

2019

Pedoman IWGDF mengenai Pencegahan dan Tatalaksana Kaki Diabetes

Pedoman
Praktis

6 Bab
Pedoman

Pengembangan dan
Metodologi



IWGDF Editorial Board:

Nicolaas C. Schaper, Jaap J. van Netten, Jan Apelqvist, Sicco A. Bus, Robert J. Hinchliffe, Benjamin A. Lipsky

Pedoman IWGDF mengenai Pencegahan dan Tatalaksana Kaki Diabetes

Editor:

Em Yunir

Penerjemah:

Sarwono Waspadji

Tri Juli Edi Tarigan

Angela Sarumpaet

Eunike Vania Christabel



Pedoman IWGDF mengenai Pencegahan dan Tatalaksana Kaki Diabetes (IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease)

Penulis

Nicolaas C. Schaper
Jaap J. van Netten
Jan Apelqvist
Sicco A. Bus
Robert J. Hinchliffe
Benjamin A. Lipsky
L. A. Lavery
M. Monteiro-Soares
A. Rasmussen
A. Rasovic
I.C.N Sacco
D. G. Armstrong
C. Gooday
G. Jarl
C. F. Caravaggi
V. Viswanathan
P. A. Lazzarini
Rachael O. Forsythe
Ed J. Boyko
Robert FitrIDGE
Joon Pio Hong
Konstantinos Katsanos
Joseph L. Mills
Sigrid Nikol
Jim Reekers
Maarit Venermo
R. Eugene Zierler
Éric Senneville

Zulfiqarali G. Abbas
Javier Aragón-Sánchez
Mathew Diggle
John M. Embil
Shigeo Kono
Lawrence A. Lavery
Matthew Malone
Suzanne A. van Asten
Vilma Urbančić-Rovan
Edgar J.G. Peters
Gerry Rayman
Prashant Vas
Ketan Dhatariya
Vicki Driver
Agnes Hartemann
Magnus Londaal
Alberto Piaggese
Chris Attinger
Fran Game
Matilde Monteiro-Soares
David Russell
Edward J Boyko
William Jeffcoate
Joseph L Mills
Stephan Morbach
Fran Game
*on behalf of the International Working Group on the
Diabetic Foot (IWGDF).*

Penerjemah

Sarwono Waspadji
Tri Juli Edi Tarigan
Angela Sarumpaet
Eunike Vania Christabel

Editor

Em Yunir
e.yunir@ui.ac.id

15x23cm
xvi + 380 Hal

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit

Diterbitkan oleh:

PIP INTERNA

Gedung Cimandiri One, Lantai 3, Unit 302
Jl. Cimandiri No:1- Cikini, Jakarta Pusat 10330,
Tlp: 021-31903775. WA: +62 857-1632-9913
Email: pipfkui@yahoo.com

April 2023





KATA PENGANTAR

EDITOR BUKU TERJEMAHAN PEDOMAN IWGDF MENGENAI PENCEGAHAN DAN TATALAKSANA KAKI DIABETES

Data dari *International Diabetes Federation* (IDF) mencatat bahwa pada tahun 2021, 1 dari 10 orang di dunia hidup dengan diabetes. Di Indonesia sendiri, sebanyak 10,6% (berdasarkan Riskesdas 2018) penduduknya hidup dengan diabetes—meletakkan Indonesia di posisi kelima dengan jumlah penyandang diabetes terbanyak di dunia. Data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia juga menunjukkan hal yang cukup mengkhawatirkan. Pasalnya, di tahun 2017, diabetes melitus tercatat sebagai penyebab kematian terbanyak ketiga di Indonesia, setelah penyakit jantung koroner dan kanker. Sementara itu, IDF juga menunjukkan bahwa pada tahun 2021 terdapat 73,3% pasien diabetes di Indonesia yang tidak terdiagnosis. Padahal, sejalan dengan tingginya angka diabetes dan rendahnya angka diabetes yang tertangani dengan baik, prevalensi komplikasi diabetes juga tentu akan meningkat, termasuk prevalensi kaki diabetes.

Di Indonesia sendiri, prevalensi kaki diabetes diperkirakan sekitar 15%. Studi literatur oleh Soewondo dkk pada 2013 menemukan bahwa prevalensi kaki diabetes di Indonesia berkisar antara 7-24%. Penelitian di Poli Rawat Jalan Diabetes RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, sebagai rumah sakit rujukan nasional di Indonesia pada tahun 2015 juga menunjukkan hasil serupa, yaitu bahwa 19% pasien diabetes datang dengan komplikasi penyakit arteri perifer. Hal ini tentu juga diiringi dengan risiko amputasi. Data registri pasien dengan kaki diabetes yang dimulai sejak tahun 2018 di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, mencatat bahwa 20%



pasien dengan kaki diabetes akan berakhir dengan amputasi dan 14%-nya akan berujung pada kematian. Angka amputasi juga secara signifikan makin meningkat saat pandemi COVID-19 menjadi 39%. Penelitian yang dilakukan di Poli Rawat Jalan RS Fatmawati, Jakarta, sebagai salah satu rumah sakit tersier di Indonesia pada tahun 2016, menunjukkan bahwa sebanyak lebih dari 50% pasien dengan kaki diabetes yang datang berobat juga tergolong berisiko tinggi untuk menjalani amputasi berdasarkan kriteria stratifikasi risiko oleh *International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)*—yang mana dari semua pasien berisiko tinggi tersebut, 17% di antaranya berakhir pada amputasi atau kematian dalam kurun waktu 3 tahun.

