

Tinjauan Pustaka

Cold Atmospheric Plasma Solusi Efektif Terapi Ulkus Diabetikum: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis pada Studi Randomisasi Acak Terkontrol

Muhammad Yusuf Fadhil¹, Gyzkaila Albinafara¹, Kirafara Ghaita¹

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Kabupaten Jember

*Korespondensi: fadhilyusuf7410@gmail.com

Abstrak

Pendahuluan: Ulkus kaki diabetik (UKD) adalah komplikasi vaskular kronis dari diabetes melitus, yang umumnya berkaitan dengan gangguan penyembuhan luka akibat hiperglikemia persisten dan stres oksidatif, yang menekan angiogenesis dan menurunkan regulasi faktor pertumbuhan seperti VEGF dan TGF- β . Plasma Atmosfer Dingin (CAP) adalah modalitas terapi non-termal yang telah menunjukkan efek menjanjikan dalam meningkatkan penyembuhan luka melalui stimulasi angiogenesis, modulasi respons imun, dan aktivitas antimikroba. Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini bertujuan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan klinis CAP dibandingkan dengan plasebo dalam penatalaksanaan luka kronis pada pasien diabetes.

Metode: Pencarian literatur dilakukan di seluruh basis data PubMed, Cochrane, Scopus, dan ScienceDirect yang mencakup 10 tahun terakhir. Studi yang memenuhi syarat adalah uji coba terkontrol acak (RCT) yang mengevaluasi efek CAP pada ulkus kaki diabetik dengan luaran ukuran luka kuantitatif. Studi non-klinis dan studi yang tidak memiliki kelompok kontrol atau data primer dikecualikan. Tiga studi memenuhi kriteria inklusi, dengan total 133 partisipan.

Pembahasan: Meta-analisis menunjukkan penurunan ukuran luka yang signifikan secara statistik pada kelompok CAP dibandingkan dengan kontrol (SMD = -0,59; 95% CI: -0,94 hingga -0,24; p = 0,001; I² = 20%). CAP menunjukkan ukuran efek yang moderat, konsistensi antar-studi yang baik, dan tidak ada efek samping serius. CAP meningkatkan ekspresi VEGF, FGF, dan sitokin pro-penyembuhan sekaligus mendorong re-epitelisasi.

Simpulan: Secara klinis, CAP dapat menawarkan terapi tambahan yang aman, toleran, dan berpotensi hemat biaya untuk luka diabetes kronis, terutama di lingkungan dengan sumber daya terbatas. Temuan ini mendukung eksplorasi lebih lanjut CAP sebagai strategi manajemen luka baru dalam perawatan diabetes.

Kata Kunci: plasma atmosfer dingin, diabetes, ulkus kaki diabetik, manajemen luka diabetik

Cold Atmospheric Plasma: An Effective Solution for Diabetic Ulcer Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies

Abstract

Introduction: Diabetic foot ulcer (DFU) is a chronic vascular complication of diabetes mellitus, commonly associated with impaired wound healing due to persistent hyperglycemia and oxidative stress, which suppress angiogenesis and downregulate growth factors such as VEGF and TGF- β . Cold Atmospheric Plasma (CAP) is a non-thermal therapeutic modality that has shown promising effects in enhancing wound healing through stimulation of angiogenesis, modulation of immune response, and antimicrobial activity. This systematic review and meta-analysis aimed to evaluate the clinical efficacy and safety of CAP compared to placebo in the management of chronic wounds in diabetic patients.

Method: A literature search was conducted across PubMed, Cochrane, Scopus, and ScienceDirect databases covering the last 10 years. Eligible studies were randomized controlled trials (RCTs) evaluating the effect of CAP on diabetic foot ulcers with quantitative wound size outcomes. Non-clinical studies and those lacking control groups or primary data were excluded. Three studies met the inclusion criteria, comprising a total of 133 participants.

Discussion: Meta-analysis revealed a statistically significant reduction in wound size in the CAP group compared to control (SMD = -0.59; 95% CI: -0.94 to -0.24; $p = 0.001$; $I^2 = 20\%$). CAP demonstrated moderate effect size, good inter-study consistency, and no serious adverse events. CAP increased expression of VEGF, FGF, and pro-healing cytokines while promoting re-epithelialization.

Conclusion: Clinically, CAP may offer a safe, tolerable, and potentially cost-effective adjunct therapy for chronic diabetic wounds, especially in low-resource settings. These findings support further exploration of CAP as a novel wound management strategy in diabetic care.

Keywords: cold atmospheric plasma, diabetes, diabetic foot ulcer, diabetic wound management

1. PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolik yang terjadi akibat defisiensi produksi insulin, penurunan sensitivitas terhadap

insulin, atau kombinasi keduanya. Menurut data WHO pada tahun 2014, sekitar 8,5% populasi dewasa usia 18 tahun ke atas menderita diabetes. Pada tahun 2019, diabetes tercatat sebagai

penyebab 1,5 juta kematian, dengan hampir setengahnya (48%) terjadi pada individu di bawah usia 70 tahun. Secara umum, diabetes dibagi ke dalam beberapa kategori klinis, yaitu diabetes tipe 1, tipe 2, diabetes melitus gestasional, serta tipe lain yang lebih spesifik yang disebabkan oleh faktor tertentu, termasuk kelainan genetik, gangguan pada fungsi pankreas eksokrin, atau penggunaan obat-obatan tertentu.

