



Literature Review

Article History

Submitted: August 26th, 2021

Revised: October 8th, 2021

Accepted: December 22nd, 2021

EFEK PEMBERIAN TERAPI OZON DALAM PROSES PENYEMBUHAN ULKUS KAKI DIABETIK: STUDI LITERATUR

*Nur Hidayat¹

¹Departemen Ilmu Keperawatan, Fakultas

Kedokteran, Universitas Diponegoro

Corresponding Author: Nur Hidayat

(nr.hidayat41@gmail.com)

ABSTRAK

Pendahuluan: Indonesia mendapat peringkat dua negara dengan penderita diabetes melitus (DM) terbanyak di wilayah Pasifik Barat. Prevalensi DM di Indonesia naik secara signifikan dari 0,7% menjadi 2% dalam satu dekade. Salah satu komplikasi DM yang paling sering muncul dan berbahaya adalah ulkus kaki diabetik (UKD). Penyembuhan UKD mengalami keterlambatan dan penggunaan teknik konvensional tidak lagi efektif. Terapi ozon diklaim dapat menyembuhkan luka. Namun, penelitian terdahulu belum bisa memberikan kesimpulan mengenai peran ozon dalam penyembuhan UKD. Untuk mengetahui efek penggunaan ozon dalam perawatan UKD, studi literatur ini dilaksanakan.

Metode: Artikel ini merupakan *literature review* melalui *Google Scholar*. Literatur ditelusuri berdasarkan kata kunci dalam rentang waktu 5 tahun terakhir yaitu tahun 2016-2021. Data disintesis menggunakan *syntesis matrix* dan diinterpretasikan dengan teknik kualitatif deskriptif.

Hasil: Proses eliminasi mendapatkan 5 artikel final dari total 747 artikel. Penelitian ini tidak menemukan adanya hasil yang negatif dari penggunaan ozon dalam perawatan UKD dan tidak melakukan observasi lebih dalam mengenai hal tersebut. Ozon berperan dalam menstimulasi *growth factor* dan ekspresi antioksidan tubuh sehingga proses penyembuhan UKD bisa dipercepat. Ozon juga berperan sebagai anti-bakteri yang mengontrol jumlah koloni bakteri secara signifikan. Penambahan ozon dalam terapi juga memberikan sensasi yang menyenangkan dan mengurangi nyeri perawatan.

Kesimpulan: Ozon memberikan efek yang positif dalam proses penyembuhan UKD.

Kata Kunci: Kaki Diabetes; Ozon; Penyembuhan Luka

ABSTRACT

Introduction: Indonesia was the second-place country with the highest number of diabetes mellitus (DM) in the Western Pacific. The prevalence of DM in Indonesia was continuously rising from 0.7% to 2% within a decade. The most reported complication in DM patient which associated with the increase of morbidity and mortality is diabetic foot ulcer (DFU). The healing phase of DFU has a delay and the conventional treatment for DFU is no longer effective. Ozon therapy is claimed to be potential modalities to heal DFU. Older study had reviewed the use of ozon in DFU treatment yet could not give a clear conclusion. Thus, in order to gain information about the effect of using ozone on DFU treatment, this study was conducted.

Methods: This was a literature review article which is conducted through *Google Scholar*. Article were compiled based on keyword and limited for 5 years from 2016-2021. *Syntesis matrix* and *qualitatif-descriptive* technique were performed to interpret the data.