Oleh sebab itu, perlu dilakukan usaha untuk pencegahan dengan cara deteksi dini dan pengelolaan lebih awal untuk turut meningkatkan kualitas pelayanan perawatan kaki diabetes di Indonesia. Upaya ini kami lakukan antara lain dengan melakukan penerjemahan buku pedoman “*IWGDF Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease in 2019*” menjadi “Pedoman Pencegahan dan Tatalaksana Kaki Diabetes IWGDF tahun 2019”. Buku pedoman ini merupakan pedoman berbasis bukti dan pendapat pakar yang meliputi pencegahan dan perawatan kaki diabetes. Pedoman ini telah diuji dan digunakan di berbagai belahan dunia dan menunjukkan hasil yang baik, efektif, dan efisien. Sampai saat ini terdapat 18 negara yang menerjemahkan pedoman tersebut, antara lain: Vietnam, Ceko, Tunisia, Australia, Makedonia Utara, Perancis, Brasil, Cina, Turki, Slovenia, Serbia, Jerman, Spanyol, Portugal, Italia, Iran, Belanda, dan Rumania.

Buku pedoman ini mencakup beberapa pokok bahasan, antara lain: (1) pedoman praktis pencegahan dan tatalaksana kaki diabetes, (2) pencegahan ulkus kaki pada penyandang diabetes, (3) pedoman *offloading* pada ulkus kaki diabetes, (4) pedoman diagnosis, manajemen, dan prognosis penyakit arteri perifer pada ulkus kaki diabetes, (5) pedoman



diagnosis dan tatalaksana infeksi pada penyandang diabetes, (6) pedoman intervensi untuk membantu penyembuhan ulkus kaki kronik pada diabetes, (7) pedoman klasifikasi ulkus kaki diabetes, serta (8) pengembangan dan metodologi pedoman IWGDF 2019

Dengan terjemahan buku ini, kami berharap dapat menjadi pedoman bagi seluruh tenaga kesehatan di berbagai pusat layanan kesehatan di Indonesia, sehingga dapat mempermudah deteksi dini, pencegahan, perawatan, dan rehabilitasi ulkus kaki diabetes bagi semua petugas kesehatan baik perawat, dokter umum, dokter spesialis penyakit dalam, ahli endokrin, dokter spesialis bedah umum atau bedah vaskular, dokter rehabilitasi medik dan beberapa profesi lain yang berhubungan dengan kaki diabetes. Dengan pendekatan yang lebih komprehensif, kami berharap agar dapat menurunkan angka amputasi dan mortalitas pada penyandang diabetes dengan risiko ulkus kaki diabetes. Dengan demikian, beban pembiayaan untuk penanganan ulkus kaki diabetes dapat diturunkan dan penyandang diabetes dapat melanjutkan kehidupan dengan kualitas yang lebih baik.

Terakhir, untuk pedoman di kemudian hari, akan tetap dilakukan revisi dengan menggunakan metodologi pengembangan pedoman sesuai dengan kebijakan IWGDF karena konsep atau rekomendasi baru terus berkembang sesuai dengan tinjauan sistematis dan pedoman praktik klinis yang baru.

Jakarta, April 2023



Em Yunir

Editor Buku Terjemahan Pedoman IWGDF mengenai Pencegahan dan Tatalaksana Kaki Diabetes



KATA PENGANTAR GURU BESAR FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA

Prevalensi Diabetes Melitus (DM) semakin meningkat di berbagai belahan dunia, termasuk di Indonesia. Dengan semakin membaiknya harapan hidup, kalau DM tidak dikendalikan dengan baik, akan terjadi berbagai macam komplikasi vaskular DM. Di antara berbagai komplikasi DM baik makro maupun mikrovaskular, kaki diabetes merupakan komplikasi yang hasil pengelolaannya paling mengecewakan dan paling kurang mendapat perhatian dibandingkan dengan komplikasi lain, seperti komplikasi jantung, ginjal, dan mata. Sebanyak 50% kasus amputasi kaki disebabkan oleh adanya kaki diabetes.