Diabetes dapat menimbulkan berbagai komplikasi vaskular, salah satunya adalah ulkus diabetikum atau *diabetic foot ulcer* (DFU). Hiperglikemia memicu kerusakan saraf tepi melalui beberapa mekanisme, termasuk defisiensi adenosin trifosfat, aktivasi jalur poliol, stres oksidatif, peningkatan aktivitas protein kinase C, serta proses inflamasi.^{1,2} Dalam kondisi kadar glukosa darah yang tinggi, produksi oksida nitrat oleh endotel menjadi terhambat, yang berkontribusi terhadap aterosklerosis mikrosirkulasi, peningkatan respons inflamasi, serta pertumbuhan abnormal dari lapisan intima pembuluh darah. Neuropati diabetik mencakup gangguan saraf sensorik, motorik, dan otonom. Kombinasi dari ketiga jenis neuropati ini dapat menyebabkan terbentuknya kalus, yang berisiko mengalami perdarahan di bawah kulit dan berkembang menjadi ulkus.

Selain itu, hiperglikemia juga menyebabkan gangguan sirkulasi darah perifer akibat disfungsi endotel dan penurunan produksi zat vasodilator, yang pada akhirnya menyebabkan iskemia jaringan.^{3,4}

Menurut penelitian oleh Ghosh dkk. (2023), luka pada penderita diabetes cenderung mengalami peradangan kronis yang ditandai dengan akumulasi sel-sel inflamasi dan peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α .⁵ Kondisi ini menghambat peralihan luka menuju fase proliferasi serta menurunkan produksi faktor pertumbuhan, termasuk TGF- β . Studi oleh Liu dkk. (2009) menunjukkan bahwa peningkatan kadar MMP-9 serta tingginya rasio MMP-9 terhadap TIMP-1 memiliki korelasi negatif dengan kecepatan penyembuhan luka pada penderita diabetes.⁶ Temuan ini mengindikasikan bahwa ketidakseimbangan antara enzim dan inhibitornya tersebut dapat mengganggu dan memperlambat proses penyembuhan luka. Bukti klinis mengenai efektivitas CAP pada ulkus kaki diabetik masih terbatas dan bervariasi, maka diperlukan tinjauan sistematis terbaru untuk memperkuat dan memperbarui pemahaman yang ada.⁷

Penelitian oleh Barjasteh dkk. (2023) mengungkapkan bahwa *terapi Cold Atmospheric Plasma* (CAP) mampu meningkatkan

ekspresi faktor pertumbuhan seperti VEGF dan FGF, yang berperan krusial dalam proses angiogenesis dan mempercepat penyembuhan luka.⁸ Hasilnya menunjukkan bahwa CAP berpotensi menurunkan jumlah bakteri pada luka dan mempercepat proses penyembuhan luka kronis.⁷ Barjasteh dkk. (2023) menguraikan mekanisme molekuler dari terapi CAP dalam mempercepat penyembuhan luka. Mekanisme tersebut meliputi pengaturan respon inflamasi, peningkatan proses angiogenesis, serta aktivitas antimikroba yang membantu mengatasi infeksi pada luka.⁸ Oleh karena itu, tinjauan sistematis ini disusun untuk meninjau secara kritis efektivitas terapi CAP dibandingkan plasebo dalam penyembuhan luka kronik pada pasien diabetes mellitus. Hasil kajian ini diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah bagi pemanfaatan CAP sebagai terapi adjuvan yang menjanjikan dalam tata laksana ulkus diabetikum, sekaligus membuka peluang bagi pengembangan riset lanjutan dan inovasi praktik klinis di bidang perawatan luka.

2. METODE

1. Strategi Pencarian Data

Perpustakaan elektronik digunakan dalam pencarian literatur melalui database PubMed, Cochrane, Scopus, dan

ScienceDirect yang dicari pada tanggal 22 Mei 2025 menggunakan kata kunci (“Diabetes” OR “Diabetic” OR “DMT2” OR “Diabetes Mellitus” OR “DM” OR “DMT1” OR “Diabetic foot ulcer” OR “DFU”) AND (“Cold Atmospheric Plasma” OR “CAP” OR “Non Thermal Atmospheric Pressure Plasma” OR “Non-Thermal Atmospheric Pressure Plasma” OR “Non-Thermal Plasma” OR “Non Thermal Plasma” OR “Cold Plasma”) AND (“Random” OR “Randomized” OR “Randomised” OR “RCT”) dengan rentang waktu diterbitkannya literatur selama 10 tahun terakhir.

2. Kriteria inklusi dan eksklusi

Studi dipilih berdasarkan cakupan yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: studi membahas pengaruh CAP pada pasien ulkus diabetikum, dengan desain *randomized, placebo-controlled trial*. Studi dilakukan pada pasien dengan ulserasi ekstremitas bawah. Studi ditulis dalam bahasa Inggris dan menyajikan data kuantitatif mengenai perubahan ukuran luka diabetes. Pasien yang memiliki riwayat gangguan pembuluh darah perifer berat, gangguan penyembuhan luka non-diabetik, atau penyakit sistemik berat lain yang dapat mempengaruhi respons penyembuhan luka dikecualikan. Selain itu, studi non-klinis, studi tanpa kelompok kontrol, atau studi

yang tidak menyediakan data primer yang relevan juga dieksklusi dari studi ini.

