaikan luka diabetes (Pratiwi et al., 2024.). Makrofag merupakan pengatur utama proses penyembuhan luka dan memainkan berbagai peran untuk memastikan penyembuhan luka yang tepat. Makrofag memainkan peran penting dalam semua fase penyembuhan luka pada orang dewasa, yaitu peradangan, proliferasi, dan remodeling. Saat luka sembuh, populasi makrofag lokal bertransisi dari pro-inflamasi (fenotipe mirip M1) menjadi anti-inflamasi (fenotipe mirip M2). Makrofag juga membersihkan luka dengan memfagosit bakteri dan kotoran. Selama waktu ini, luka disterilkan dan dipersiapkan untuk pertumbuhan kembali jaringan yang terjadi selama fase proliferasi (Krzyszczuk et al., 2018). Polarisasi makrofag ada dua sub tipe M1 dan M2 memiliki efek berbeda terhadap eksaserbasi dan regresi peradangan luka. Selama penyembuhan luka normal, makrofag berubah dari tipe M1 ke M2 . Sebaliknya pada luka diabetes transformasi M1 menjadi M2 makrofag terganggu, suatu kelainan yang berhubungan dengan penurunan kolagen pada penutupan luka, angiogenesis dan pengendapan luka diabetes (Pratiwi et al., 2024).

Peradangan yang berlebihan dan berkepanjangan mengakibatkan penyembuhan tertunda dan peningkatan pembentukan bekas luka. Saat terjadi luka, sel monosit keluar dari sirkulasi darah dan masuk ke area luka. Selanjutnya, sinyal lingkungan mikro lokal akan mengaktivasi makrofag yang berasal dari monosit dan makrofag yang tinggal dekat kapiler. Setelah neutrofil terbentuk, monosit yang bersirkulasi dengan cepat memasuki jaringan sebagai respons terhadap sinyal cedera dan berubah menjadi makrofag setelah terpapar lingkungan mikro inflamasi lokal. Pada saat yang sama, sejumlah kecil makrofag yang tinggal di dekat kapiler kulit dengan cepat mengenali sinyal cedera dengan mengekspresikan reseptor penghasil purin dan mendorong rekrutmen sel inflamasi ke lokasi cedera. Meskipun makrofag terlibat dalam semua tahap perbaikan, fenotipe dan fungsinya diatur oleh lingkungan sekitar (Ricardo & Oktariana, 2024).

2.2. Diabetes Melitus

2.2.1. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang disebabkan oleh tidak efektifnya menggunakan hormon insulin oleh tubuh, sehingga menyebabkan kadar gula darah meningkat melebihi batas normal (hiperglikemia). Hiperglikemia kronis pada penderita DM apabila tidak ditangani atau diobati dengan baik, akan terus merusak sel-sel organ tubuh, sehingga mengakibatkan kerusakan jangka panjang dan gangguan fungsi beberapa organ tubuh (Umayya

& Wardani, 2023). Tanda khas diabetes melitus adalah 4P yaitu polidipsia, polifagia, poliuria, dan penurunan berat badan (Febriana et al., 2024).

2.2.2. Klasifikasi Diabetes Melitus

Secara umum Diabetes Melitus dibagi menjadi Diabetes Melitus Tipe I, Diabetes Melitus Tipe II, Diabetes Melitus Gestasional, Diabetes Melitus Tipe Lainnya :

- 1) Diabetes Melitus Tipe I adalah penyakit metabolik, yang disebabkan oleh kerusakan sel B pankreas baik karena proses autoimun atau idiopatik sehingga produksi insulin dapat berkurang bahkan terhenti sama sekali. Diabetes melitus tipe 1 biasanya terjadi pada orang yang usianya lebih muda, namun bisa juga terjadi pada orang dewasa. Pada kondisi ini, penderita akan selalu memerlukan suntikan insulin ke tubuhnya (Nor et al., 2020).
- 2) Diabetes melitus Tipe II disebabkan oleh kombinasi produksi insulin yang rusak dan resistensi atau kurangnya sensitivitas terhadap insulin. Walaupun kadarnya lebih tinggi dari biasanya, tetapi tubuh membentuk kekebalan terhadap efeknya , sehingga mengakibatkan kekurangan insulin relatif (Nor et al., 2020).
- 3) Diabetes Melitus Gestasional (DMG) merupakan gangguan toleransi glukosa yang pertama kali ditemukan pada ibu hamil.

Diabetes Melitus Gestasional adalah suatu kondisi di mana seorang wanita yang sebelumnya belum pernah terdiagnosis menderita diabetes memiliki kadar glukosa tinggi selama kehamilan (Kamali Adli et al., 2021)

- 4) Diabetes Melitus Tipe lainnya, disebabkan oleh obat-obatan atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ), penyakit eksokrin pankreas (PERKENI, 2021)

2.2.3. Kriteria Diagnostik DM

Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan adanya glukosuria. Penderita DM dapat menunjukkan berbagai gejala. DM harus dicurigai bila terjadi gejala seperti poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan. Gejala lainnya seperti lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (PERKENI, 2021).

Tabel 2.1. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu > 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6.5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complications Trial assay</i> (DCCT). (B)

2.2.4. Komplikasi

Komplikasi yang paling sering terjadi adalah luka pada kaki diabetik. Ulkus kaki adalah kerusakan yang timbul sebagian (partial Thickness) atau keseluruhan (full Thickness) pada daerah kulit dan meluas ke jaringan bawah kulit, tendon, otot, tulang atau persendian yang menyebabkan semakin banyak terjadi pada seseorang yang menderita Diabetes Melitus (DM) kondisi ini timbul akibat dari peningkatan kadar gula darah yang tinggi. Apabila ulkus kaki berlangsung lama, tidak dilakukan penatalaksanaan dan tidak sembuh, maka luka akan menjadi terinfeksi (Budi Raharjo et al., 2022.)

2.3. Ulkus Diabetikum

2.3.1. Definisi Ulkus Diabetikum

Ulkus diabetikum merupakan luka kronis yang timbul karena adanya tekanan serta diabetes melitus. Ini adalah salah satu komplikasi bentuk komplikasi dari diabetes yang dapat meningkatkan kemungkinan keparahannya penyakit pada pasien secara keseluruhan. Pada penderita diabetes, langkah-langkah pencegahan dapat diambil untuk mencegah terjadinya ulkus diabetikum. Saat ini, terapi standar untuk mengatasi ulkus diabetikum mencakup penggunaan kompresi, debridement dengan hati-hati, pengendalian infeksi, dan perawatan luka yang memadai (Alzamani et al., 2022). Berdasarkan faktor-faktor risiko yang ada, ulkus diabetikum dapat terjadi akibat dari tingginya kadar glukosa darah, kurangnya olahraga, kurangnya

perawatan kaki yang tepat, deformitas atau perubahan bentuk kaki, hipertensi, kebiasaan merokok, gender laki-laki, dan usia tua. Apabila ulkus diabetikum tidak diobati dan tidak sembuh dalam jangka waktu yang lama, terdapat kemungkinan luka tersebut akan terinfeksi. Infeksi ini sering mengarah pada gangren dan kemungkinan amputasi ekstremitas bagian bawah (Umboh et al ., 2022).

2.3.2. Patofisiologi Ulkus Diabetikum

Proses perkembangan ulkus diabetikum umumnya terjadi melalui 3 tahap. Tahap awalnya adalah pembentukan *callus*, yang terjadi akibat neuropati. Neuropati motorik menyebabkan perubahan fisik pada kaki, sedangkan neuropati sensorik menyebabkan hilangnya sensasi yang pada gilirannya meningkatkan risiko trauma berulang. Pengeringan kulit akibat neuropati otonom juga berperan dalam proses ini. Trauma berulang pada *callus*, seringkali menyebabkan perdarahan subkutan dan akhirnya *callus* terkikis dan berubah menjadi ulkus (Cahyaningtyas et al ., 2022).

2.3.3. Manifestasi Ulkus Diabetikum

Manifestasi klinis yang umum muncul pada penyakit ulkus diabetikum meliputi gejala mikroangiopati, yang ditandai dengan daerah akral yang tampak berwarna merah dan terasa hangat meskipun terdapat nekrosis. Meskipun ada nekrosis, pulsasi arteri distal masih terasa hangat. Ulkus diabetikum seringkali muncul di telapak kaki. Gejala dari ulkus diabetikum yang diakibatkan oleh makroangiopati

akut seringkali menunjukkan 5 gejala khas yang disebut 5P, yaitu Pain (nyeri), Paleness (kepucatan), Paresthesia (kesemutan), Pulselessness (denyut nadi tidak teraba), dan Paralysis (kelemahan otot). Sementara gejala dari ulkus diabetikum yang disebabkan oleh makroangiopati kronis dapat juga terjadi (Kurniawati, 2016).

2.3.4. Penyembuhan Luka Pada Ulkus Diabetikum

Penyembuhan luka pada ulkus diabetik sangat tergantung pada perawatan luka yang dilakukan, penggunaan metode perawatan yang sesuai dapat mempercepat proses penyembuhan, dan penanganan yang tepat pada luka diabetik dapat secara efektif menghindari dari amputasi. Fase penyembuhan luka terbagi menjadi 3 fase penyembuhan yaitu :

1) Fase koagulasi dan inflamasi (0-3 hari)

Koagulasi adalah reaksi awal yang muncul segera setelah terjadinya luka dan melibatkan platelet. Pelepasan platelet akan menimbulkan vasokonstriksi. Proses ini bertujuan untuk homeostatis sehingga menghindari perdarahan yang lebih lanjut. Fase inflamasi selanjutnya terjadi beberapa menit setelah luka terjadi dan berlangsung hingga sekitar 3 hari. Fase inflamasi memungkinkan pergerakan leukosit (utamanya neutrofil). Neutrofil selanjutnya memfagosit dan membunuh bakteri serta memasuki matriks fibrin sebagai persiapan untuk pembentukan jaringan baru.