Kalau pengelolaan komplikasi jantung sudah mulai banyak diminati dan berkembang sejak tahun 1960-an dan semakin pesat sejak awal abad ke-21, komplikasi kaki diabetes jauh tertinggal. Buku teks pertama tentang kaki diabetes baru dicetak tahun 1973—*The Diabetic Foot*, oleh Martin E. Levin dan Lawrence W. O’Neal. Sejak itu, buku teks kaki diabetes berulang kali dicetak ulang. Cetakan kelima tahun 1993 dan ketujuh tahun 2003. Simposium Internasional tentang kaki diabetes baru digelar pertama kali tahun 1991 di Negeri Belanda. Setelah itu dikerjakan setiap 3 tahun sampai yang terakhir digelar pada tahun 2019 sebelum pandemi COVID-19. Di dalam Federasi Diabetes Internasional (IDF), minat untuk membentuk kelompok kerja kaki diabetes kemudian berkembang. Dibentuk IWGDF (*International Working Group on Diabetic Foot*). Indonesia juga aktif menjadi anggotanya. IWGDF Asia Pasifik baru dibentuk tahun 2009. Banyak sekali hal yang sudah dikerjakan IWGDF, antara lain Buku Panduan Pengelolaan Kaki Diabetes, yang terakhir disempurnakan tahun 2013. Buku Panduan ini sudah diterjemahkan ke dalam banyak sekali bahasa di seluruh dunia



dan diimplementasikan sebagai panduan pengelolaan kaki diabetes di berbagai negara tersebut. Indonesia juga tetap aktif di dalamnya. Terakhir diwakili oleh Dr. dr. Em Yunir, SpPD, K-EMD dan Dr. dr. Tri Juli Edi Tarigan, SpPD, K-EMD.

Di Indonesia, minat terhadap kaki diabetes ikut berkembang pesat. Berbagai penelitian dan disertasi tentang kaki diabetes telah dipublikasikan pada jurnal terakreditasi internasional. Penyuluhan dan lokakarya tentang kaki diabetes juga telah dikerjakan secara rutin untuk tenaga kesehatan, baik untuk dokter di rumah sakit rujukan, fasilitas primer, dan juga untuk berbagai tenaga kesehatan lain yang terkait. Diskusi kasus kaki diabetes mingguan dikerjakan teratur di Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM. Registri kaki diabetes juga berjalan dengan baik. Pada kesempatan ini, Buku Panduan Kaki IWGDF juga diterjemahkan/disunting ke dalam bahasa Indonesia untuk dapat digunakan dalam pengelolaan kaki diabetes di Indonesia.

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Dr. dr. Em Yunir, SpPD, K-EMD dan tim atas prakarsa, pelaksanaan, penerjemahan, dan pencetakan buku panduan ini. Dedikasi yang sangat tinggi untuk kaki diabetes sudah beliau tunjukkan sejak dua puluhan tahun lalu dan dapat menghasilkan Buku Panduan Berbahasa Indonesia yang tentu akan sangat membantu usaha kita dalam mengelola dan menyelamatkan kaki diabetes. Selamat atas hasil karya monumental ini. Selamat, selamat.

Jakarta, April 2023



Sarwono Waspadji

Guru Besar Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia



KATA PENGANTAR

KEPALA DIVISI ENDOKRIN, METABOLIK, DAN DIABETES, DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM, FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA/RSUPN Dr. CIPTO MANGUNKUSUMO, JAKARTA

Diabetes melitus merupakan salah satu masalah kesehatan yang paling banyak kita temui di berbagai tingkat layanan kesehatan. Tidak jarang, pasien-pasien tersebut juga sudah mengalami komplikasi kronik, baik makro maupun mikrovaskular, bahkan pada saat pertama kali diabetes terdiagnosis.

Pada tahun 2016, tercatat lebih dari 150 juta penduduk dunia hidup dengan diabetes dan hampir seperempatnya berisiko mengalami komplikasi kaki diabetes. Di Indonesia sendiri, prevalensi ulkus diabetikum adalah sekitar 15%. Sebesar 80% pasien dengan diabetes dirawat di rumah sakit akibat ulkus—membuat ulkus diabetikum menjadi sebab perawatan rumah sakit terbanyak pasien dengan diabetes. Hal ini tentu memberikan beban tersendiri, baik bagi pasien, keluarga pasien, maupun bagi sistem layanan kesehatan. Sekitar 30% pasien dengan ulkus diabetikum akan menjalani amputasi dan sebesar 14,8% pasien meninggal dalam waktu 1 tahun paska amputasi. Setiap tahun, lebih dari 1 juta orang kehilangan salah satu kakinya akibat kaki diabetes dan setiap 30 detik, 1 tungkai bawah hilang karena diabetes melitus di dunia.

Oleh sebab itu, diperlukan suatu manajemen perawatan kaki yang terstruktur, terpadu, dan komprehensif, melibatkan tidak hanya antar layanan kesehatan dan tim multidisiplin, tetapi juga diri pasien sendiri



beserta keluarganya—mulai dari langkah-langkah preventif, promotif, diagnostik, terapeutik, pencegahan komplikasi, rehabilitatif, dan paliatif. Sejak tahun 1999, *International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDF) sudah memublikasikan berbagai rekomendasi berbasis bukti mengenai prevensi dan manajemen kaki diabetes. Pada tahun 2019, panduan yang ada telah diperbaharui berdasarkan tinjauan pustaka terbaru dan pandangan ahli.