3. Ekstraksi data

Studi diekstrak menggunakan tabel dengan memasukkan data berupa 1) penulis dan tahun terbit, 2) lokasi penelitian, 3) ukuran sampel, 4) aturan pakai, 5) durasi studi dan *follow up*, 6) hasil, 7) efek samping. Hasil ekstraksi data dapat dilaporkan sesuai kriteria PRISMA 2020 *checklist*.

4. Asesmen Penilaian Studi

Penilaian kualitas studi menggunakan RoB 2.0. Alat ini mengevaluasi 5 domain yakni: pengacakan bias, bias karena penyimpangan dari intervensi yang dimaksudkan, data hasil yang hilang, hasil pengukuran, dan bias dalam melaporkan hasil.

4. PEMBAHASAN

1. Patofisiologi Ulkus Diabetikum

Pada penderita diabetes melitus, hiperglikemia kronis memicu terjadinya stres oksidatif yang berdampak negatif pada integritas dan fungsi sel saraf. Kerusakan ini memicu berkembangnya neuropati diabetik, yang dapat memengaruhi sistem saraf sensorik, motorik, dan otonom. Dampaknya meliputi berkurangnya kemampuan merasakan nyeri dan tekanan, terbentuknya deformitas kaki, serta menurunnya kelembapan

kulit akibat gangguan produksi keringat.^{4,10}

Neuropati sensorik mengakibatkan berkurangnya kemampuan dalam merasakan rangsangan seperti nyeri, tekanan, maupun suhu. Akibatnya, cedera kecil pada kaki kerap tidak terdeteksi dan dibiarkan tanpa penanganan, sehingga dapat berulang dan berkembang menjadi luka kronis yang sulit untuk disembuhkan.¹⁰ Neuropati otonom dapat memicu gangguan fungsi sudomotor, yang ditunjukkan oleh berkurangnya atau tidak adanya produksi keringat pada kaki. Akibatnya, kulit menjadi lebih kering dan rentan mengalami keretakan, yang kemudian meningkatkan kerentanan terhadap infeksi serta mempermudah terjadinya ulkus diabetikum.⁴

Kombinasi hiperglikemia yang berlangsung lama, dislipidemia, dan resistensi insulin pada pasien diabetes melitus turut mempercepat perkembangan aterosklerosis di arteri perifer, termasuk arteri tibialis dan dorsalis pedis. Percepatan ini dipengaruhi oleh gangguan fungsi endotel, peningkatan stres oksidatif, dan inflamasi vaskular kronis, yang pada akhirnya menyebabkan penyempitan atau sumbatan pembuluh darah serta mengurangi aliran darah ke jaringan ekstremitas bawah.¹¹

Penurunan aliran darah perifer pada penderita diabetes

mengakibatkan iskemia jaringan dan hipoksia lokal yang berat. Keadaan ini berdampak buruk terhadap mekanisme imun dan perbaikan jaringan, terutama dengan menghambat kemampuan leukosit untuk bermigrasi dan berfungsi optimal dalam melawan infeksi. Akibatnya, luka menjadi lebih mudah terinfeksi dan proses penyembuhan pun terhambat.¹² Hiperglikemia kronis dapat menurunkan efektivitas sistem imun bawaan dengan melemahkan fungsi neutrofil, termasuk kemampuannya dalam bermigrasi ke lokasi infeksi, melakukan fagositosis, menghasilkan superoksida, dan membunuh patogen. Selain itu, kadar glukosa yang tinggi mengaktifkan jalur protein kinase C, yang turut menghambat pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs) dan meningkatkan ekspresi *Toll-like receptor*, sehingga mengakibatkan penurunan respons imun terhadap infeksi secara menyeluruh.¹² Hiperglikemia telah terbukti memodifikasi jalur inflamasi pada makrofag yang teraktivasi, dengan meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF- α . Selain itu, kondisi ini juga menghambat mekanisme autofagi dengan menurunnya ekspresi protein penting seperti LC3b dan Beclin-1, yang berperan dalam menjaga

keseimbangan fungsi sel imun. Akibatnya, terjadi peradangan kronis dan penurunan respons imun yang dapat memperlambat proses penyembuhan luka.¹³ Pada luka pasien diabetes, terjadi penurunan kadar faktor pertumbuhan utama seperti TGF- β , VEGF, dan PDGF yang memiliki peran krusial dalam proses angiogenesis, pergerakan fibroblas, dan pembentukan kolagen. Kekurangan ini mengganggu pembentukan jaringan granulasi yang penting dalam penyembuhan luka. Selain itu, ketidakseimbangan antara sintesis matriks ekstraseluler dan degradasinya oleh *matrix metalloproteinases* (MMP) turut menghambat regenerasi jaringan dan memperlambat proses perbaikan luka.¹⁴ Studi menunjukkan bahwa luka pada penderita diabetes mengalami peningkatan kadar aktivitas *matrix metalloproteinase* (MMP), terutama MMP-9, yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler secara berlebihan. Kenaikan ini disertai penurunan ekspresi *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMP), yaitu penghambat alami MMP. Ketidakseimbangan antara MMP dan TIMP tersebut mengganggu proses pembentukan jaringan baru, sehingga memperlambat penyembuhan luka secara signifikan.¹² Penelitian mengungkap bahwa kolaborasi antara *Staphylococcus*

aureus dan *Pseudomonas aeruginosa* dalam pembentukan biofilm berkontribusi terhadap penguatan struktur serta keberlangsungan biofilm pada luka kronis. Keberadaan biofilm ini memberikan perlindungan bagi patogen dari mekanisme pertahanan imun tubuh maupun efek antibiotik, sehingga menimbulkan infeksi kronik yang sulit diberantas dan memperburuk kondisi klinis pasien.¹⁰