Result: *The selection process was obtained 5 articles out of total 747 articles which were found during the hunt process. Study was not found any negative effect of using ozone on DFU treatment and did not observe more about it. Ozone can stimulate the growth factors and antioxidant respons in the body, thus the DFU could healed faster. It also controls the bacteria colonies and creating a pleasant sensation and reduce pain.*

Conclusion: *The use of ozone could give a positive effect on the DFU treatment.*

Keywords: *Diabetic Foot; Ozone; Wound Healing*

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik kronis dengan populasi penderita yang tinggi di dunia, termasuk Indonesia. Pada tahun 2019 Indonesia menempati peringkat ke-2 negara dengan populasi penderita DM terbanyak di wilayah Pasifik Barat (*Western Pacific*) versi *International Diabetes Federation* (IDF) yaitu sekitar 10,7 juta penderita. Secara historis, angka prevalensi DM menurut diagnosis dokter di Indonesia meningkat secara signifikan selama sekitar satu dekade dari 0,7% di tahun 2007 menjadi 2% di tahun 2018.¹ DM yang tidak mendapatkan perawatan yang baik, sangat mungkin menimbulkan komplikasi. Salah satu komplikasi yang paling sering ditemukan pada penderita DM adalah ulkus kaki diabetik (UKD).² Tercatat ada sebanyak 131 juta populasi global, mengalami komplikasi ekstremitas bawah akibat DM dimana 18,8 juta di antaranya mengalami UKD dan 6,8 jutanya telah diamputasi.³ Di Indonesia sendiri, persentase prevalensi UKD mencapai 12%. Persentase ini lebih tinggi dari China, negara dengan populasi DM terbanyak dunia, ataupun prevalensi global yang hanya mencapai sekitar 1,4% - 5,9%.⁴

UKD merupakan komplikasi yang serius. UKD adalah lesi pada seluruh lapisan kulit, nekrosis atau gangren pada kaki yang disebabkan oleh berbagai faktor.⁵ UKD berdampak buruk pada kualitas hidup dan kesejahteraan fisik, psikologis, spiritual, budaya, sosial dan ekonomi penderitanya sehingga bisa meningkatkan mortalitas.⁶ Kasus kematian pasien DM tanpa UKD adalah 22% lebih sedikit daripada pasien DM dengan UKD.⁷ Sehingga penting untuk memaksimalkan penyembuhan UKD, namun hal ini tidak mudah. Proses penyembuhan UKD membutuhkan waktu

yang relatif lama dan memerlukan tindakan penanganan yang kompleks.⁸

Lamanya waktu yang dibutuhkan UKD untuk sembuh menjadi masalah utama dalam manajemen UKD. Keterlambatan ini disebabkan karena berkurangnya suplai oksigen dan nutrisi pada daerah luka akibat kadar glukosa darah yang tinggi sehingga menghambat UKD memasuki fase penyembuhan.⁹ Selain itu, terapi konvensional yang biasa diberikan untuk menyembuhkan UKD tidak selalu memberikan hasil yang diharapkan.¹⁰ Jadi, diperlukan metode *treatment* yang baru untuk UKD. Selama ini, *The Indonesian Wound Care Clinician Association* (InWCCA) terus melakukan pengembangan pada sistem pelayanan luka berkualitas tinggi di Indonesia untuk meningkatkan kualitas *outcome* UKD. Salah satu terapi yang saat ini mulai digunakan dalam proses penanganan UKD adalah terapi ozon.¹¹

Terapi ozon diklaim memiliki peran yang esensial dalam bidang dermatologis termasuk menyembuhkan luka (*wound*) dan ulkus.¹² *Systematic review* terdahulu yang dilakukan pada tahun 2015 telah meneliti bagaimana efek terapi ozon dalam penyembuhan UKD. Namun, karena terbatasnya literatur mengenai penggunaan ozon untuk UKD pada saat itu, peneliti dalam penelitian tersebut belum dapat memberikan suatu kesimpulan secara tegas mengenai bagaimana peran ozon dalam membantu menyembuhkan UKD.¹³ Oleh karena itu, untuk mengetahui bagaimana efektifitas pemberian terapi ozon dalam membantu proses penyembuhan UKD, studi literatur ini dilaksanakan. Penelitian ini dirasa penting karena dapat memberikan *update* informasi mengenai penggunaan ozon dalam membantu penyembuhan UKD. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi pengembangan terapi ozon sebagai terapi alternatif penyembuhan UKD di Indonesia disaat terapi konvensional tidak lagi selalu berhasil.