Buku ini diterjemahkan dari Panduan IWGDF tahun 2019, yang mencakup 6 bab mengenai pencegahan hingga perawatan pasien dengan kaki diabetes. Rekomendasi yang diberikan merupakan panduan praktis yang sudah banyak diterapkan di seluruh dunia dan terbukti mampu menurunkan angka amputasi pada pasien dengan diabetes. Sehingga, besar harapan kami, pedoman ini juga dapat diterapkan di berbagai tingkat layanan kesehatan di Indonesia dan membantu para tenaga kesehatan untuk memberikan pelayanan yang lebih baik lagi bagi pasien dengan diabetes. Dengan perawatan yang optimal, kami yakin bahwa komplikasi kaki diabetes dapat dikontrol dengan baik dan orang dengan diabetes dapat hidup sehat, dengan kualitas hidup baik, dan tetap produktif.

Jakarta, April 2023



Tri Juli Edi Tarigan

Kepala Divisi Endokrin, Metabolik, dan Diabetes,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto
Mangunkusumo



KATA PENGANTAR KETUA PENGURUS PUSAT PERKUMPULAN ENDOKRINOLOGI INDONESIA (PERKENI)

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit kronis yang banyak ditemui dan terus mengalami peningkatan. Menurut International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2021 terdapat 537 juta orang dengan diabetes dan diperkirakan akan meningkat menjadi 783 juta orang pada 2045. Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) di Indonesia menunjukkan peningkatan prevalensi diabetes dari 5.7% pada 2007 menjadi 10.9% pada 2018. Pasien dengan diabetes beresiko mengalami berbagai komplikasi kronis, salah satunya kaki diabetes. Komplikasi kaki diabetes dipengaruhi oleh banyak faktor sehingga kadang sulit untuk pengelolannya. Oleh karena itu, kaki diabetes dapat menyebabkan resiko amputasi, kecacatan, penurunan kualitas hidup, meningkatkan beban biaya perawatan, serta kematian.

Pengelolaan kaki diabetes di Indonesia masih menemui banyak tantangan, antara lain: banyaknya faktor yang mempengaruhi terjadinya kaki diabetes, kualitas tenaga kesehatan yang belum memadai, deteksi dini dan pencegahannya komplikasi kaki, penerapan pendekatan multidisiplin yang masih rendah, kurangnya kesadaran pasien, keterlambatan dalam mencari pengobatan, tingginya biaya perawatan, serta sarana dan prasarana kesehatan yang kurang memadai.

Saya sebagai Ketua Pengurus Pusat Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) menyambut baik pembuatan buku terjemahan pedoman pengelolaan kaki diabetes yang disadur dari buku panduan yang diterbitkan oleh *International Working Group on Diabetic Foot* (IWGDF).



Dengan terbitnya buku panduan ini, kami harapkan petugas kesehatan mempunyai pemikiran yang sama dalam mengelola pasien dengan masalah kaki diabetes. Sehingga di masa yang akan datang dapat mengurangi beban biaya, resiko amputasi dan kematian akibat kaki diabetes.

Bali, April 2023



Ketut Suastika

Ketua Pengurus Pusat Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI)



PREFACE

CHAIR AND SCIENTIFIC SECRETARY OF THE INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT (IWGDF)

With great pleasure do we write this preface for the translation of the IWGDF guidelines 2019 update in Bahasa-Indonesian. It is heartening to see the inspirational work led by Dr. dr. Em Yunir, and to now have the most recent evidence-based guideline available in this language.

IWGDF has been publishing guidelines since 1999. This started as a consensus document primarily based on expert opinion, and has over the years evolved to an extensive set of evidence-based guidelines following the most rigorous methodology. These guidelines are written by more than 50 experts from all over the globe, with further involvement from more than 50 experts as external reviewers. These experts not only cover all major countries and regions, but also have different professional backgrounds. Similar to the treatment of diabetes-related foot disease, which can only be done by a multidisciplinary team, writing guidelines for this disease is a truly multidisciplinary undertaking. Together, these experts have voluntarily invested more than 10 years of full-time work to create this 2019 update.

But the guideline is just the starting point. Only when recommendations from this guideline are implemented in local care can we truly improve the lives of people with diabetes-related foot disease. Translation of the guidelines from English to other languages is a key step in this process. At www.iwgdfguidelines.org/translations all available translations can be found. We are very proud that the Bahasa-Indonesian translation



can now be added. With an estimated 200 million people speaking this language, and with the high burden of diabetes in Indonesia as also stressed in the other prefaces of this guideline, this new translation has enormous potential to improving the care and outcome of people with this burdensome disease.

We hope this translated guideline will inspire many clinicians in implementing evidence-based care for their patients with diabetes-related foot disease, and we wish all clinicians who read this an inspiring clinical journey in improving the care and lives of people with diabetes-related foot disease.

Good luck!