Neuropati akibat diabetes menghilangkan sensasi protektif di kaki, sehingga cedera ringan sering tidak disadari dan dapat berkembang menjadi ulkus. Gangguan aliran darah akibat penyakit arteri perifer menyebabkan penurunan perfusi jaringan, yang berdampak pada lambatnya penyembuhan luka dan meningkatkan kemungkinan terjadinya nekrosis. Selain itu, infeksi oleh patogen seperti *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* memperparah kerusakan jaringan melalui pembentukan biofilm, yang melindungi mikroorganisme dari respons imun tubuh dan pengobatan antibiotik. Sinergi dari ketiga faktor ini memainkan peran penting dalam munculnya ulkus diabetikum yang kronis dan meningkatkan risiko amputasi ekstremitas bawah.



Gambar 1. Tahapan Kerusakan Kaki Diabetik Akibat Gangguan Pembuluh Darah.¹⁵

2. Mekanisme Kerja CAP

CAP bekerja melalui pembentukan plasma pada suhu rendah yang menghasilkan campuran gas terionisasi, termasuk elektron bebas, ion positif dan negatif, serta spesies reaktif seperti reaktif oksigen (ROS) dan reaktif nitrogen (RNS). Ketika diterapkan pada jaringan yang terluka, plasma ini merangsang sel fibroblas dan keratinosit untuk meningkatkan migrasi dan proliferasi, yang merupakan langkah kunci dalam proses re-epitelialisasi dan perbaikan jaringan.^{9,16} Spesies reaktif tersebut juga meningkatkan ekspresi faktor pertumbuhan seperti *platelet-*

derived growth factor (PDGF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang mendukung angiogenesis dan regenerasi jaringan.¹⁷

Efek antimikroba dan antivirus CAP juga penting dalam pengelolaan ulkus diabetikum yang rentan terhadap infeksi. CAP dapat mendesinfeksi luka dengan merusak membran sel bakteri dan menghambat metabolisme mikroorganisme tanpa merusak jaringan sehat, sehingga efektif menghadapi tantangan resistensi antibiotik.^{17,18}

Mekanisme ganda melalui stimulasi regenerasi sel dan efek antimikroba menjadikan CAP sebagai terapi yang menjanjikan untuk ulkus diabetikum. Teknik ini berpotensi mempercepat penyembuhan dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Optimalisasi protokol aplikasi dan eksplorasi mekanisme molekuler masih diperlukan sebelum penerapannya secara luas dalam praktik klinis.

3. Hasil Pencarian Studi

Setelah dilakukan pencarian komprehensif pada delapan basis data, diperoleh sebanyak 696 artikel, kemudian 135 artikel duplikat dihapus. Sebanyak 561 artikel disertakan dalam proses penyaringan awal, dan 552 artikel dieliminasi setelah dilakukan peninjauan judul dan abstrak. Hal ini menghasilkan 9 artikel *full-text* yang di-*review*. Namun, tiga

artikel tidak dapat diakses, sehingga hanya 6 artikel yang dievaluasi untuk kelayakan. Hasil akhir penyaringan menyisakan 3 studi yang memenuhi kriteria inklusi dan disertakan dalam tinjauan sistematik dan meta-analisis ini. Proses seleksi studi digambarkan dalam bagan alur PRISMA yang ditampilkan pada **Lampiran 1**.

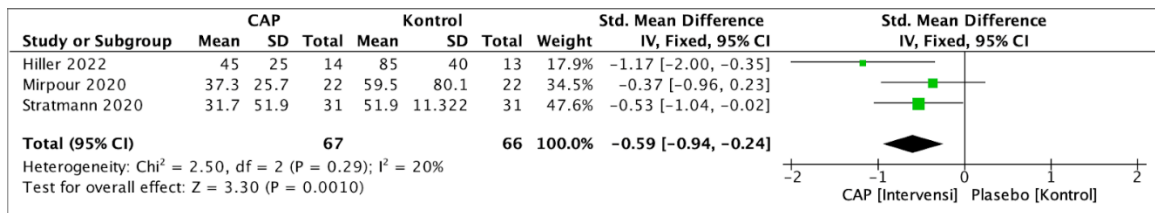
Dari tiga jurnal inklusi, didapatkan total 133 partisipan dari negara Iran dan Jerman. Sampel dalam penelitian ini merupakan pasien diabetes yang memiliki luka kronis. Durasi pemberian intervensi berkisar dua hingga tiga minggu. Penelitian ini mengevaluasi pengaruh terapi CAP terhadap percepatan penyembuhan luka dibandingkan dengan kontrol, dengan parameter luas luka yang dinyatakan sebagai persentase terhadap nilai awal. Pendekatan ini memungkinkan penilaian perubahan proporsional luas luka secara konsisten antar studi selama periode tindak lanjut. Detail tabel karakteristik ditunjukkan pada **Lampiran 2**.