2) Fase poliferasi atau rekonstruksi (2-24 hari)

Apabila tidak terdapat infeksi atau kontaminasi selama fase inflamasi, maka tahap penyembuhan selanjutnya akan memasuki tahapan proliferasi atau rekonstruksi. Tujuan utama dari fase ini adalah :

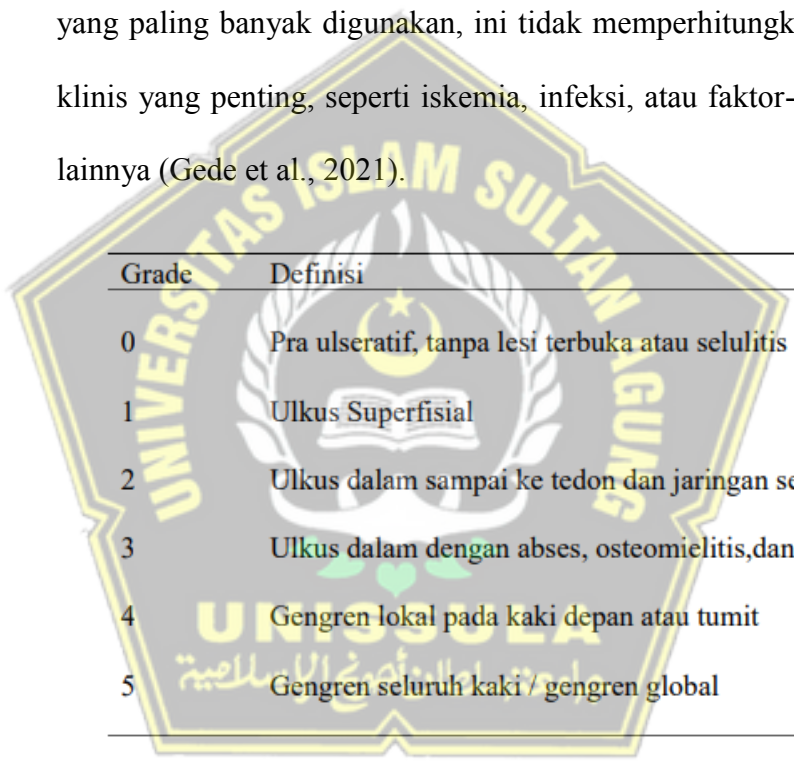
1. Proses granulasi (untuk mengisi area yang kosong pada luka).
2. Angiogenesis (pertumbuhan kapiler baru)
3. Proses kontraksi (untuk mendekatkan kedua sisi luka)

3) Fase remodelling atau maturasi (24 hari-1 tahun)

Fase ini adalah fase yang terakhir dan terpanjang dalam proses penyembuhan luka. Aktivitas sintesis dan degradasi kolagen berada dalam keseimbangan. Serabut-serabut kolagen meningkat secara bertahap dan bertambah tebal kemudian disokong oleh proteinase untuk perbaikan sepanjang garis luka. Kolagen menjadi unsur yang utama pada matriks. Serabut kolagen menyebar dengan saling terikat dan menyatu serta berangsur-angsur menyokong pemulihan jaringan. Pada akhir proses penyembuhan didapatkan parut luka yang matang yang mempunyai kekuatan 80 % dibandingkan kulit yang normal (Cahyaningtyas et al ., 2022).

2.3.5. Klasifikasi ulkus diabetikum

Salah satu sistem klasifikasi kaki diabetic yang sering diterapkan adalah sistem Wagner-Meggitt. Sistem klasifikasi enam tingkat ini mempertimbangkan kedalaman ulkus, keberadaan gangren, dan seberapa luas jaringan yang mengalami nekrosis. Meskipun penilaian Wagner-Meggitt merupakan salah satu sistem klasifikasi yang paling banyak digunakan, ini tidak memperhitungkan parameter klinis yang penting, seperti iskemia, infeksi, atau faktor-faktor terkait lainnya (Gede et al., 2021).



Grade	Definisi
0	Pra ulseratif, tanpa lesi terbuka atau selulitis
1	Ulkus Superfisial
2	Ulkus dalam sampai ke tendon dan jaringan sendi
3	Ulkus dalam dengan abses, osteomielitis, dan sepsis sendi
4	Gangren lokal pada kaki depan atau tumit
5	Gangren seluruh kaki / gangren global

Gambar 2.2. Klasifikasi Ulkus Diabetikum (Gede et al., 2021).

2.3.6. Penatalaksanaan Ulkus Diabetikum

Tujuan utama dalam penatalaksanaan ulkus diabetikum adalah penyembuhan luka yang secara garis besar ditentukan oleh derajat keparahan ulkus, vaskularisasi, dan adanya infeksi (Ose et al., 2018). Perawatan ulkus terdiri dari 4 komponen utama yaitu :

1. Debridemen

Tindakan debridement ini dilakukan untuk menghilangkan jaringan yang tidak hidup lagi serta mendukung proses penyembuhan luka dengan lebih cepat (Amelia et al., 2021)

2. Dressing

Dressing adalah cara yang memanfaatkan moisture balancen dengan menggunakan bahan yang diterapkan secara lokal pada area yang terluka. Tujuan dari metode ini adalah untuk menciptakan kondisi lembap di area luka sehingga mempercepat respon inflamasi dan proliferasi sel. Kondisi lembap pada lokasi lesi dapat menghindari terjadinya dehidrasi pada jaringan, kematian sel, serta mempercepat angiogenesis (Divandra et al., 2020)

3. Off Loading

Off Loading (menurunkan beban tekanan) harus dilakukan dengan benar untuk menghindari trauma dan ulkus berulang (Amelia et al., 2021.)

4. Mengatasi infeksi

Pengendalian metabolik dilakukan untuk menangani infeksi yang terjadi, pengontrolan gula darah serta pengendalian komorbiditas. Pengendalian vaskuler dapat melalui penilaian keadaan vaskuler kaki, pemeriksaan Ankle Brachial Index (ABI) dan prosedur angiografi. Sementara itu,

pengelolaan luka dengan cara melakukan debridemen atau nekrotomi pada area yang mengalami nekrosis serta memberikan terapi yang tepat sesuai dengan kondisi ulkus (Raudhotun Nisak, 2021).

2.4. Metode Perawatan Luka Pada Ulkus Diabetikum

2.4.1. Teknik Perawatan Luka

Secara fisiologis, proses penyembuhan luka berlangsung dengan cara yang sama pada setiap pasien, dengan sel-sel kulit dan jaringan dapat pulih dengan cepat atau lambat. Pemahaman perawatan luka yang tepat mengenai teknik perawatan luka terbaru akan meningkatkan kualitas pelayanan Kesehatan (Ose et al., 2018).

2.4.2. Dialcyl Carbomyl Chloride

Cutimed Sorbact merupakan dressing yang terbuat dari bahan katun yang dilapisi DACC (*Dialkyl Carbamoyl Chloride*), yang merupakan turunan dari asam lemak. Kandungan tersebut merupakan suatu zat yang memiliki sifat *hydrophobic* yang kuat pada *dressing*. Ketika bakteri menemukan luka, secara *irreversible* akan terikat pada *dressing* saat bersentuhan dengan serat hidrofobiknya. DACC (*Dialkyl Carbamoyl Chloride*) adalah turunan asam lemak yang memiliki sifat hidrofobik kuat (Indrayati et al., 2018). Ikatan ini bersifat “irreversible” sehingga bakteri/mikroorganisme akan terangkat pada saat penggantian balutan. Menghilangkan keberadaan bakteri dapat mempercepat penyembuhan luka (Pratiwi, 2021). Pecahnya bakteri juga dapat

mempercepat proses penyembuhan luka. DACC berfungsi dengan cara mengikat dan menonaktifkan bakteri atau mikroorganisme, sehingga saat balutan diganti, bakteri dapat terangkat pada pergantian balutan sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka (Armi et al ., 2023).



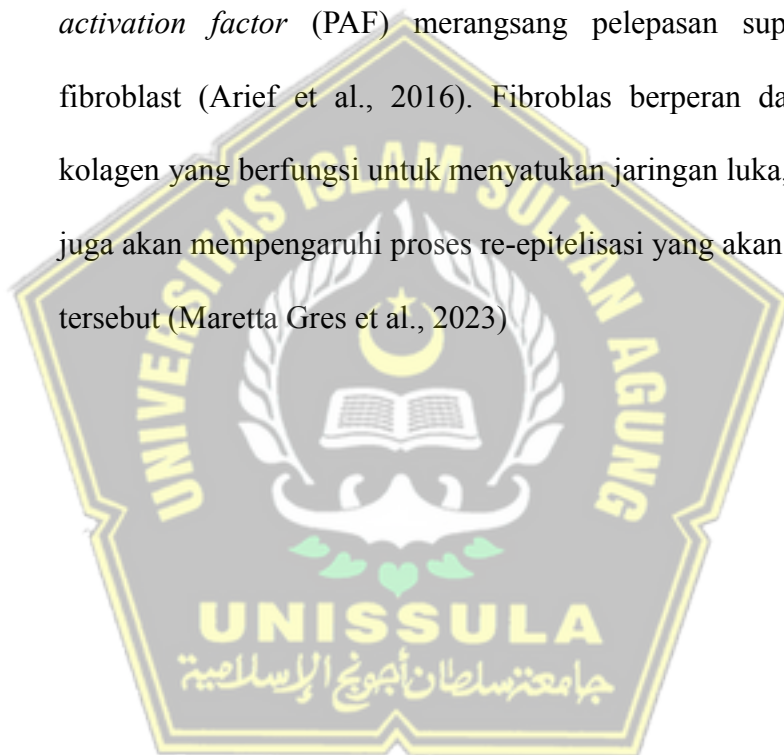
Dialkyl Carbamoyl Chloride merupakan bagian penyembuhan luka lembab dengan ancaman hidrofobik yang kuat sehingga bakteri akan terangkat dan mempercepat proses penyembuhan luka. Penggunaan dressing DACC jenis ini lebih efektif terhadap lamanya proses penyembuhan ulkus kaki diabetik karena waktu yang dibutuhkan DACC untuk bekerja membunuh bakteri secara in-vitro dalam waktu 30 menit dibandingkan dressing lainnya. Kelebihan dari DACC tidak menyebabkan resistensi bakteri, tidak

bersifat sitotoksik, aman digunakan dalam jangka panjang dan tidak menimbulkan reaksi alergi (Armi et al ., 2023). Keuntungan lain dari iodine adalah bahwa dengan cutimed sorbact, patogen akan terikat dengan baik tetapi tidak dihancurkan, sehingga tidak ada pelepasan endotoksin dari bakteri. Keadaan seperti ini dapat membantu terbentuknya kondisi luka yang optimal untuk menyembuhkan luka alami (Al Fatih et al., 2023)