Nicolaas Schaper,

Chair of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)



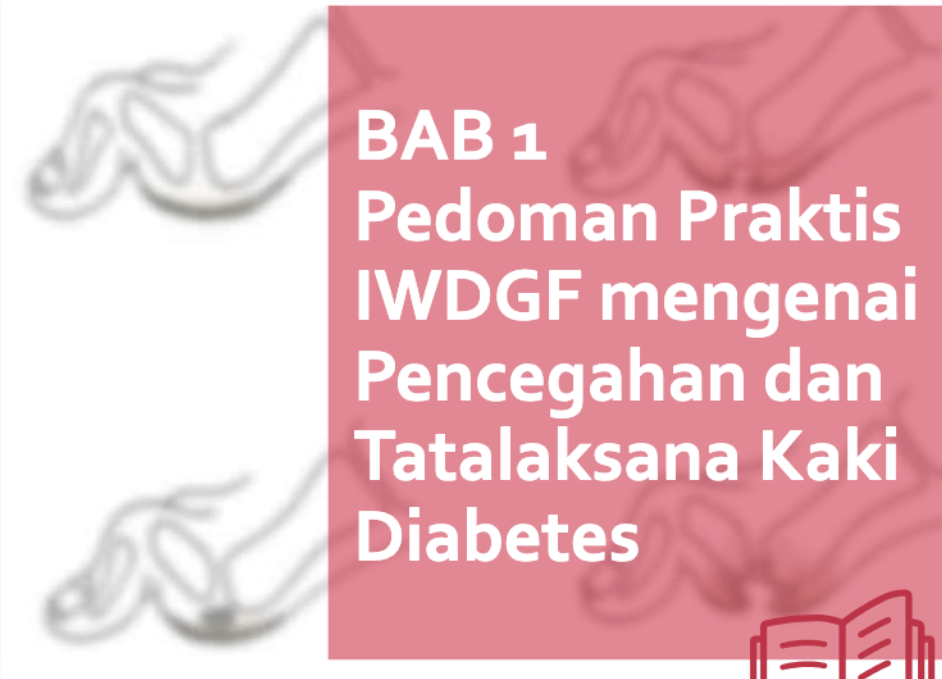
Jaap van Netten,

Scientific secretary of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)



DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| KATA PENGANTAR | |
| Editor Buku Terjemahan Pedoman IWGDF mengenai Pencegahan dan Tatalaksana Kaki Diabetes | iii |
| Guru Besar Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia | vi |
| Kepala Divisi Endokrin, Metabolik, dan Diabetes, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta | viii |
| Ketua Pengurus Pusat Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) | x |
| Chair and scientific secretary of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) | xii |
| BAB 1. Pedoman Praktis IWDGF mengenai Pencegahan dan Tatalaksana Kaki Diabetes | 1 |
| BAB 2. Pedoman IWGDF mengenai Pencegahan Ulkus Kaki pada Penyandang Diabetes | 35 |
| BAB 3. Pedoman IWGDF mengenai Pengurangan Beban Berat Badan (<i>Offloading</i>) pada Ulkus Kaki Diabetes | 99 |
| BAB 4. Pedoman IWGDF tentang Diagnosis, Manajemen, dan Prognosis Penyakit Arteri Perifer pada Ulkus Kaki Diabetes | 167 |
| BAB 5. Pedoman IWDGF mengenai Diagnosis dan Tatalaksana Infeksi pada Penyandang Diabetes | 207 |
| BAB 6. Pedoman IWGDF mengenai Intervensi untuk Membantu Penyembuhan Ulkus Kaki Kronik pada Diabetes | 283 |
| BAB 7. Pedoman IWGDF mengenai Klasifikasi Ulkus Kaki Diabetes | 329 |
| BAB 8. Pengembangan dan Metodologi Pedoman IWGDF 2019 | 355 |



BAB 1 **Pedoman Praktis** **IWDGF mengenai** **Pencegahan dan** **Tatalaksana Kaki** **Diabetes**



**Bagian dari Pedoman IWGDF 2019
mengenai Pencegahan dan Tatalaksana
Kaki Diabetes**

Penulis

Nicolaas C. Schaper,¹ Jaap J. van Netten,^{2,3,4} Jan Apelqvist,⁵ Sicco A. Bus,² Robert J. Hinchliffe,⁶ Benjamin A. Lipsky⁷; on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF).

Institusi

¹Div. Endocrinology, MUMC+, CARIM and CAPHRI Institute, Maastricht, The Netherlands,

²Amsterdam UMC, Department of Rehabilitation Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands.

³School of Clinical Sciences, Queensland University of Technology, Brisbane, Australia.

⁴Diabetic foot clinic, Department of Surgery, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo and Hengelo, the Netherlands.

⁵Department of Endocrinology, University Hospital of Malmö, Sweden

⁶Bristol Centre for Surgical Research, University of Bristol, Bristol, UK.