METODE PENELITIAN

Pencarian artikel dilakukan melalui *Google Scholar* pada 23-25 Juli 2021. Kata kunci yang digunakan meliputi *ozone*, *wound healing*, *modern dressing*, dan *diabetic foot ulcer*. Kriteria inklusi artikel meliputi *case report* ataupun jurnal penelitian berbahasa Inggris dengan desain penelitian di antaranya *quasi-experimental*, *case study*, *experimental* atau *randomized control*. Sampel studi adalah pasien dengan UKD. Penelitian berfokus pada efektifitas terapi ozon dan kombinasinya terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetikum. Kriteria eksklusi adalah jurnal berbentuk kajian literatur dan penelitian yang dilakukan kepada hewan.

Diagram 1 memberikan gambaran proses pengumpulan artikel. Sebanyak 747 artikel ditemukan selama proses pencarian. 732 artikel tidak dipilih karena

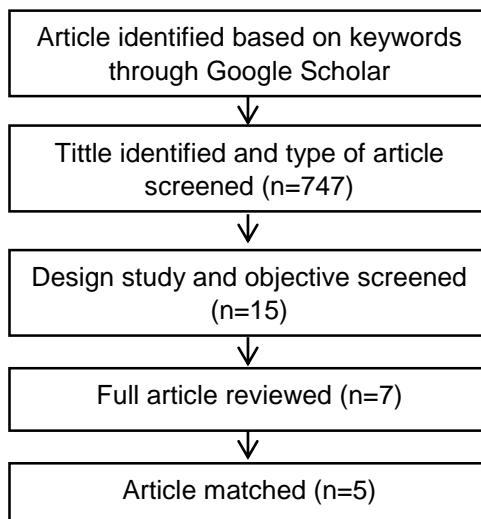


Diagram 1. Skema Proses Skrining

bukan artikel jurnal dan judul tidak sesuai kriteria. Ke-15 artikel lainnya kemudian diseleksi berdasarkan desain studi dan

fokus penelitian menyisakan 7 artikel. 2 artikel tidak ditindaklanjuti karena tidak sesuai dengan kriteria inklusi.

HASIL

Proses *full review* menghasilkan 5 artikel final yang sesuai dengan topik. Ke-5 artikel tersebut terdiri dari 2 *case report*, 2 penelitian *quasi-experimental*, dan 1 penelitian *experi-mental*. Sintesis data secara lengkap dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tidak ada satupun artikel dalam literatur ini yang menunjukkan hasil negatif dari penggunaan ozon selama proses penyembuhan UKD. Terapi ozon terbukti dapat membebaskan pasien UKD dari amputasi.¹⁴ Terapi ozon yang diberikan bersama dengan *silver dressing* juga dikonfirmasi efisien dan ekonomis serta dapat mempercepat penyembuhan luka UKD.¹⁵ Penambahan terapi ozon pada perawatan UKD modern menggunakan *anti-bacterial wound dressing* terbukti dapat mempercepat fase inflamasi dan mempengaruhi jumlah koloni baktetri serta menurunkan skor BWAT dibandingkan jika tidak ditambah terapi ozon.¹⁶ Pada perawatan UKD yang tradisional apabila ditambah dengan terapi ozon juga terbukti dapat membuat luka lebih cepat bersih, lebih cepat bergranulasi dan berepitalisasi daripada terapi tradisional yang tidak ditambahi dengan terapi ozon.¹⁷ Hasil yang serupa juga ditemukan apabila menambahkan terapi ozon pada *negative pressure wound therapy* (NPWT) dimana terapi ozon terbukti membantu meningkatkan kebersihan luka dari bakteri, mengurangi frekuensi penggantian perban, dan mengurangi luas luka secara signifikan yang akhirnya penyembuhan bisa lebih cepat dibandingkan apabila tidak ditambah terapi ozon.¹⁸