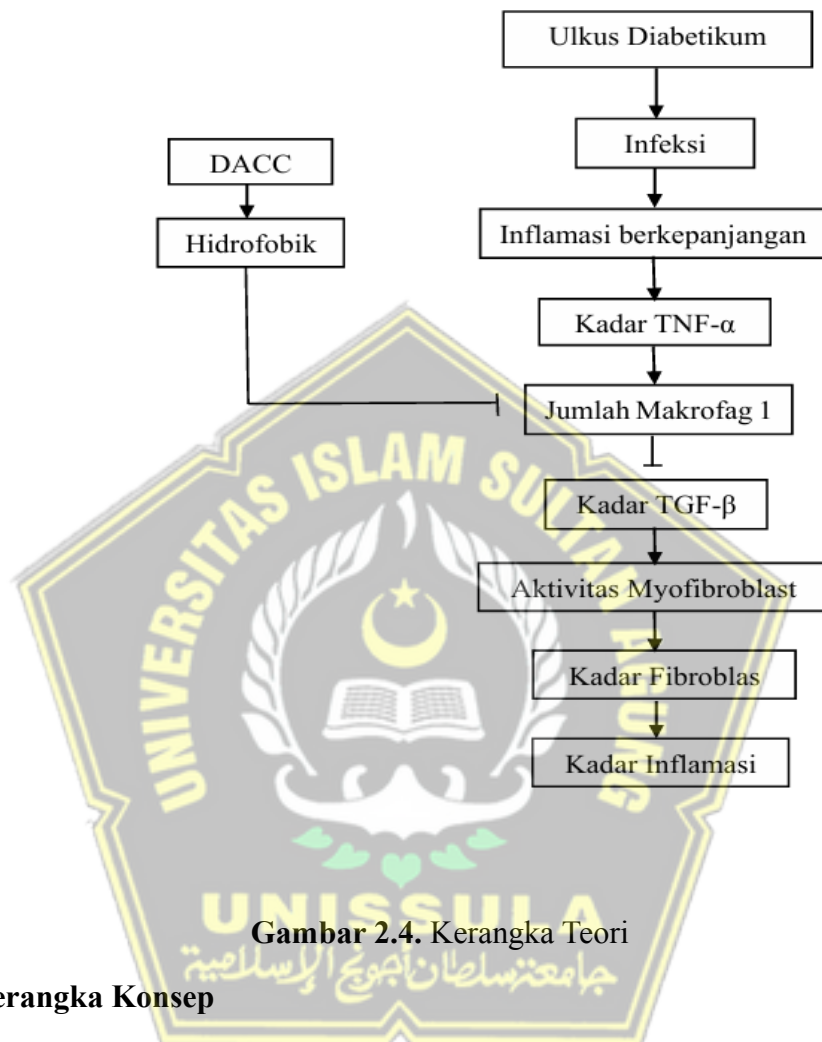
2.4.3. Pengaruh *Dialcyl Carbomyl Chloride* Terhadap Makrofag 1

DACC akan mengikat dan menonaktifkan bakteri/mikroorganisme. Ikatan ini bersifat ireversibel sehingga bakteri/mikroorganisme akan pecah pada saat balutan diganti. Pecahnya bakteri akan mempercepat proses penyembuhan luka. Karena cara kerjanya adalah pengikatan dan menghilangkan bakteri, maka tidak ada kemungkinan bakteri menjadi resisten dan kurangnya bakteriolisis mencegah pelepasan endotoksin ke dasar luka (Azizah et al ., 2019). Penyembuhan luka adalah proses dinamis yang kompleks ditandai dengan oleh serangkaian peristiwa yang terjadi pada semua jenis kerusakan jaringan mulai dari goresan kulit hingga infark miokard. Proses ini dimulai dengan munculnya peradangan, yang kemudian diikuti oleh perbaikan jaringan yang mengalami kerusakan akibat cedera. Pada fase awal reaksi inflamasi, neutrofil dan makrofag akan masuk ke dalam jaringan yang terluka, akibat adanya berbagai faktor kemotaktik. Selama proses penyembuhan luka sel

inflamasi seperti neutrophil, makrofag, sel sel endotel dan fibroblast menghasilkan superoksida. Aktivasi neutrophil dan makrofag ini menghasilkan sejumlah besar superoksida yang kemudian turun melalui *phagocytic isoform* NADPH oksidase. Trombin, PDGF dan Tissue Necrosis alfa (TNF- α) akan merangsang pelepasan superoksida dan sel endotel sedangkan *interleukin* (IL-1), TNF- α dan *platelet activation factor* (PAF) merangsang pelepasan superoksida dan fibroblast (Arief et al., 2016). Fibroblas berperan dalam produksi kolagen yang berfungsi untuk menyatukan jaringan luka, dan fibroblas juga akan mempengaruhi proses re-epitelisasi yang akan menutup luka tersebut (Maretta Gres et al., 2023)

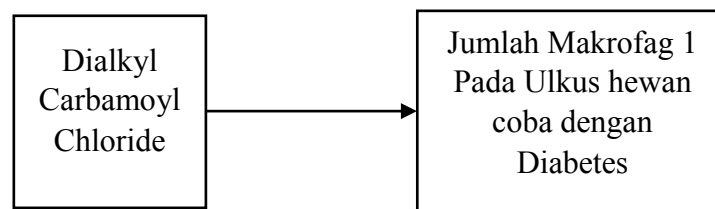


2.4. Kerangka Teori



Gambar 2.4. Kerangka Teori

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2.5. Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis

Terdapat pengaruh *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap Jumlah Makrofag 1 pada ulkus tikus putih Jantan galur wistar yang diinduksi Streptozotocin Nicotinamide.

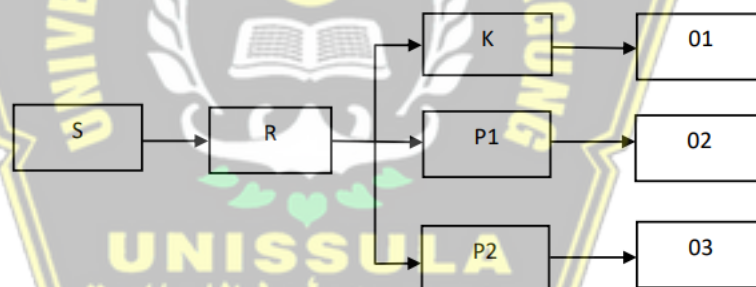


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Sesuai dengan tujuan penelitian ini, jenis penelitian yang digunakan adalah jenis penelitian eksperimental dengan design yang digunakan pada penelitian ini adalah *post test only control group design*. Penelitian ini menggunakan 3 kelompok dengan rincian sebagai berikut kelompok kontrol (k) ulkus diabetikum, kelompok perlakuan 1 (p1) dengan pemberian NaCl 0,9%, kelompok perlakuan 2 (p2) dengan pemberian *Dialkyl Carbamoyl Chloride*.



Gambar 3.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan :

S : Sample Tikus Wistar 27 ekor

R : Randomisasi

K : kelompok kontrol ulkus diabetikum terdiri dari 9 tikus wistar

P1 : Kelompok ulkus diabetikum + NaCl 0,9% terdiri dari 9 tikus wistar

P2 : Kelompok ulkus diabetikum + *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terdiri dari 9 tikus wistar

O1 : Observasi kelompok ulkus diabetikum. Tikus diinduksi streptozotocin Nicotinamide, dibuat luka, diberi kassa dan plester bening

O2 : Observasi kelompok ulkus diabetikum + NaCl 0.9%. Tikus diinduksi streptozotocin Nicotinamide, dibuat luka, dialirkan NaCl 0,9%, serta diberi kassa dan plester bening

O3 : Observasi kelompok ulkus diabetikum + *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 makrofag 1

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1. *Dialcyl Carbomil Cloride*

DACC (*Dialkyl Carbamoyl Chloride*) merupakan turunan asam lemak yang memiliki sifat hidrofobik kuat. DACC akan mengikat dan menonaktifkan bakteri/mikroorganisme. Ikatan ini bersifat “irreversible” sehingga

bakteri/mikroorganisme akan terangkat pada saat penggantian balutan. Pemberian DACC pada tikus setiap hari dan diganti 3 hari sekali selama 2 minggu. Data diklasifikasikan menjadi :

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

Skala : Nominal

3.2.2.2. Jumlah Makrofag 1

Jumlah makrofag yang diperoleh dari jaringan punggung tikus wistar pada kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1, dan kelompok perlakuan 2, lalu dianalisis menggunakan pewarnaan *Hematoksilin Eosin*, secara mikroskopis dengan pembesaran objektif 400x dilakukan di 3 lapang pandang.