Ketiga studi inklusi dinilai menggunakan Cochrane Risk of Bias Tools versi 2 untuk uji acak tersamar, sebagaimana dirinci dalam **Lampiran 3**. Seluruh studi menunjukkan tingkat bias yang rendah, menandakan bahwa kualitas metodologis dari studi-studi yang diinklusi dapat dianggap baik dan hasil yang

diperoleh memiliki tingkat kepercayaan yang tinggi. Penilaian risiko bias yang rendah ini memperkuat validitas temuan meta-analisis serta mengurangi kemungkinan bahwa hasil dipengaruhi oleh kesalahan sistematis.

4. Hasil Analisis Studi

Evaluasi terhadap luaran luas luka ulkus diabetikum dilakukan dengan menganalisis perubahan nilai rerata (*mean*) dan simpangan baku (*standard deviation*) dari *baseline*. Hasil evaluasi disajikan pada Tabel Hasil.^{19–21}



Gambar 2. Forest Plot Luas Luka Antara CAP dan Kontrol.

Hasil analisis menunjukkan bahwa terapi CAP secara signifikan menurunkan luas luka dibandingkan dengan kontrol (Std. Mean Difference [SMD]= -0.59, 95%CI [-0.94; -0.24], p=0.001, I²=20%) dengan nilai heterogenitas antar studi rendah. Dua dari tiga studi menunjukkan

perbedaan yang signifikan secara statistik, Stratmann (SMD: -0.53; 95% CI: -1.04, -0.02) dan Hiller (SMD: -1.17; 95% CI: -2.00, -0.35), sedangkan studi Mirpour tidak menunjukkan signifikansi statistik (SMD: = -0.37; 95% CI: -0.96, 0.23).^{19–21}

Tabel 1. Tabel Luaran Luas Luka.

Penulis, Tahun	Luas Luka (Mean ± SD)	
	Intervensi	Kontrol
Mirpour dkk., 2020 ²²	37.3±25.7	59.5±80.1
Stratmann dkk., 2020 ²¹	31.7±9.907	51.9±11.322
Hiller J., dkk., 2022 ²⁰	32±0.1	76±0.1

Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa terapi CAP secara signifikan mempercepat penyembuhan luka dibandingkan dengan kontrol, dengan efek sedang (SMD = -0.59; I² = 20%), menandakan konsistensi

antar studi dan validitas hasil yang tinggi. Studi Stratmann dkk. (2020) melaporkan penurunan luas luka yang lebih signifikan pada kelompok CAP dibandingkan plasebo (p = 0.03), sedangkan Hiller dkk. (2022)

menunjukkan bahwa CAP meningkatkan ekspresi FGF-2 dan VEGF-A, yang berperan dalam angiogenesis dan re-epitelisasi. Selain itu, peningkatan kadar IL-1 α dan TNF α pada kelompok CAP mendukung reaktivasi luka kronis menuju fase penyembuhan normal. Meski studi Mirpour et al. (2020) tidak signifikan secara statistik dalam meta-analisis, secara klinis menunjukkan bahwa 77,3% pasien kelompok CAP mengalami penyembuhan $\geq 50\%$ dalam tiga minggu, dibandingkan 36,4% pada kontrol ($p = 0.006$). Temuan ini memperkuat potensi CAP sebagai terapi adjuvan yang efektif dalam mempercepat penyembuhan luka dan meningkatkan respons terapeutik secara keseluruhan. Hasil meta-analisis ini menunjukkan bahwa penggunaan CAP memberikan hasil yang signifikan dalam mempercepat penyembuhan luka dibandingkan dengan kontrol, dengan efek rata-rata sedang (SMD = -0.59). Efek ini menunjukkan bahwa terapi CAP mampu secara efektif mengurangi ukuran luka dari waktu ke waktu. Konsistensi antar studi cukup baik dengan heterogenitas rendah ($I^2 =$

20%), yang mendukung validitas hasil secara keseluruhan.

Secara individual, studi oleh Hiller menunjukkan efek paling kuat, yang mungkin dipengaruhi oleh karakteristik populasi, durasi intervensi, atau metode pengukuran yang digunakan. Sementara itu, studi Mirpour tidak menunjukkan signifikansi statistik, yang kemungkinan disebabkan oleh variabilitas tinggi dalam ukuran luka awal atau perbedaan metodologi.