Tabel 1. *Syntesis Matrix*

No	Peneliti	Judul	Prosedur Terapi	Hasil
1	Aytacoglu, S., Aytacoglu, BN. (2019)	<i>Ozone Therapy in a Patient with Diabetic Foot Ulceration and</i>	Melalui i.v mayor 2000 gamma per sesi, dua kali per minggu. Diberikan selama dua minggu. Melalui kantong eksternal secara	- Nanah berhenti keluar dan debris terkelupas setelah 3 kali sesi



		<i>a Decision for Amputation</i>	menurun dari 60 gamma ke 30 gamma per sesi dalam satu minggu. Secara insuflasi 40 gamma per sesi dilakukan 10 kali sesi	<ul style="list-style-type: none">- UKD sembuh total dalam 3 bulan- Amputasi dibatalkan
2	Faraji, N., Goli, R., Choobianzali, B., Bahrami, S., Sadeghian, A., Sepehrnia, N., Ghalandari, M. (2021)	<i>Ozone therapy as an alternative method for the treatment of diabetic foot ulcer: a case report</i>	Ozon berkonsentrasi 70 µg/dL diberikan dengan teknik bagging menggunakan plastik yang resisten terhadap ozon. Dilakukan sebanyak 10 sesi, setiap sesi 20 menit, tiga hari sekali selama satu bulan. Di antara setiap sesi, luka ditutup dengan <i>silver dressing</i>	<ul style="list-style-type: none">- Granulasi terjadi dengan cepat setelah 6 kali sesi- Luka sembuh dalam 1 bulan
3	Rahayu, UM., Mardiyono., Ramlan, D., Anwar, MC., Pujiastuti, Rr.SE. (2018).	<i>Combination of modern dressing and bagging ozone therapy for speed up the process of wound healing of grade II diabetic ulcer patients</i>	Ozon diberikan sebagai tambahan pada perawatan luka menggunakan modern dressing (Calcium Alginate, Cutimed Sorbact, Aquacell, Dalethyne, dan Bubuk Iodosorp). Ozon diberikan dengan teknik bagging dengan konsentrasi 60-100 µg/ml, selama 15 menit. Diberikan dalam 3 hari selama 13 hari	<ul style="list-style-type: none">- Secara signifikan menurunkan jumlah koloni bakteri- Membuat fase inflamasi lebih cepat selesai- Mengurangi luas luka secara signifikan
4	Rosul, MV., Patskan, BM. (2016)	<i>Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus</i>	Ozon diberikan bersama dengan terapi luka biasa (koreksi gula darah, terapi antibakteri, terapi antiagregasi, antikoagulan, infus reologi dan preparat detoksikatif) melalui dua jalur; 1) intravena dengan normal salin, konsentrasi 1000-1300 mcg/l; 2) regional dengan mencampur NaCl 0.09% terozonasi dan sea buckthorn oil konsentrasi 4000 mcg/l.	<ul style="list-style-type: none">- Luka menjadi 4,47 hari lebih cepat bersih dari nanah dan fibrin- Luka menjadi 4,68 hari lebih cepat bergranulasi- Fase inflamasi berhenti lebih cepat- Mengurangi sensasi terbakar di kaki, meningkatkan sensitivitas kulit, menghilangkan kesemutan, memunculkan sensasi yang menyenangkan bagi pasien
5	Hu, X., Ni, Y., Lian, W.,	<i>Combination of negative</i>	10 µg/mL ozon diberikan melalui sistem	<ul style="list-style-type: none">- Durasi perawatan lebih