Skala : Rasio

3.3. Populasi dan Sample

3.3.1. Populasi

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

3.3.2. Sample

Untuk menentukan besar sample pada penelitian ini menggunakan rumus Federrer ,yaitu :

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

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

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

$$2n - 2 \geq 15$$

$$2n \geq 15$$

$$n \geq 15$$

$$n \geq (15 + 2) / 2$$

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

Keterangan :

t = Jumlah kelompok

n = Jumlah subjek per kelompok

Perhitungan dengan menggunakan rumus Federrer didapatkan jumlah tikus 9 ekor tiap kelompok. Jumlah sample yang digunakan minimal 9 ekor tikus tiap kelompok. Selama penelitian kemungkinan tikus mengalami kematian dan sakit cukup besar sehingga ditambahkan 1 ekor tikus tiap kelompoknya. Sehingga jumlah keseluruhan tikus dalam penelitian ini adalah 27 ekor tikus.

Pengelompokan dilakukan secara acak atau random pada 3 kelompok uji.

3.3.3. Kriteria inklusi

Pada penelitian ini memiliki kriteria inklusi meliputi :

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

3.3.4. Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah :

- a. Tikus sakit selama adaptasi
- b. Tikus 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) Sarung tangan steril
- d) Masker
- e) Tabung darah Eppendorf

- f) Glucometer
- g) Chamber pengecatan
- h) Kertas Saring
- i) Object glass
- j) Dect glass
- k) Kapas
- l) Label

3.4.2. Bahan Penelitian

- a) Kassa
- b) Xylol
- c) Alcohol
- d) Cat hematoksin
- e) Cat Eosin
- f) Canda balsam (minyak Terpentin / Minyak Tumas)
- g) *Dialkyl Carbamoyl Chloride*
- h) NaCl 0,9%
- i) Streptozotocin (STZ)-Nicotinamide (NA)

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 sample

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 wistar.

3.5.3. Proses Pembuatan Tikus Diabetikum

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

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. Kadar glukosa darah di tentukan dengan menggunakan alat glukometer
2. Ambil darah dari Sebagian ekor tikus dengan cara ekor tikus dibersihkan lalu dipijat atau diurut perlahan-lahan
3. Tusuk ujung ekor tikus menggunakan jarum (lancet)
4. Teteskan darah dari ekor tikus wistar pada *glucose strip*
5. Masukkan *glucose strip* pada glucometer

3.5.5. Proses Pembuatan Luka Pada Hewan Coba

Tikus wistar dilakukan pembuatan luka dipunggung tikus dengan cara :

1. Tikus wistar yang sudah diidentifikasi dengan gula darah ≥ 250 mg/dl dilakukan pembuatan luka pada sample
2. Tikus wistar dianastesi, dengan cara injeksi xylazine 10% 10mg/kgbb + ketamine 90 % 80mg/kgbb pada punggung tikus
3. Apabila tikus wistar sudah tersedasi, dilakukan pencukuran rambut tikus wistar pada punggung yang sudah dibersihkan dengan ethanol 70%
4. Buat luka dengan melakukan biopsi 0,5 cm pada punggung yang sudah dicukur

3.5.6. Tahap Perlakuan

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

- Kelompok 1 (Kontrol), tikus wistar ulkus diabetic dengan pemberian Kassa dan Plester Bening.
- Kelompok 2 (Perlakuan 1), tikus wistar ulkus diabetic dengan pemberian Nacl, Kassa dan Plester Bening.
- Kelompok 3 (Perlakuan 2), tikus wistar ulkus diabetikum dengan pemberian *Dialkyl Carbomoyl Chloride*, Kassa dan Plester Bening.

3.5.7. Proses pengecatan *Hematoksilin Eosin*

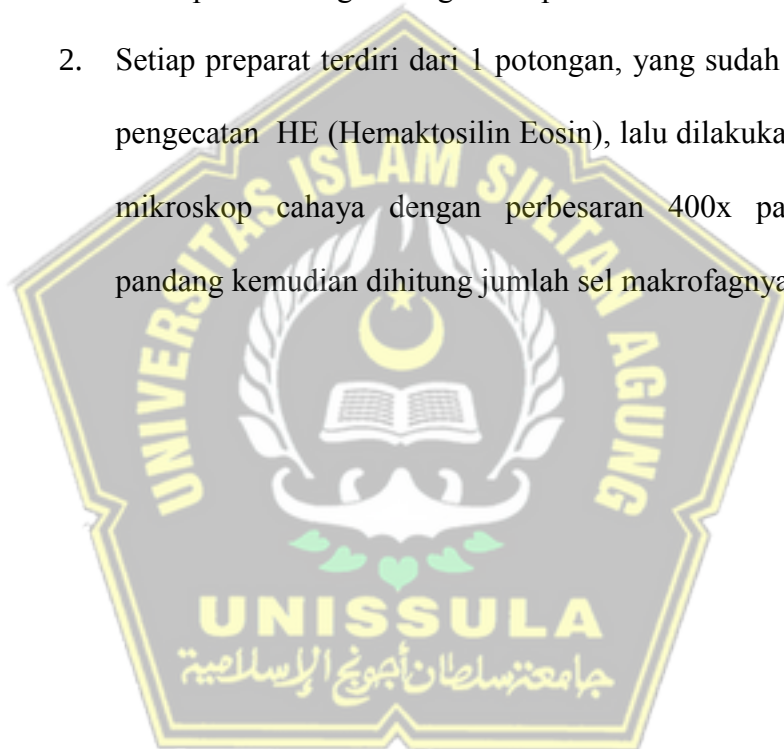
1. Deparafinisasi preparat yang telah kering dalam xylol sebanyak 3 kali (masing-masing selama 10-15 menit).
2. Masukkan ke dalam alkohol 96% sebanyak 2 kali (masing-masing selama 5 menit).
3. Cuci dengan air mengalir sampai alkohol hilang.
4. Masukkan ke dalam cat hematoksin selama 7-10 menit.
5. Cuci 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 ke dalam 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 ke dalam xylol.

16. Tekan kembali preparat dengan kertas, lap dengan kapas.

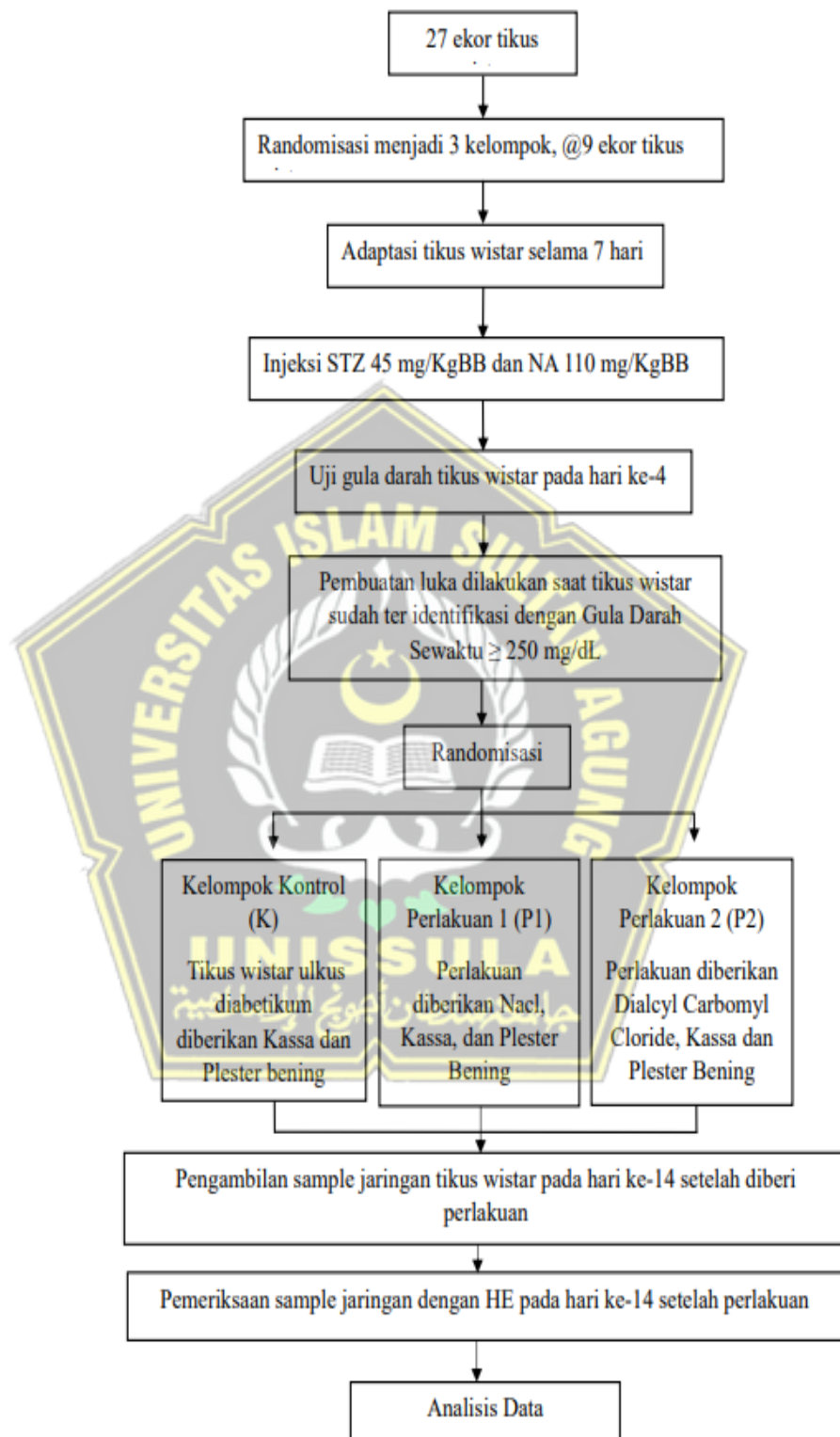
17. Lakukan Mounting, dan beri nomor laboratorium.