⁷Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland, and University of Oxford, Oxford, UK



Kata Kunci

Kaki diabetes, ulkus kaki, panduan, pedoman, implementasi, pencegahan, tatalaksana



ABSTRAK

Komplikasi kronis kaki diabetes memberikan beban pembiayaan global yang besar bagi pasien dan sistem pelayanan kesehatan. Sejak tahun 1999, *International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)* telah membuat pedoman berbasis bukti mengenai pencegahan dan manajemen kaki diabetes. Pada tahun 2019, semua pedoman IWGDF telah diperbaharui berdasarkan studi tinjauan sistematis dan perumusan rekomendasi dari para ahli di bidang kaki diabetes dari seluruh dunia. Dalam panduan IWGDF ini, akan dijelaskan tentang prinsip-prinsip dasar pencegahan, klasifikasi, pengobatan penyakit kaki diabetes, serta beberapa tambahan informasi guna meningkatkan kualitas pemeriksaan kaki. Informasi dalam pedoman praktis ini ditujukan untuk tenaga kesehatan yang terlibat dalam perawatan kaki diabetes. Banyak penelitian yang mendukung manfaat penerapan prinsip-prinsip pencegahan dan pengelolaan ini sehingga dapat menurunkan frekuensi amputasi kakidiabetes. Kami berharap pedoman praktis yang sudah diperbarui ini dapat terus menjadi dokumen referensi untuk membantu pelayanan kesehatan dalam menurunkan beban global penyakit kaki diabetes.



PENDAHULUAN

Pedoman Praktis ini disadur dari *Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease* (IWGDF) tahun 2019, yang terdiri dari beberapa bab pedoman berbasis bukti antara lain:

- Prinsip pencegahan terjadinya ulkus kaki diabetes¹
- *Offloading* ulkus kaki diabetes²
- Diagnosis, prognosis, dan penatalaksanaan penyakit arteri perifer pada pasien dengan ulkus kakidiabetes (UKD)³
- Diagnosis dan penatalaksanaan infeksi kaki diabetes⁴
- Tindakan intervensi untuk mempercepat penyembuhan ulkus kaki diabetes⁵
- Klasifikasi ulkus kaki diabetes⁶

Para penulis, sebagai anggota dewan editorial IWGDF, telah meringkas berbagai macam informasi ilmiah dari keenam bab, dan juga menambahkan saran-saran yang didasari oleh pendapat para ahli (*expert opinion*) karena belum didapatkan adanya rekomendasi yang berbasis bukti. Para pembaca diharapkan dapat melihat dengan detail latar belakang keenam bab pedoman yang berbasis bukti¹⁻⁶ dan dokumen pengembangan serta metodologi kami⁷; jika narasi ringkasan ini tampak berbeda dari informasi yang ada di dalam bab yang ada, pembaca disarankan untuk mengikuti bab pedoman spesifik tersebut.¹⁻⁶ Dokumen mengenai definisi dan kriteria IWGDF⁸ dilampirkan terpisah karena terminologi dalam bidang multidisiplin terkadang tidak jelas.

Informasi yang ada di dalam pedoman praktis ini ditujukan untuk profesi kesehatan di seluruh dunia yang terlibat dalam pengelolaan penyandang diabetes. Prinsip-prinsip yang diuraikan di sini mungkin harus diadaptasi atau dimodifikasi sesuai situasi dan kondisi setempat, dengan mempertimbangkan berbagai perbedaan keadaan sosial ekonomi, budaya, dan aksesibilitas serta kecanggihan sumber daya kesehatan.



PENYAKIT KAKI DIABETES

Kaki diabetes adalah salah satu komplikasi diabetes melitus yang paling serius. Kaki diabetes merupakan salah satu sumber penderitaan yang paling sering dijumpai, dan membutuhkan biaya yang besar sehingga dapat menjadi beban yang cukup berat bagi keluarga, sistem kesehatan, serta masyarakat pada umumnya. Strategi yang perlu diterapkan antara lain meliputi unsur-unsur pencegahan, edukasi pasien, dan keluarga, serta petugas kesehatan. Selain itu juga perlu dilakukan pendekatan multidisiplin dalam pengelolaan serta melakukan pemantauan ketat. Strategi ini dapat mengurangi beban yang disebabkan oleh UKD.

PATOFISIOLOGI

Meskipun prevalensi dan spektrum kaki diabetes bervariasi di berbagai bagian di seluruh dunia namun proses terjadinya ulkus kaki diabetes hampir serupa pada kebanyakan pasien. Ulkus kaki diabetes umumnya terjadi pada pasien diabetes yang juga memiliki dua atau lebih faktor risiko yang bersamaan, seperti neuropati perifer: motorik, sensorik dan autonom, serta penyakit arteri perifer. Neuropati perifer ini dapat menyebabkan insensitivitas, dan kadang kelainan bentuk kaki yang merubah distribusi tekanan beban berat badan (*weight bearing*) sehingga meningkatkan faktor-faktor risiko terjadinya luka. Trauma minor yang terjadi pada kaki dengan faktor risiko dapat mempercepat terjadinya ulserasi. Trauma minor yang dapat terjadi misalnya penggunaan alas kaki dengan ukuran yang tidak sesuai atau adanya cedera mekanik atau termal yang akut. Hilangnya sensasi protektif, adanya deformitas pada kaki, dan terbatasnya lingkup gerak sendi dapat menyebabkan timbulnya tekanan biomekanik yang abnormal pada kaki, sehingga pada daerah tersebut secara perlahan akan menyebabkan timbulnya penebalan lapisan kulit (kalus) terutama