Kang, Li., Jiang, J., Li, M. (2019)	<i>pressure wound therapy using vacuum- assisted closure and ozone water flushing for treatment of diabetic foot ulcers</i>	VAC pada terapi NPWT yang kontinu selama 60 menit. Ozon cair diberikan dua kali sehari, berulang sampai luka menutup.	pendek daripada tanpa ozon - Penurunan luas luka lebih tinggi dibandingkan tanpa ozon ($p < 0,05$) - Penggantian dressing lebih jarang ($p < 0,05$) - Persentase bersihan luka dari bakteri lebih tinggi daripada tanpa ozon ($p < 0,05$) - Ozon mengurangi nyeri perawatan
---	---	---	---

PEMBAHASAN

Sampel dan bentuk intervensi di dalam ke-lima artikel terpilih tidaklah sama. Perbedaan sample dan variasi tindakan ini, berisiko menimbulkan bias. Akan tetapi, peneliti tidak bisa menutup mata bahwa terdapat banyak efek positif yang ditimbulkan setelah menambahkan ozon ke dalam perawatan UKD. Apabila dilakukan dengan tepat, pemberian ozon dapat membuat luka UKD menjadi lebih cepat sembuh.¹⁴⁻¹⁸ Keberagaman bentuk intervensi dalam artikel-artikel terpilih (*Tabel 1.*) justru memperluas informasi dan referensi tentang penggunaan ozon dalam perawatan UKD.

UKD dikatakan sembuh apabila telah secara berurutan melewati fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi. Dengan kata lain, semakin cepat fase inflamasi selesai, maka semakin cepat pula luka UKD memasuki masa penyembuhan. Studi telah mengungkapkan bahwa salah satu efek dari pemberian ozon pada perawatan UKD adalah mempercepat fase inflamasi. Khususnya pada luka dengan ukuran di bawah 36 cm². Hal ini dibuktikan dengan turunnya skor BWAT secara signifikan pada kelompok luka dengan ukuran tersebut.¹⁶ Skor BWAT digunakan untuk memprediksi penyembuhan luka dengan mengkaji ukuran luka, kedalaman, tepi luka, kerusakan jaringan, jenis jaringan nekrotik, granulasi, dan jaringan epitel-

isasi, jenis dan jumlah eksudat, warna kulit sekitar luka, edema dan indurasi.¹⁹ Pemberian ozon dalam perawatan luka benar-benar membuat fase inflamasi berhenti lebih cepat, pembengkakan dan hiperemia di sekitar luka berkurang dan selanjutnya luka melewati fase-fase berikutnya dengan lebih cepat.¹⁷

Setelah inflamasi, UKD akan mulai berproliferasi. Fase proliferasi ditandai dengan munculnya granulasi pada luka. Singkat atau lamanya kemunculan granulasi pada luka UKD juga dipengaruhi oleh faktor endogenous pasien itu sendiri seperti ekspresi *growth factor* dan respons antioksidan tubuh. Penelitian telah membuktikan bahwa ozon dapat memunculkan granulasi 4,68 hari lebih awal dan berjalan dengan cepat.¹⁷ Hal ini terjadi karena ozon memiliki kemampuan dalam menstimulasi ekspresi *growth factor* dan respons antioksidan tubuh, baik secara topik maupun sistemik. Secara sistemik, ozon bereaksi dengan darah (*platelet*) meningkatkan ekspresi *growth factors* seperti VEGF, PDGF, dan TGF- β 1. Secara topik, saat bereaksi dengan jaringan kulit, ozon dapat meningkatkan senyawa Hidrogen Peroksida (H₂O₂) dan Lipoligopeptida (LOS) sehingga terjadi peningkatan respons antioksidan di area kulit.²⁰ Efek lain yang ditimbulkan oleh ozon dan juga menjadi kunci penyembuhan UKD adalah kontrol

metabolisme gula darah. Ozon membuat lebih banyak glukosa masuk ke eritrosit sehingga hemoglobin dalam darah melepaskan oksigen ke jaringan dalam jumlah yang juga lebih banyak sehingga, hal ini akan membantu penyembuhan UKD.¹⁵