5. Implementasi Klinis

CAP terbukti aman digunakan dalam pengobatan ulkus diabetikum. Tidak ada kejadian efek samping serius yang dilaporkan selama penggunaan CAP, baik dalam jangka pendek maupun setelah beberapa kali sesi terapi. Studi oleh Stratmann dkk. (2020) menyatakan bahwa kejadian efek samping seperti iritasi, perdarahan ringan, atau ketidaknyamanan, terjadi pada tingkat yang setara antara kelompok perlakuan (CAP) dan plasebo, sehingga tidak dapat dikaitkan langsung dengan terapi CAP.²⁰ Hal ini dikarenakan CAP bekerja pada suhu rendah, sehingga tidak menyebabkan luka bakar atau

kerusakan termal, dengan peningkatan suhu kulit yang tercatat hanya sekitar 3,4°C.²² Selain itu, durasi paparan yang singkat dan terstandarisasi berkontribusi dalam meminimalkan akumulasi stres oksidatif yang dapat menginduksi kerusakan jaringan. Secara molekuler, CAP juga tidak menunjukkan dampak negatif terhadap integritas DNA sel epidermal maupun menghambat proses re-epitelisasi, yang keduanya merupakan parameter esensial dalam mekanisme regeneratif jaringan kulit.^{22,23} Demikian pula, studi oleh Hiller dkk. (2022) menambahkan bahwa CAP memiliki sifat non-invasif dan bekerja secara selektif pada permukaan luka tanpa merusak jaringan sehat di sekitarnya.^{19,24} Hal ini mengindikasikan bahwa CAP merupakan modalitas terapi yang memiliki tingkat tolerabilitas tinggi dan aman untuk diterapkan dalam praktik klinis rutin. Dari perspektif ekonomi, terapi CAP menunjukkan potensi sebagai intervensi yang *cost-effective*, khususnya dalam sistem pelayanan kesehatan di negara berkembang seperti Indonesia. Meskipun belum terdapat analisis ekonomi formal, sejumlah indikator

menunjang efisiensi biaya CAP, antara lain kemampuannya dalam mempercepat penyembuhan luka, memperpendek masa rawat inap, dan mempercepat alih perawatan ke layanan rawat jalan. Selain itu, dengan menurunnya risiko progresi luka kronis ke tahap amputasi, CAP berpotensi mengurangi beban biaya jangka panjang yang timbul akibat komplikasi diabetes. Stratmann dkk. (2020) juga mencatat bahwa teknologi CAP tidak memerlukan infrastruktur medis canggih dan dapat dioperasikan melalui perangkat portabel, sehingga sangat memungkinkan untuk diimplementasikan di fasilitas pelayanan kesehatan primer, termasuk di wilayah dengan sumber daya terbatas.²⁰ Dalam konteks penerapan di Indonesia, CAP sangat potensial untuk diadopsi dalam program perawatan luka kronis, terutama karena prevalensi diabetes dan komplikasi ulkus kaki terus meningkat. Dengan penguatan pelatihan tenaga medis serta adaptasi perangkat CAP dengan biaya operasional yang efisien, teknologi ini dapat menjadi pelengkap terapi konvensional.

6. Kelebihan dan Kekurangan Studi

Sebagai bagian dari evaluasi sistematis terhadap efektivitas terapi CAP untuk ulkus diabetikum, penting untuk meninjau kelebihan dan keterbatasan dari studi-studi yang dianalisis. Jenis studi kami merupakan sebuah tinjauan sistematis dan meta analisis yang menilai efektivitas CAP secara kuantitatif. Selain itu, review ini juga mengangkat potensi penerapan di negara berkembang, yang belum banyak dibahas dalam review lain sebelumnya. Salah satu kekuatan utama dari ketiga studi inklusi (Hiller dkk. (2020); Stratmann dkk. (2020); Mirpour dkk. (2020)) adalah penggunaan desain uji klinis acak terkontrol (RCT), termasuk pendekatan double-blind yang secara metodologis memperkuat validitas dan mengurangi risiko bias. Seluruh artikel yang diinklusi dalam analisis telah melalui penilaian risiko bias dan hasilnya menunjukkan bahwa ketiga studi memiliki risiko bias yang rendah (*low risk*).

Namun demikian, studi-studi tersebut juga memiliki sejumlah keterbatasan metodologis yang perlu dicermati secara kritis. Salah satu kelemahan utama adalah ukuran sampel yang relatif kecil, berkisar antara 40-60 kasus luka, yang dapat membatasi hasil pada populasi yang lebih luas. Selain

itu, durasi pengamatan dalam ketiga studi relatif pendek (sekitar dua hingga tiga minggu), sehingga belum dapat memberikan gambaran menyeluruh terkait keberlanjutan hasil terapi, risiko kekambuhan luka, atau dampak jangka panjang. Oleh karena itu, meskipun bukti awal menunjukkan potensi besar CAP dalam penatalaksanaan ulkus diabetikum, diperlukan studi lanjutan dengan ukuran sampel besar, durasi pemantauan yang lebih panjang untuk mengukuhkan posisi CAP sebagai terapi standar.

5. KESIMPULAN

Terapi CAP terbukti efektif sebagai terapi adjuvan dalam penyembuhan ulkus diabetikum. CAP secara signifikan menurunkan luas luka dibandingkan dengan kelompok kontrol, dengan efek sedang. Efek terapeutik CAP didukung oleh peningkatan ekspresi faktor pertumbuhan seperti VEGF dan FGF, stimulasi angiogenesis, serta modulasi respons imun lokal, yang secara keseluruhan berkontribusi terhadap percepatan proses penyembuhan luka.