pada telapak kaki. Kalus yang semakin menebal jika tidak diratakan atau ditipiskan dapat menyebabkan bertambahnya peningkatan tekanan pada kaki akibat beban berat badan (*weight bearing*) terutama pada saat berdiri dan berjalan, yang sering didampingi perdarahan subkutan pada kalus tersebut yang kemudian berlanjut menjadi ulserasi. Aktivitas berjalan yang terus dilakukan karena tidak ada rasa nyeri dapat mengganggu penyembuhan ulkus (lihat Gambar 1).



Gambar 1. Mekanisme pembedakan ulkus dari tekanan mekanis berulang atau berlebihan

Peripheral artery disease/penyakit arteri perifer (PAP) merupakan salah satu komplikasi yang terjadi pada dinding pembuluh darah, yang umumnya disebabkan oleh terbentuknya plak aterosklerosis, dijumpai pada 50% pasien kaki diabetes. PAP merupakan salah satu faktor risiko penting sebagai penyebab gangguan penyembuhan luka, kejadian amputasi, dan kematian akibat gangguan aliran darah pada ekstremitas bawah. Sebagian kecil ulkus kaki akibat PAP berat itu murni disebabkan oleh proses iskemia; hal ini biasanya dapat menimbulkan rasa nyeri dan trauma ringan. Meski demikian, sebagian besar penyebab terjadinya ulkus kaki diabetes adalah murni akibat neuropati perifer atau gabungan antara neuropati dengan iskemik (*neuro-iskemik*). Pada ulkus *neuro-iskemik*, walaupun telah terjadi iskemia yang berat sekalipun, karena adanya neuropati gejala sering tidak dirasakan pasien. Selain komplikasi makroangiopati, pada diabetes dapat juga terjadi komplikasi mikroangiopati (*small vessel disease*),



namun demikian menurut studi-studi terbaru peran mikroangiopati bukan penyebab utama timbulnya ulkus ataupun gangguan proses penyembuhan.

DASAR-DASAR PENCEGAHAN ULKUS KAKI

Terdapat lima elemen penting yang harus dilakukan guna mendukung upayapencegahan ulkus kaki:

1. Identifikasi kaki yang berisiko
2. Melakukan pemeriksaan kaki berisiko secara teratur
3. Edukasi pasien, keluarga, dan tenaga kesehatan
4. Memastikan pasien untuk memakai alas kaki yang tepat
5. Pengelolaan faktor risiko ulkus

Tim tenaga kesehatan yang terlatih dengan baik harus mengutamakan lima elemen ini sebagai bagian dari perawatan terpadu pasien dengan risiko tinggi ulkus kaki diabetes (risiko stratifikasi IWGDF 3).

1. IDENTIFIKASI KAKI BERISIKO

Pasien diabetes yang tidak mengeluhkan gejala, belum dapat dieksklusi penyakit kaki diabetes. Pasien seperti ini mungkin sudah terjadi neuropati asimtomatik, penyakit arteri perifer, tanda-tanda pre-ulseratif, atau bahkan ulkus. Pada pasien diabetes dengan risiko UKD yang rendah (risiko 0 IWGDF), perlu dilakukan pemeriksaan tanda-tanda atau gejala hilangnya sensasi protektif (LOPS) dan/atau penyakit arteri perifer (PAP) setiap tahun. Untuk mengidentifikasi faktor risiko perlu dilakukan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Anamnesis: menanyakan riwayat ulkus/amputasi ekstremitas bawah, klaudikasio intermiten, rasa baal atau kesemutan
2. Pemeriksaan status vaskular: palpasi denyut arteri dorsalis pedis dan tibialis posterior



3. Pemeriksaan hilangnya sensasi protektif pada tungkai bawah/*Loss of protective sensation* (LOPS), dengan melakukan salah satu teknik berikut (lihat lampiran untuk detail):

- Persepsi tekanan dengan menggunakan monofilamen Semmes-Weinstein 10 gram
- Persepsi vibrasi dengan menggunakan Garpu tala 128 Hz
- Uji sensasi taktil (apabila monofilamen atau garpu tala tidak tersedia): melakukan sentuhan pada ujung jari kaki pasien secara halus dengan menggunakan telunjuk jari pemeriksa selama 1 – 2 detik, sambil menanyakan kepada pasien di mana posisi jari pemeriksa.

LOPS biasanya disebabkan oleh polineuropati diabetes. Jika sudah terjadi maka perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut terhadap sebab dan akibatnya. Hal tersebut berada di luar cakupan pedoman ini.