3.5.8. Perhitungan Jumlah Makrofag 1

1. Penghitungan Jumlah Makrofag 1 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 sel makrofagnya.



3.6. Alur penelitian



Gambar 3.2. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu

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

3.8. Analisis Hasil

Data penelitian ini dikumpulkan dan dilakukan Uji Parametrik yang meliputi variable bebas dan variable tergantung. Kemudian dilakukan uji normalitas dengan Uji *Shapiro Wilk* dan Uji homogenitas dengan menggunakan Uji *Levene Test*. Apabila nilai $p > 0,05$, maka menandakan distribusi data tersebut normal dan varian data homogen, sehingga dilanjutkan analisa data menggunakan uji statistik parametrik One Way Anova. Kemudian jika didapatkan hasil signifikan, maka dilanjutkan uji Post-Hoc LSD. Sedangkan apabila nilai $P < 0,05$, maka menandakan distribusi data tidak normal dan varian data tidak homogen, sehingga dilakukan uji non-parametrik dengan uji *Kruskal-Wallis*.

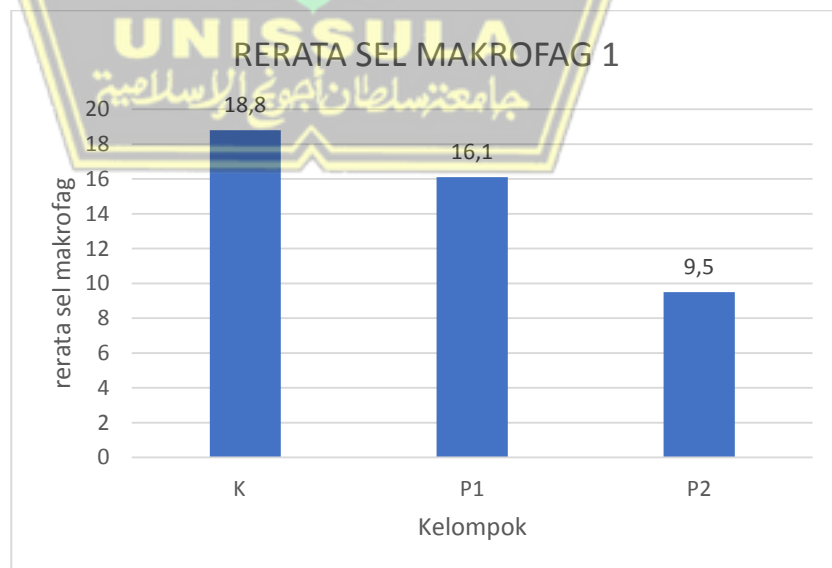
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Karakteristik Jumlah Makrofag 1, Uji Normalitas, Uji Homogenitas

Desain penelitian ini menggunakan “*post-test only control group design*” yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh dan efektivitas penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap Jumlah Makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes. Penelitian ini menggunakan 3 kelompok dengan rincian sebagai berikut kelompok kontrol (K) ulkus diabetikum, kelompok perlakuan 1 (P1) dengan pemberian NaCl 0,9%, kelompok perlakuan 2 (P2) dengan pemberian *Dialkyl Carbamoyl Chloride*.



Gambar 4.1. Grafik Rerata Sel Makrofag 1

Tabel 4.1. Karakteristik, Uji Normalitas dan Uji Homogenitas Hasil Pengukuran Sel Makrofag 1

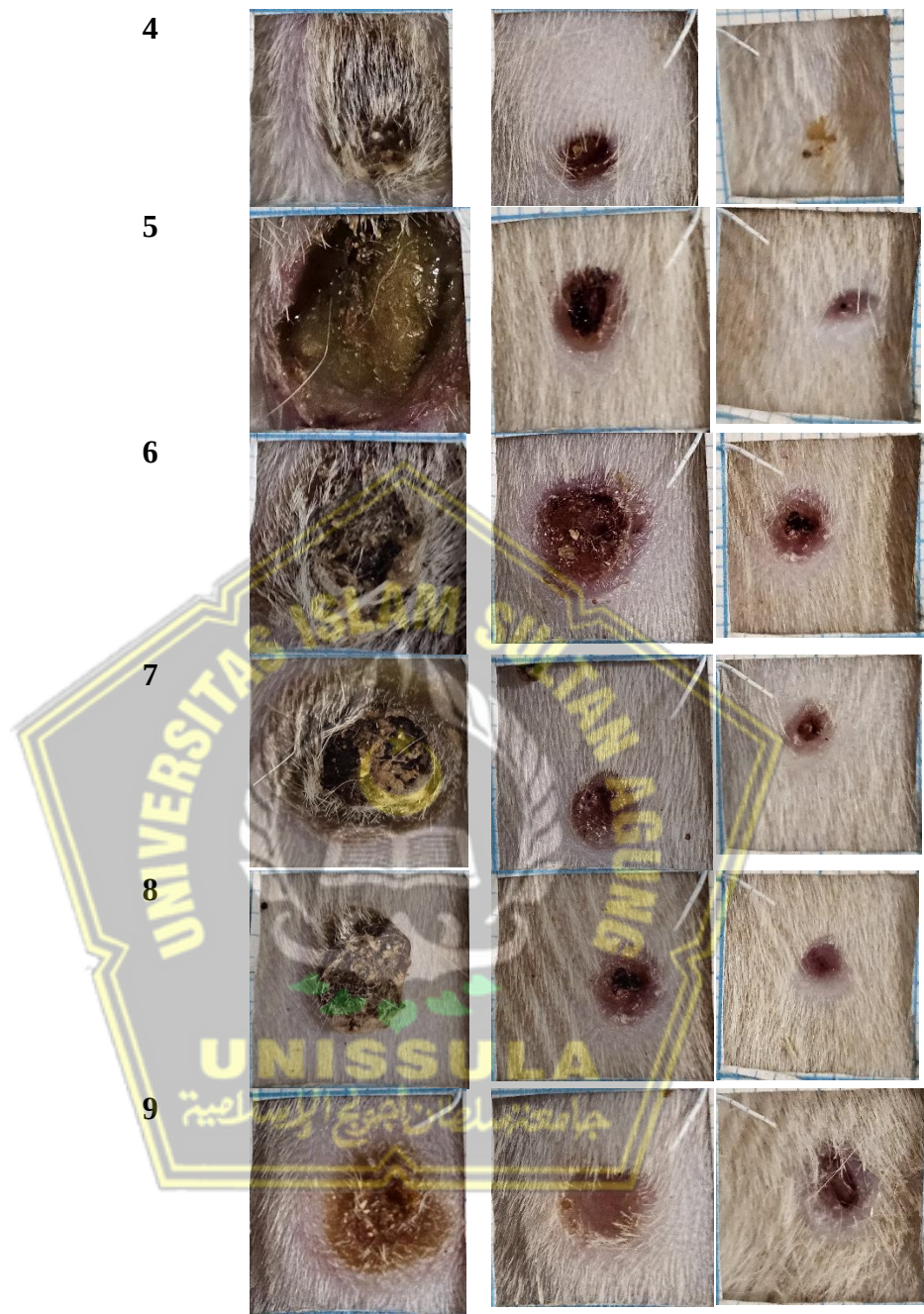
Variabel	Frekuensi (n)	Mean $\pm$ Std Dev.	<i>p value</i> <i>Shapiro Wilk Test</i>	<i>p value</i> <i>Levene Test</i>
K	9	18,89 $\pm$ 10,88	0,105*	
P1	9	16,1 $\pm$ 8,32	0,225*	0,045
P2	9	9,5 $\pm$ 3,61	0,646*	

Berdasarkan tabel 4.1. diatas menunjukkan bahwa nilai rerata jumlah sel makrofag 1 tertinggi berada di kelompok K yaitu sebesar 18,89 dan nilai rerata terendah jumlah makrofag berada pada kelompok P2 yaitu sebesar 9,5. Dari uji normalitas menggunakan Shapiro Wilk Test didapatkan nilai $p > 0,05$ menunjukkan data normal, dan dari uji homogenitas menggunakan Lavene Test didapatkan nilai $p < 0,05$ menunjukkan data tidak homogen.

Berikut adalah gambar ulkus tikus Wistar setelah diberikan perlakuan pada masing-masing kelompok.

Tabel 4.2. Gambar Ulkus Tikus Wistar

Kelompok /Tikus	K	P1	P2
1			
2			
3			



Tabel 4.2 di atas menunjukkan gambar ulkus wistar, Kelompok K terlihat penyembuhan luka lebih lambat dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 (P1) dan kelompok perlakuan 2 (P2).