Suatu fenomena yang mengiringi proses penyembuhan UKD adalah kemunculan nanah (*pus*). Munculnya nanah menandakan adanya suatu proses perlawanan tubuh terhadap patogen penyebab infeksi. Oleh karena itu dalam menyembuhkan UKD tidak hanya memerlukan kontrol luka saja tapi juga kontrol infeksi.²¹ Studi telah menunjukkan bahwa pemberian ozon pada terapi UKD dapat membuat nanah berhenti muncul, lebih cepat.^{14,17} Artinya tubuh berhasil melawan infeksi dengan lebih cepat. Kemampuan ozon dalam menghilangkan nanah dengan cepat ini dikarenakan ozon juga dapat berperan sebagai antimikro-bial yang melawan patogen penyebab infeksi.²²

Secara konvensional, antibiotik akan diberikan kepada pasien untuk mencegah infeksi, namun bakteri yang ditemukan dalam UKD sangat beragam termasuk bakteri yang resisten terhadap antibiotik seperti *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Dengan ozon, jumlah koloni bakteri ini dapat dikontrol secara signifikan.¹⁶ Kontrol bakteri yang dilakukan oleh ozon dapat terjadi karena ozon (O_3) merupakan molekul yang tidak stabil dan meluruh menjadi O_2 dengan cepat. Satu atom oksigen lain yang terlepas dari ozon akan bereaksi dengan membran sel bakteri, menyerang komponen seluler dan mengganggu aktivitas sel normal. Gangguan ini kemudian menghancurkan bakteri.²³ Ozon juga dapat mencegah terjadinya infeksi jamur pada UKD. Kemampuan ozon inilah yang dapat memberikan efek bersih luka dari bakteri lebih cepat sehingga frekuensi penggantian perban jadi lebih jarang.¹⁸

Efek terapeutik juga dirasakan oleh pasien yang menerima terapi ozon. Diantaranya ozon dapat membuat pasien merasa lebih nyaman dan mengurangi rasa nyeri selama proses perawatan.^{18,24} Selain itu, sensasi terbakar dan kesemutan di kaki pasien jadi hilang.¹⁷

KESIMPULAN

Penelitian ini memberikan informasi mengenai efek penggunaan ozon pada berbagai jenis perawatan UKD. Ozon dapat memberikan efek yang positif dalam penyembuhan UKD. Efek utama dari penambahan ozon dalam perawatan UKD adalah mempercepat penyembuhan luka. Ozon menstimulasi *growth factor* dan respons antioksidan tubuh sehingga luka UKD menjadi lebih cepat bergranulasi dan tertutup. Ozon memberikan efek antibakteri sehingga dapat mengontrol jumlah koloni bakteri pada UKD secara signifikan. Ozon juga memberikan efek terapeutik berupa sensasi yang nyaman dan meringankan nyeri perawatan.

SARAN

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi penggunaan dan pengembang terapi ozon karena keefektifitasannya dalam meningkatkan efikasi kesembuhan UKD. Studi ini tidak melakukan observasi pada efek negatif penggunaan ozon. Oleh karena itu, penelitian berikutnya disarankan untuk mengkaji efek negatif dari penggunaan ozon secara medis dan menemukan cara mengatasi dan/atau mencegah efek negatif tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018. p. 198.
2. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367–75.
3. Zhang Y, Lazzarini PA, Mcphail SM, Netten JJ Van, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020;1–11.
4. Yusuf S, Okuwa M, Irwan M, Rassa S, Laitung B, Thalib A, et al. Prevalence and Risk Factor of Diabetic Foot Ulcers in a Regional Hospital, Eastern Indonesia. *Open J Nurs*. 2016;06(01):1–10.