Untuk memperkuat bukti klinis, penelitian selanjutnya perlu dilakukan dengan desain uji klinis acak berskala besar dan durasi tindak lanjut yang lebih panjang, guna mengevaluasi efek jangka

panjang, keamanan, dan risiko kekambuhan luka. Selain itu, diperlukan standardisasi protokol terapi CAP terkait durasi, frekuensi, dan intensitas aplikasi, serta eksplorasi lebih lanjut mengenai mekanisme molekuler yang mendasari efek terapeutiknya, seperti peran faktor pertumbuhan, respon imun lokal, dan perubahan mikrobiota luka.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes [Internet]. Vol. 293, JAMA. American Medical Association; 2005 [cited 2025 Jul 18]. p. 217–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15644549/>
2. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Jul 18];40(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37243927/>
3. Kaushik K, Das A. Endothelial progenitor cell therapy for chronic wound tissue regeneration [Internet]. Vol. 21, *Cytherapy*. Elsevier; 2019 [cited 2025 Jul 18]. p. 1137–50. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1465324919308606>
4. Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, Attinger CE, Lavery LA, Lipsky BA, et al. Diagnosis and management of diabetic foot complications. *Diabetes* [Internet]. 2018 [cited 2025 Jul 18];2018(2):1–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538977/>
5. Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options. *World J Diabetes* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jul 18];5(5):697. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4138593/>
6. Liu Y, Min D, Bolton T, Nuñez V, Twigg SM, Yue DK, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Jan [cited 2025 Jul 18];32(1):117–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18835949/>
7. Li Z, Zhou Q, Yang J, Qiu X, Fu S, Chen Q. Effect of cold atmospheric plasma therapy on wound healing in patients with diabetic foot ulcers: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2023 Apr 27 [cited 2025 Jul 18];13(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37105698/>
8. Barjasteh A, Kaushik N, Choi EH, Kaushik NK. Cold Atmospheric Pressure Plasma: A Growing Paradigm in Diabetic Wound Healing—Mechanism and Clinical Significance. *Int J Mol Sci*. 2023;24(23).
9. Hassan W, Mustafa J, Hassan

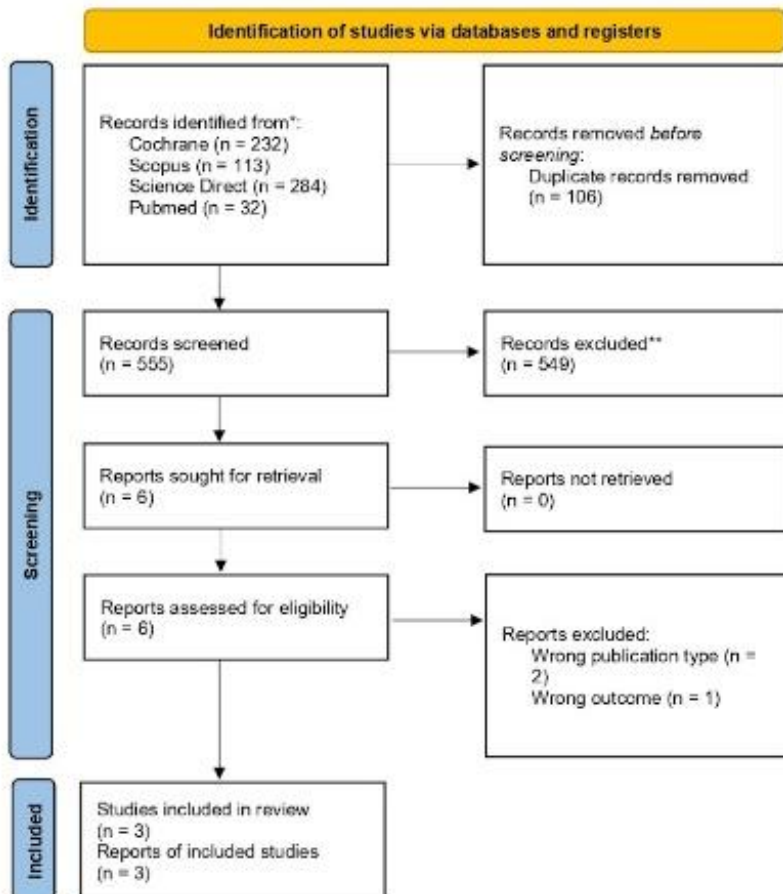
- A, Yaeger L, Al-Busaidi IS. Cold Atmospheric Pressure Plasma in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review. *Int Wound J* [Internet]. 2025 May 1 [cited 2025 Jul 18];22(5):e70517. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12050158/>
10. Mishra SC, Chhatbar KC, Kashikar A, Mehndiratta A. Diabetic foot. *BMJ* [Internet]. 2017 Nov 16 [cited 2025 Jul 18];359:j5064. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146579/>
 11. Katakami N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus [Internet]. Vol. 25, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. Japan Atherosclerosis Society; 2018 [cited 2025 Jul 18]. p. 27–39. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5770221/>
 12. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* [Internet]. 2005 Nov 12 [cited 2025 Jul 18];366(9498):1736–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16291068/>
 13. Sousa ESA, Queiroz LAD, Guimarães JPT, Pantoja KC, Barros RS, Epiphanyo S, et al. The influence of high glucose conditions on macrophages and its effect on the autophagy pathway. *Front Immunol*. 2023 Apr 12;14:1130662.
 14. Guo Y, Wang Y, Liu H, Jiang X, Lei S. High glucose environment induces NEDD4 deficiency that impairs angiogenesis and diabetic wound healing. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jul 18];112(3):148–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37932175/>
 15. Diabetic foot infections | Dr Mayo Theivendran [Internet]. [cited 2025 Jun 3]. Available from: <https://www.harbourvascular.com.au/conditions/diabetic-foot-infection-chronic-wounds/>
 16. Bernhardt T, Semmler ML, Schäfer M, Bekeschus S, Emmert S, Boeckmann L. Plasma Medicine: Applications of Cold Atmospheric Pressure Plasma in Dermatology [Internet]. Vol. 2019, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Limited; 2019 [cited 2025 Jul 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31565150/>
 17. Zhang H, Zhang C, Han Q. Mechanisms of bacterial inhibition and tolerance around cold atmospheric plasma. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Jul 18];107(17):5301–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37421472/>
 18. Theinkom F, Singer L, Cieplik F, Cantzler S, Weilemann H, Cantzler M, et al. Antibacterial efficacy of cold atmospheric plasma against *Enterococcus faecalis* planktonic cultures and biofilms in vitro. *PLoS One* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 Jul 18];14(11):e0223925.