4.1.2. Uji *One Way ANOVA*

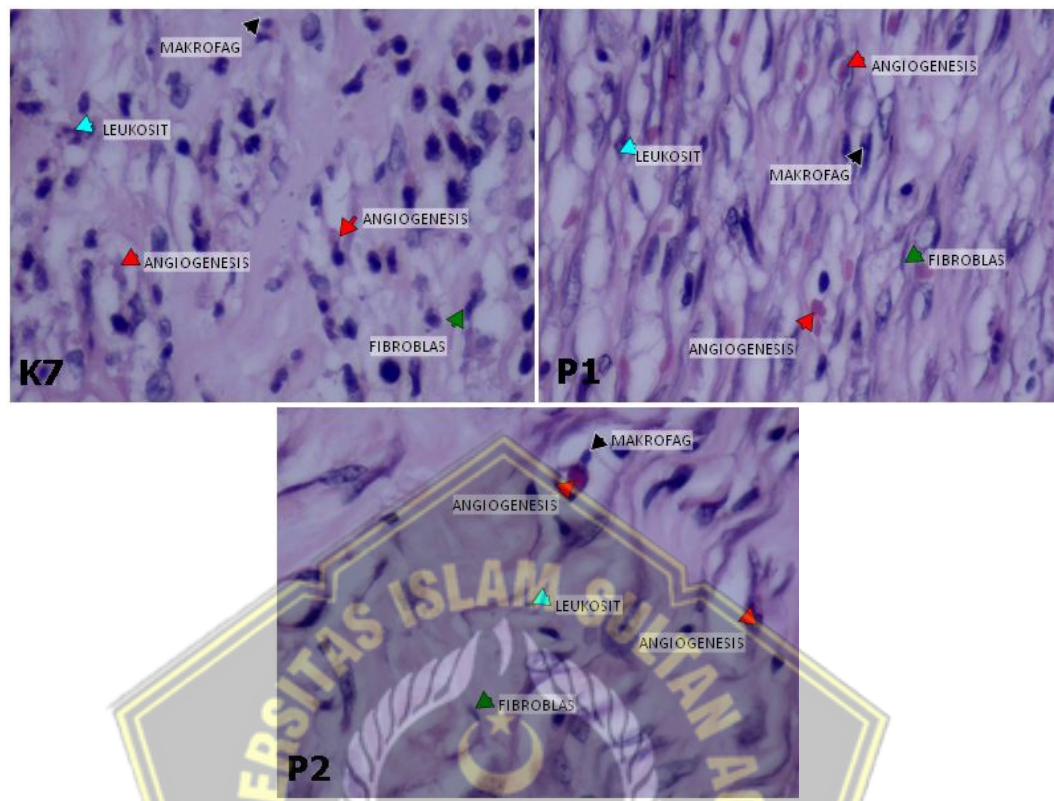
Untuk mengetahui pengaruh dan efektivitas penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap Jumlah Makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes pada penelitian ini dilakukan uji *One Way ANOVA*.

Tabel 4.3. Uji *One Way ANOVA*

Kelompok	<i>p value</i>
	<i>One Way ANOVA</i>
K1	0,058
P1	
P2	

Dari tabel 4.3. diatas menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap Jumlah Makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes ($p > 0,05$).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui untuk mengetahui pengaruh dan efektivitas penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap Jumlah Makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes, perhitungan jumlah makrofag dalam penelitian ini menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x pada 3 lapang pandang, sebelumnya pembacaan di mikroskop dilakukan pewarnaan *Hemaktosilin Eosin*, hasil pewarnaan pada masing-masing kelompok tercantum dibawah ini:



Gambar 4.2. Identifikasi sel makrofag 1 dengan pewarnaan Hemaktosilin Eosin perbesaran 400x pada tikus Wistar (A) K7; (B) P1; (C) P2

4.2. Pembahasan

Hasil utama dalam penelitian ini adalah tidak ada perbedaan yang signifikan penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap Jumlah Makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes. Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya, sehingga mengurangi jumlah insulin yang disekresikan dari pankreas. Pada penelitian ini induksi diabetes dengan cara pemberian injeksi STZ 45 mg/KgBB dan NA 110 mg/KgBB. Kadar glukosa yang tinggi akan

mempersulit proses penyembuhan ketika terjadi luka. Luka yang terjadi pada penderita diabetes disebut ulkus diabetikum. Luka akut umumnya akan sembuh dalam waktu 3 minggu, berbeda dengan luka diabetes yang memiliki waktu penyembuhan antara 12-20 minggu (Balqis et al., 2024). Pengobatan dengan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* merupakan pendekatan inovatif yang digunakan dalam perawatan ulkus vena, arteri, diabetes, dan dekubitus, luka bakar, luka pascatrauma dan pascaoperasi. *Dialkyl Carbamoyl Chloride* adalah turunan hidrofobik dari asam lemak, mengikat mikroorganisme secara ireversibel sebagai hasil interaksi antara partikel hidrofobik dengan adanya media berair, sehingga memungkinkan eliminasi bakteri dan jamur selama penggantian balutan (Stanirowski et al., 2016). Pemberian perlakuan pada masing-masing kelompok pada penelitian ini dilakukan hanya selama 2 minggu, sedangkan berdasarkan teori proses penyembuhan luka diabetes membutuhkan waktu yang lama yaitu berkisar antara 12-20 minggu. Pemberian perlakuan berupa pemberian balutan di masing-masing kelompok pada penelitian ini diganti sebanyak 3 kali sehari, hampir sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ronner et al (2014) dressing dibilas sebanyak 3 kali sehari menggunakan *phosphate buffered saline* untuk menghilangkan sel bakteri yang melekat, perbedaan pada penelitian ini mengganti dressingnya (Ronner et al., 2014.)

Tabel 4.2 menunjukan gambar ulkus tikus wistar, kelompok Kontrol (K) menunjukan penyembuhan luka lambat dan kotor, sedangkan P1 dan P2 menunjukan penyembuhan luka yang cepat dan bersih. Hal tersebut

diakibatkan karena *Dialkyl Carbamoyl Chloride* berasal dari lemak, yang bekerja mengikat bakteri yang menghasilkan efek antimikroba. Secara umum, hidrofobisitas memainkan peran kunci dalam perlekatan mikroorganisme ke permukaan biotik (biologis) dan abiotik (fisik). *Dialkyl Carbamoyl Chloride* sangat hidrofobik dan mudah mengikat mikroorganisme yang umumnya bertanggung jawab atas infeksi secara ireversibel (Rippon *et al.*, 2023).

Penelitian yang dilakukan oleh Stanirowsk *et al* (2016) menunjukkan bahwa infeksi pada lokasi pembedahan lebih rendah pada balutan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* sebesar 2,8% dibandingkan dengan kelompok kontrol sebesar 9,8%. Namun dalam uji perbedaan terkait infeksi lokasi pembedahan tidak ditemukan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) (Stanirowski *et al.*, 2016). Penelitian penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* yang langsung menilai makrofag yaitu penelitian yang dilakukan oleh Pena *et al* (2022) yang membuktikan bahwa pembalutan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* memberikan efek tidak langsung pada aktivitas fibroblast dan makrofag namun menunjukkan pertumbuhan bakteri yang jauh lebih sedikit dari supernatan pada balutan berlapis DACC dibandingkan dengan balutan kasa ($p < 0,01$) dan sampel kontrol ($p < 0,001$). Penelitian tersebut cukup kompleks yaitu peneliti menggunakan pertumbuhan strain *S.aureus*. Balutan berlapis *Dialkyl Carbamoyl Chloride* atau kain kasa katun sebagai kelompok kontrol dimasukkan ke dalam pelat kultur sebanyak 24 dan diinkubasi selama tiga jam dalam kultur *s.aureus*. Studi ini menunjukkan bahwa balutan berlapis *Dialkyl Carbamoyl Chloride* memungkinkan penghilangan bakteri secara

fisik, dan penghilangan ini tanpa membunuh bakteri atau lisis. Pemeriksaan balutan dengan mikroskop cahaya dan elektron menunjukkan pengikatan bakteri ke balutan berlapis *Dialkyl Carbamoyl Chloride* tidak merangsang ekspresi TNF- α dan TGF- β 1. Namun hasil penelitian tersebut balutan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* tidak merangsang ekspresi TNF- α dan TGF- β 1 secara berlebihan atau meningkatkan aktivitas gelatinolitik dalam sel eukariotik yang menunjukkan bahwa integritas sel bakteri tetap terjaga. Oleh sebab itu, perawatan luka harus mempertimbangkan penggunaan balutan hidrofobik sebagai pilihan pertama untuk penanganan luka akut atau kronis (Ortega-Pena et al., 2022). Sedangkan penelitian ini tidak menggunakan pertumbuhan bakteri hanya menggunakan pembuatan luka dengan melakukan biopsi 0,5 cm pada punggung tikus. Hal tersebut menjadi keterbatasan dalam penelitian ini dan menjadi faktor tidak terbuktinya hipotesis pada penelitian ini. Kondisi hiperglikemik pada luka menyebabkan tingkat spesies oksigen reaktif (ROS) yang tinggi dan stimulasi makrofag untuk mengeluarkan sitokin pro-inflamasi, seperti faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α), interleukin-1b (IL-1b), dan IL-6, yang mendorong pertahanan polarisasi makrofag M1 dan peradangan kronis (Sharifiaghdam et al., 2022). Makrofag mampu membantu proses penyembuhan luka dan homeostasis jaringan dengan memproduksi molekul anti-inflamasi seperti IL-10, dan faktor pertumbuhan perombakan jaringan seperti TGF- β 1 (Kim & Nair, 2019).

Luka kronis didefinisikan sebagai ulkus terbuka selama 2 minggu dengan setidaknya 1 penyakit penyerta misalnya diabetes. Luka kronis ditandai

dengan kejadian seluler yang tidak berfungsi dan aktivitas sitokin dan faktor pertumbuhan yang tidak normal. Contohnya adalah penuaan fibroblas yang mengarah pada penuaan replikasi, faktor pertumbuhan terganggu dan kadar neutrofil, elastase serin serta makrofag mengalami peningkatan (Snyder et al., 2016). Pada penelitian ini kadar makrofag paling tinggi berturut-turut pada kelompok K sebesar 18,89, P1 sebesar 16,1 dan P2 sebesar 9,5. Luka kronis, merupakan luka yang terhenti dalam keadaan peradangan yang konstan dan berlebihan dengan peningkatan jumlah makrofag M1, faktor pertumbuhan yang tidak aktif, peningkatan kerusakan oksidatif, dan angiogenesis lokal yang tidak berjalan dengan baik yang mencegah program perbaikan jaringan normal. Pemahaman yang baik tentang peran penting makrofag dalam berbagai fase proses penyembuhan luka, pergeseran fenotipe makrofag dari fenotipe M1 ke *pro-inflammatory* ke fenotipe M2 *pro-healing* telah menjadi area penelitian aktif untuk mempercepat penyembuhan luka dan penyembuhan luka diabetes khususnya. Penelitian ini tidak menilai kadar makrofag M2 sehingga tidak mengetahui bagaimana interaksi kedua jenis makrofag. Hal tersebut menjadi keterbatasan dalam penelitian ini dan menjadi perkembangan penelitian untuk masa depan.