5. Rosyid FN. Etiology, pathophysiology, diagnosis and management of diabetics' foot ulcer. *Int J Res Med Sci.* 2017;5(10):4206.
6. Srinivasan JM, Princy E. Impact of Chronic Wound on Quality of Life among Diabetic Foot Ulcer Patients in a Selected Hospital of Guwahati, Assam, India. 2020;1(3):74–81.
7. Saluja S, Anderson SG, Hambleton I, Shoo H, Livingston M, Jude EB, et al. Foot ulceration and its association with mortality in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2020;37(2):211–8.
8. Zhang Y, Cramb S, McPhail SM, Pacella R, van Netten JJ, Cheng Q, et al. Factors associated with healing of diabetes-related foot ulcers: Observations from a large prospective real-world cohort. *Diabetes Care.* 2021;44(7):e143–5.
9. Babaei V, Afradi H, Gohardani HZ, Nasser F, Azarafza M, Teimourian S. Management of chronic diabetic foot ulcers using platelet-rich plasma. *J Wound Care.* 2017;26(12):784–7.
10. Suwito A. Penggunaan Balutan Modern (Hydrocolloid) Untuk Penyembuhan Luka Diabetes Mellitus Tipe II. *J Iptek Terap.* 2016;10(1):18–23.
11. Gitarja WS, Jamaluddin A, Wibisono AH, Megawati VN, Fajar K. Wound Care Management in Indonesia: Issues and Challenges in Diabetic Foot Ulceration. *Wounds Asia.* 2018;1(2):13–7.
12. Wang X. Emerging roles of ozone in skin diseases. *J Cent South Univ (Medical Sci.)* 2018;43(2):114–23.
13. Wang HT, Yuan JQ, Zhang B, Dong ML, Mao C, Hu DH. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(11).
14. Aytacoglu S, Aytacoglu BN. Ozone Therapy in a Patient with Diabetic Foot Ulcerations and a Decision for Amputation. *Case Reports Clin Med.* 2019;08(02):35–41.
15. Faraji N, Goli R, Choobianzali B, Bahrami S, Sadeghian A, Sepehrnia N, et al. Ozone therapy as an alternative method for the treatment of diabetic foot ulcer: a case report. *J Med Case Rep [Internet].* 2021;15(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02829-y>
16. Rahayu UM, Ramlan D, Anwar MC, Sri RR, Pujiastuti E. Combination of modern dressing and bagging ozone therapy for speed up the process of wound healing of grade II diabetic ulcer patients. *Int J Multidiscip Educ Res.* 2018;3(November 2017):1–5.
17. Rosul M V., Patskan BM. Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus. *Wiad Lek.* 2016;69(1):7–9.
18. Hu X, Ni Y, Lian W, Kang L, Jiang J, Li M. Combination of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure and ozone water flushing for treatment of diabetic foot ulcers. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2020;40(2):290–5.
19. Rasyid N, Yusuf S, Tahir T. Study Literatur: Pengkajian Luka Kaki Diabetes. *J Luka Indones.* 2018;4(2):123–37.
20. Mauro R Di, Cantarella G, Bernardini R, Rosa M Di, Barbagallo I, Distefano A, et al. The biochemical and pharmacological properties of ozone: The smell of protection in acute and chronic diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3).
21. Rayman G, Vas P, Dhatariya K, Driver V, Hartemann A, Londahl M, et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(S1):1–14.
22. Zeng J, Lu J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. *Int Immunopharmacol [Internet].* 2018;56(138):235–41. Available



from:
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.040>

23. Song M, Zeng Q, Xiang Y, Gao L, Huang J, Huang J, et al. The antibacterial effect of topical ozone on the treatment of MRSA skin infection. *Mol Med Rep.* 2018;17(2):2449–55.
24. Temu S, Sujianto U, Nur M. Proses Penyembuhan Ulkus Kaki Diabetik Melalui Terapi Ozon. *J Ilm STIKES Kendal.* 2020;10(2):1–10.