- Available from:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0223925>
19. Hiller J, Stratmann B, Timm J, Costea TC, Tschoepe D. Enhanced growth factor expression in chronic diabetic wounds treated by cold atmospheric plasma. *Diabet Med.* 2022;39(6).
 20. Stratmann B, Costea TC, Nolte C, Hiller J, Schmidt J, Reindel J, et al. Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(7):1–12.
 21. Mirpour S, Fathollah S, Mansouri P, Larijani B, Ghoranneviss M, Mohajeri Tehrani M, et al. Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–9.
 22. Boekema B, Stoop M, Vlig M, van Liempt J, Sobota A, Ulrich M, et al. Antibacterial and safety tests of a flexible cold atmospheric plasma device for the stimulation of wound healing. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021 Mar 1;105(5):2057–70.
 23. Dijksteel GS, Ulrich MMW, Vlig M, Sobota A, Middelkoop E, Boekema BKHL. Safety and bactericidal efficacy of cold atmospheric plasma generated by a flexible surface Dielectric Barrier Discharge device against *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in vivo. *Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet].* 2020 Aug 19 [cited 2025 Jun 3];19(1):1–10. Available from: <https://annclinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-020-00381-z>
 24. Tan F, Wang Y, Zhang S, Shui R, Chen J. Plasma Dermatology: Skin Therapy Using Cold Atmospheric Plasma. *Front Oncol.* 2022;12(July):1–16.

Lampiran

Lampiran 1. PRISMA *Flow-Chart*.

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



Lampiran 2. Tabel Ekstraksi.

Penulis, Tahun	Negara	Ukuran Sempel		Aturan Pakui		Durasi Studi	Durasi Follow Up	Hasil	Efek Samping
		CAP	Kontrol	CAP	Kontrol				
Mirpour dkk., 2020	Iran	22	22	SC + CAP	SC + Plasebo	3 minggu	3 sesi/minggu	Ukuran luka: 77,3% pasien di kelompok SC + CAP mencapai ukuran luka \leq 50%, dibanding 36,4% pada kelompok SC ($p = 0.006$). <i>Bacterial load</i> : tidak berbeda secara signifikan.	Tidak ada efek samping.
Stratmann dkk., 2020	Jerman	31	31	CAP	Plasebo	2 minggu	8 sesi selama 2 minggu	Pengurangan luas luka: Pengurangan \geq 10% dan \geq 20% tercapai lebih cepat pada kelompok CAP dibandingkan plasebo. Percepatan penyembuhan: Waktu untuk mencapai pengurangan luka sebesar 10% dan 20% lebih singkat di kelompok CAP. Reduksi infeksi mikroba: Tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok. Kualitas hidup: Tidak berbeda secara signifikan antara kelompok CAP dan plasebo.	Tidak ada efek samping.
Hiller J., dkk., 2022	Jerman	14	13	SC + CAP	SC + Plasebo	2 minggu	1x1 selama di minggu ke-1 1x2 selama di minggu ke-2	CAP secara signifikan meningkatkan ekspresi α pada luka kronik diabetes dibandingkan plasebo. Kadar FGF-2 yang dihitung pada kelompok CAP mencapai 113.7 AU dibandingkan plasebo hanya 49.6 AU ($p=0.0138$). Kadar VEGF-A juga meningkat signifikan pada kelompok CAP mencapai 120.8 AU, sedangkan plasebo 79.7 AU ($p=0.0475$). Selain itu, IL-1a, IL-8, dan TNF α menunjukkan peningkatan walaupun tidak signifikan ($p>0.05$). Ekspresi MMPs tidak ada perubahan bermakna. Secara keseluruhan, terapi CAP meningkatkan induksi GF kunci seperti FGF-2 dan VEGF-A dan mempercepat penyembuhan luka.	Tidak ada efek samping.

SC: *standard care*; CAP: *Cold Atmospheric Plasma*

Lampiran 3. Penilaian Risiko Bias

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Mirpour dkk., 2020	+	+	+	+	+	+
	Stratmann dkk., 2020	+	+	+	+	+	+
	Hiller J., dkk., 2022	+	+	+	+	+	+

Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process.
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing outcome data.
 D4: Bias in measurement of the outcome.
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 + Low