Penelitian di Indonesia mengenai *Dialkyl Carbamoyl Chloride* pada ulkus diabetikum yaitu penelitian oleh Armi et al (2023) yang membandingkan *Dialkyl Carbamoyl Chloride (DACC)* dengan *polyhexamethylene biguanide (PHMB)*. Armi et al (2023) berhasil membuktikan bahwa terdapat perbedaan rata-rata lamanya proses

penyembuhan luka antara terapi PHMB dan DACC ($p = 0,0005$). Lama penyembuhan luka paling cepat pada kelompok *Dialkyl Carbamoyl Chloride* yaitu selama 3 hari dan maksimal 19 hari (Armi, Fitriani, Sartika, & Setiawan, 2023). Berbeda dengan penelitian ini membandingkan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* dengan K (pemberian Kassa dan Plester Bening) dan P1 (pemberian NaCl, Kassa dan Plester Bening). Penelitian selanjutnya dapat mengembangkan dengan membagi dosis pemberian ke beberapa kelompok atau menambah perbandingan dengan kelompok perawatan luka yang lain seperti pemberian PHMB. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi infeksi pada ulkus diabetikum yaitu faktor ulkus dan faktor pasien. Faktor ulkus terdiri dari lokasi, ruang, kronis atau tidak, amputasi sebelumnya dan derajat iskemia sedangkan faktor pasien yaitu usia, lama menderita, komorbiditas dan mobilitas. Pada penelitian ini faktor yang mungkin memengaruhi hasil penelitian ini adalah mobilitas dari sampel penelitian. Gangguan pergerakan dapat membatasi aliran darah dari dan ke arah perifer. Agar fungsi sirkulasi berjalan lancar diperlukan gerakan atau mobilitas (Armi et al., 2023).

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah peneliti hanya menilai satu jenis makrofag saja tidak membandingkan kedua jenis makrofag, penelitian ini hanya pembuatan luka saja tanpa pemberian strain *S. Aureus* dan yang terakhir peneliti belum dapat menganalisis mobilitas dari sampel penelitian.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1 Tidak terdapat pengaruh dan efektivitas penggunaan *Dialkyl Carbamoyl Chloride* terhadap Jumlah Makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes.
- 5.1.2 Rerata jumlah makrofag pada ulkus hewan coba dengan diabetes yang dibalut dengan kassa dan plester bening sebesar 18,89; rerata jumlah makrofag pada ulkus hewan coba dengan diabetes yang diberi NaCl dan plester bening sebesar 16,1 dan rerata jumlah makrofag pada ulkus hewan coba dengan diabetes pemberian *Dialkyl Carbomoyl Cloride*, Kassa dan Plester Bening.sebesar 9,5.
- 5.1.3 Tidak terdapat pengaruh *Dialkyl Carbamoyl Chloride* yang dibalut dengan Kassa dan plester bening terhadap Jumlah Makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes.
- 5.1.4 Tidak terdapat pengaruh Kassa yang diberi NaCl dan Plester bening terhadap Jumlah Makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes.
- 5.1.5 Tidak terdapat perbedaan efektivitas antara *Dialkyl Carbamoyl Chloride* yang diabalut dengan Kassa serta Plester bening dan Kassa diberi NaCl serta plester bening terhadap makrofag 1 pada Ulkus Hewan Coba Dengan Diabetes.

5.2. Saran

- 5.2.1 Penelitian di masa mendatang dapat dilakukan untuk mempelajari menganalisis dua jenis makrofag agar mengetahui distribusi makrofag M1 dan M2 serta perubahan sitokin dalam penyembuhan luka.
- 5.2.2 Penelitian selanjutnya dapat mengembangkan penelitian dengan pemberian strain bakteri pada luka.



DAFTAR PUSTAKA

- Al Fatih, H., Iklima, N., & Gusyani, I. (2023). Perbandingan Modern Dressing Hydrogel Dan Hydrophobic Terhadap Penyembuhan Luka Infeksi Ulkus Diabetik. *Jurnal Keperawatan Bsi*, 11(1). <https://ejournal.ars.ac.id/index.php/keperawatan/index>
- Amelia, Y., Adriani, P., Khasanah, S., Studi Keperawatan Program Diploma Tiga Fakultas Kesehatan Universitas Harapan Bangsa, P., Raden Patah No, J., & Kec Kemabaran, L. (N.D.). Gambaran Pasien Kerusakan Integritas Jaringan Ny. S Dengan Ulkus Diabetes Di Ruang Edelweis Rsud R Goeteng Taroenadibrata Purbalingga. 2021.
- Arief, H., Aris, M., Bagian, W., Bedah, I., Kedokteran, F., Wijaya, U., Surabaya, K., Universitas, F. K., & Malang, B. (2016). Peranan Stres Oksidatif Pada Proses Penyembuhan Luka. In *Online) Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma* (Vol. 5, Issue 2).
- Armi, A., Fitriani, D., Sartika, M., & Setiawan, Y. (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, A., Fitriani, D., Sartika, M., Setiawan, Y., Keperawatan Padjadjaran, J., Studi Sarjana Keper-Awatan, P., Medika Suherman, U., Raya Indus-Tri Pasir Gombong Jababeka Cikarang Bekasi, J., & Java, W. (2023). The Effectiveness Of Wound Caring Technique With Polyhexamethylene Biguanide And Dialkyl Carbamoyl Chloride To Healing Process Duration Of Diabetic Foot Ulcer Patient Open Access. *Jurnal Keperawatan Padjadjaran*, 11(1), 18–24. <https://doi.org/10.24198/jkp>
- Azizah, N., Intan, I., Tulak, D., Kurniawan, M. A., Afelya, T. I., Studi, P., Keperawatan, I., & Keperawatan, F. (2019). Diabetic Foot Ulcer Treatment Post Autoamputation Digiti Pedis Sinistra: Case Study. In *Indonesian Contemporary Nursing Journal* (Vol. 4, Issue 1).
- Balqis, U., Aisyah, S., Sofyan, H., Admi, M., Darmawi, D., & Hamdi, M. H. (2024). Healing Of Diabetic Ulcers Using Jamaican Cherry Leaf Extract Cream (*Muntingia Calabura L.*) Based On Collagen Density In White Rats (*Rattus Norvegicus*). *Iop Conference Series: Earth And Environmental Science*, 1356(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/1356/1/012109>
- Budi Raharjo, S., Suratmin, R., Maulidia, D., Pratiwi, O., Meutia Fidela, R., Keperawatan, J., & Kemenkes Aceh, P. (N.D.). Perawatan Luka Ulkus

- Diabetikum: Tinjauan Literatur. 2022. [Http://Jourkep.Jurkep-Poltekkesaceh.Ac.Id/Index.Php/Jourkep](http://Jourkep.Jurkep-Poltekkesaceh.Ac.Id/Index.Php/Jourkep)
- Cahyaningtyas, U., Werdiningsih, R., Jl Pawiyatan Luhur Bendan Duwur Semarang, S., Tengah, J., Magister Administrasi Publik, D., & Untag Semarang Jl Pawiyatan Luhur Bendan Duwur Semarang, F. (2022). Analisis Faktor Lama Penyembuhan Kaki Diabetes/Ulkus Diabetikum Pada Pasien Dm Tipe 2. *Jurnal Media Administrasi*, 7(1), 28–39.
- Dewi, A. C., Widyastuti, N., & Probosari, E. (2020). *Pengaruh Pemberian Tepung Sorgum (Sorghum Bicolor L. Moench) Terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Diabetes*. [Http://Ejournal3.Undip.Ac.Id/Index.Php/Jnc/](http://Ejournal3.Undip.Ac.Id/Index.Php/Jnc/)
- Di Prinzio, A., Ruf, M., Torre, A. C., Duran Daza, S. V., Volonteri, V. I., Flores, V., & Mazzuoccuolo, L. D. (2023). Cutaneous Protothecosis In A Solid Organ Transplanted Patient. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 98(5), 723–725. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.10.008>
- Dwi Pratiwi, R. (2021). *The Effectiveness Of Dialkylcarbamoylechloride And Silver Dressings On A Wound Healing Process In The Diabetic Food Ulcus Patients At The Health Service Centre In Bekasi City*.
- Enis Munjiati Nihayah, S. R. K. (2021). *Pengaruh Pemberian Streptozotocin Dosis Tunggal Terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (Rattus Norvegicus)* (Vol. 9, Issue 1).
- Febriana, E., Nurhayati, I., Sekolah, R., Ilmu, T., & Mamba', K. (2024). *Efektivitas Senam Kaki Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Lansia Penderita Diabetes Melitus Tipe 2: Literature Review*. [Http://Jurnal.Globalhealthsciencegroup.Com/Index.Php/Jlh](http://Jurnal.Globalhealthsciencegroup.Com/Index.Php/Jlh)
- Fitria, E., Nur, A., Marissa, N., & Ramadhan, N. (2017). Karakteristik Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Mellitus Di Rsud Dr. Zainal Abidin Dan Rsud Meuraxa Banda Aceh. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 45(3). <https://doi.org/10.22435/Bpk.V45i3.6818.153-160>
- Gede, I., Dinata, S., Agung, A., Wira, G., & Yasa, P. (2021). Tatalaksana Terkini Infeksi Kaki Diabetes. In *Ganesha Medicina Journal* (Vol. 1, Issue 2).
- Hidayat Fajar Kurniawan, Elfiah Ulfa, & Sofiana Kristianningrum Dian. (2015). *Jumlah Makrofag Pada Luka Insisi*. 3.
- Hidayat, R., Naziyah, N., & Alifa, A. Z. (2022). Efektifitas Cadexomer Iodine Dan Zinc Cream Terhadap Penyembuhan Luka Kaki Diabetik Di Klinik Wocare Center Bogor. *Malahayati Nursing Journal*, 4(7), 1619–1626. <https://doi.org/10.33024/Mnj.V4i7.6281>

- Indrayati, N., Koto, Y., Mulyadi, B., Sarjana Ilmu Keperawatan Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Indonesia Maju Jln Harapan Nomor, P., & Agung -Jakarta Selatan, L. (2018a). *Penyembuhan Ulkus Diabetik Dengan Aplikasi Antimikrobal Wound Dressing Silver (Acticoattm)*.
- Indrayati, N., Koto, Y., Mulyadi, B., Sarjana Ilmu Keperawatan Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Indonesia Maju Jln Harapan Nomor, P., & Agung -Jakarta Selatan, L. (2018b). *Penyembuhan Ulkus Diabetik Dengan Aplikasi Antimikrobal Wound Dressing Silver (Acticoattm)*.
- Kamali Adli, F., Author, C., Pendidikan Dokter, P., Kedokteran, F., & Lampung, U. (2021). *Diabetes Melitus Gestasional: Diagnosis Dan Faktor Risiko*. [Http://Jurnalmedikahutama.Com](http://Jurnalmedikahutama.Com)
- Kesehatan, J. I., Husada, S., Victoria, C., & Divandra, R. (2020). Madu Sebagai Dressing Pada Penyembuhan Ulkus Diabetikum Honey As Dressing Treatment For Diabetic Ulcer Healing. *Juni*, 9(1), 533–539. <https://doi.org/10.35816/Jiskh.V10i2.345>
- Kim, S. Y., & Nair, M. G. (2019). Macrophages In Wound Healing: Activation And Plasticity. In *Immunology And Cell Biology* (Vol. 97, Issue 3, Pp. 258–267). John Wiley And Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/Imcb.12236>
- Krzyszczek, P., Schloss, R., Palmer, A., & Berthiaume, F. (2018). The Role Of Macrophages In Acute And Chronic Wound Healing And Interventions To Promote Pro-Wound Healing Phenotypes. In *Frontiers In Physiology* (Vol. 9, Issue May). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00419>
- Lestari, Aisyah Sijid, S., & Zulkarnain. (2021). *Diabetes Melitus: Review Etiologi*. [Http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb](http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb)
- Li, Y., Li, X., Ju, S., Li, W., Zhou, S., Wang, G., Cai, Y., & Dong, Z. (2023). Role Of M1 Macrophages In Diabetic Foot Ulcers And Related Immune Regulatory Mechanisms. *Frontiers In Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1098041>
- Loviana Roza, R., Afriant, R., & Edward, Z. (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. In *Andalas* (Vol. 4, Issue 1). [Http://jurnal.](http://jurnal.)
- Maretta Gres, O. D. N. W. (2023). *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Ara Sungsang (Asystasia Gangetica) Terhadap Jumlah Sel Fibroblas Pada Mencit (Mus Musculus) Yang Mengalami Luka Sayat Gres Maretta *, Diah Okvitania, Winati Nurhayu*. 15, 33–41. <https://ppjp.ulm.ac.id/journal/index.php/wb>

- Minutti, C. M., Knipper, J. A., Allen, J. E., & Zaiss, D. M. W. (2017). Tissue-Specific Contribution Of Macrophages To Wound Healing. In *Seminars In Cell And Developmental Biology* (Vol. 61, Pp. 3–11). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.08.006>
- Muhammad Hafizh Izuddin Alzamani, L., Rianta Yolanda Marbun, M., Eka Purwanti, M., Salsabilla, R., & Rahmah, S. (2022). Ulkus Kronis: Mengenal Ulkus Dekubitus Dan Ulkus Diabetikum. *Jurnal Syntax Fusion*, 2(02), 272–286. <https://doi.org/10.54543/Fusion.V2i02.153>
- Nor, A., 1*, F., Dyah, Y., Santik, P., & Artikel, I. (2020). 33 *Higeia 4 (1) (2020) Higeia Journal Of Public Health Research And Development Kejadian Diabetes Melitus Tipe I Pada Usia 10-30 Tahun*. <https://doi.org/10.15294/Higeia/V4i1/31763>
- Oktorina, R., Wahyuni, A., & Harahap, E. Y. (2019). Pencegahan Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Mellitus. *Real In Nursing Journal (Rnj)*, 2(3), 108–117. <https://ojs.fdk.ac.id/index.php/nursing/index>
- Ortega-Peña, S., Chopin-Doroteo, M., Tejeda-Fernández De Lara, A., Giraldo-Gómez, D. M., Salgado, R. M., & Krötzsch, 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>
- Ose, M. I., Utami, P. A., Damayanti, A., Keperawatan, J., Ilmu, F., Universitas, K., & Tarakan, B. (2018a). Efektivitas Perawatan Luka Teknik Balutan Wet-Dry Dan Moist Wound Healing Pada Penyembuhan Ulkus Diabetik. In *Journal Of Borneo Holistic Health* (Vol. 1, Issue 1).
- Ose, M. I., Utami, P. A., Damayanti, A., Keperawatan, J., Ilmu, F., Universitas, K., & Tarakan, B. (2018b). Efektivitas Perawatan Luka Teknik Balutan Wet-Dry Dan Moist Wound Healing Pada Penyembuhan Ulkus Diabetik. In *Journal Of Borneo Holistic Health* (Vol. 1, Issue 1).
- Perkeni. (2021). *Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia-2021 Perkeni I Penerbit Pb. Perkeni*.
- Pratiwi, M., Girsang, E., & Napiyah, A. (N.D.). Systematic Riview : Polarisasi Makrofag Pada Ulkus Diabetikum. 2024. <https://jurnal.syedzasaintika.ac.id>
- Purnamawati, D., & Jumaiyah, W. (2021). *Efektivitas Penggunaan Antimicrobial Dressing Terhadap Lama Proses Penyembuhan Luka Pada Pasien*. <https://doi.org/10.33846/Sf12nk115>
- Raudhotun Nisak. (2021). *The Occurrence And Classification Of Diabetic Ulcers Among Diabetes Mellitus Patients Using Wagner-Ulcer Classification Tool*.

- Ricardo, A. N., & Oktariana, D. (2024). Peranan Makrofag Dalam Penyembuhan Luka Oral The Role Of Macrophages In Oral Wound Healing. In *Jurnal Kesehatan Gigi Dan Mulut (Jkgm)* (Vol. 6, Issue 1).
- Ronner, A. C., Curtin, J., Advisor, C., Karami, N., & Ronner, U. (N.D.). *Downloaded From Magonlinelibrary.*
- Ruslan Dessy Kurniawati. (2016). *Hubungan Antara Dukungan Keluarga Dengan Harga Diri Pada Pasien Ulkus Diabetikum Di Poliklinik Penyakit Dalam Rsud Dr. Moewardi (Dessy Kurniawati Ruslan).*
- Sharifiaghdam, M., Shaabani, E., Faridi-Majidi, R., De Smedt, S. C., Braeckmans, K., & Fraire, J. C. (2022). Macrophages As A Therapeutic Target To Promote Diabetic Wound Healing. In *Molecular Therapy* (Vol. 30, Issue 9, Pp. 2891–2908). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.07.016>
- Snyder, R. J., Lantis, J., Kirsner, R. S., Shah, V., Molyneaux, M., & Carter, M. J. (2016). Macrophages: A Review Of Their Role In Wound Healing And Their Therapeutic Use. *Wound Repair And Regeneration*, 24(4), 613–629. <https://doi.org/10.1111/Wrr.12444>
- Sofyanti, N. D., Naziyah, N., & Hidayat, R. (2022). Hubungan Pengetahuan Dan Sikap Terhadap Upaya Pencegahan Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di Puskesmas Kecamatan Pancoran Jakarta Selatan. *Malahayati Nursing Journal*, 4(3), 663–672. <https://doi.org/10.33024/Mnj.V4i3.6071>
- Stanirowski, P. J., Kociszewska, A., Cendrowski, K., & Sawicki, W. (2016b). Dialkylcarbomoyl Chloride-Impregnated Dressing For The Prevention Of Surgical Site Infection In Women Undergoing Cesarean Section: A Pilot Study. *Archives Of Medical Science*, 12(2), 1036–1042. <https://doi.org/10.5114/Aoms.2015.47654>
- Umayya, L. I., & Wardani, I. S. (2023). *Hubungan Antara Diabetes Melitus Dengan Glaukoma.* <http://jurnalmedikahutama.com>
- Umboh, M. J., Tooy, G. C., Maria, C., Bajak, A., & Kasaluhe, M. D. (2022). *Politeknik Negeri Nusa Utara Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Ulkus Kaki Diabetik Di Wilayah Kerja Puskesmas Manganitu Sangihe Factors Associated With Diabetic Foot Ulcers In Manganitu Health Center Sangihe Area.*
- Utia Detty, A., Fitriyani, N., Prasetya, T., & Florentina, B. (2020). Karakteristik Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Melitus The Characteristics Of

Diabetic Ulcer In Patients With Diabetes Mellitus. *Juni*, 11(1), 258–264.
<https://doi.org/10.35816/Jiskh.V10i2.261>

Rippon, M. Et Al. (2023) ‘Experimental And Clinical Evidence For Dacc-Coated Dressings: An Update’, *Journal Of Wound Care*, 32(Sup8a), Pp. S13–S22.
Doi: 10.12968/Jowc.2023.32.Sup8a.S13.