2. MELAKUKAN PEMERIKSAAN KAKI BERISIKO SECARA BERKALA (IWGDF RISIKO 1 ATAU LEBIH)

Pada pasien diabetes yang sudah mengalami penurunan atau hilangnya sensasi protektif atau mengalami penyakit arteri perifer perlu dilakukan pemeriksaan yang lebih komprehensif (IWGDF risiko 1 – 3), terhadap faktor-faktor berikut ini:

- Anamnesis: adanya riwayat ulkus/amputasi ekstremitas bawah, penyakit ginjal stadium akhir, nyeri pada kaki (saat berjalan maupun istirahat [klaudikasio]) atau mati rasa, edukasi mengenai kaki yang didapat sebelumnya, adanya isolasi sosial, sulitnya untuk mendapatkan akses pelayanan kesehatan, dan kendala keuangan
- Status vaskular: palpasi denyut nadi arteri dorsalis pedis dan arteri tibialis posterior



- Kulit: menilai warna kulit, suhu, adanya kalus atau edema, dan tanda-tanda pra-ulseratif
- Tulang/sendi: periksa adanya deformitas (contoh: *claw* atau *hammer toes*), penonjolan tulang abnormal yang besar, atau mobilitas sendi yang terbatas. Periksa kaki pasien dalam posisi pasien berbaring dan berdiri
- Pemeriksaan hilangnya sensasi protektif/*loss of protective sensation* (LOPS), apabila pada pemeriksaan sebelumnya masih terdapat sensasi protektif
- Alas kaki: ukuran tidak tepat, terlalu sempit, atau bentuk sepatu yang tidak menyesuaikan dengan bentuk kaki, tidak menggunakan alas kaki
- Kebersihan kaki yang buruk, mis. kuku kaki yang dipotong secara tidak benar, kaki yang tidak dicuci, infeksi jamur superfisial terutama pada sela jari, atau penggunaan kaos kaki tidak bersih
- Keterbatasan fisik yang dapat menghalangi perawatan terhadap kaki sendiri (mis. ketajaman visual, obesitas)
- Pengetahuan dalam perawatan diri pada kaki

Setelah dilakukan pemeriksaan kaki, lakukan stratifikasi dengan menggunakan stratifikasi risiko IWGDF yang ditunjukkan pada Tabel I, yang bertujuan untuk memandu frekuensi skrining pencegahan dan tatalaksana selanjutnya.

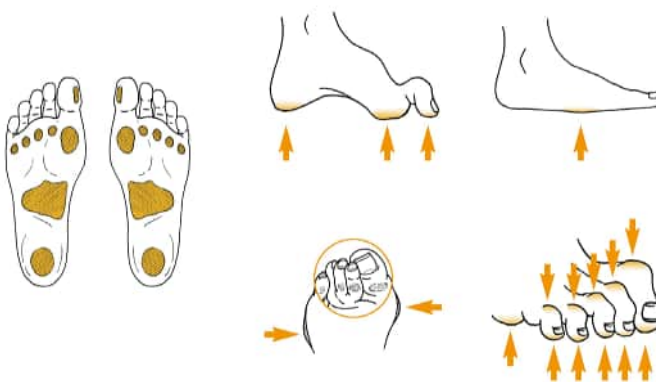


Tabel 1. Sistem Stratifikasi Risiko IWGDF 2019 dan Frekuensi Skrining Kaki

| Kategori | Risiko Ulkus | Karakteristik | Frekuensi* |
|----------|---------------|---|----------------------------|
| 0 | Sangat rendah | Tidak ada LOPS dan PAP | Sekali setahun |
| 1 | Rendah | LOPS atau PAP | Sekali setiap 6 – 12 bulan |
| 2 | Sedang | LOPS + PAP, atau LOPS + deformitas kaki, atau PAP + deformitas kaki | Sekali setiap 3 – 6 bulan |
| 3 | Tinggi | LOPS atau PAP, dengan satu atau lebih dari berikut: - Riwayat ulkus kaki - Amputasi ekstremitas bawah (minor atau mayor) - Penyakit ginjal stadium akhir | Sekali setiap 1 – 3 bulan |

*Frekuensi pemeriksaan ditentukan berdasarkan pada pendapat ahli karena tidak adanya bukti yang terpublikasi untuk mendukung interval ini.

Gambar 2 menunjukkan area kaki yang paling berisiko mengalami ulserasi. Ulkus kaki yang teridentifikasi pada saat skrining harus ditatalaksana sesuai dengan prinsip-prinsip di bawah ini.

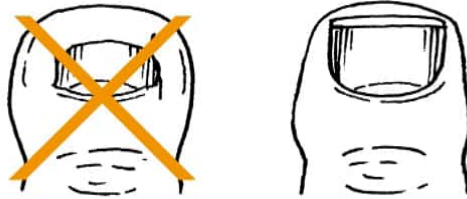


Gambar 2. Area kaki yang paling berisiko mengalami ulserasi



3. EDUKASI PASIEN, KELUARGA, DAN TENAGA KESEHATAN MENGENAI PERAWATAN KAKI MANDIRI

Penyampaian edukasi secara terstruktur, terorganisir, dan berulang, memiliki peran penting dalam pencegahan ulkus kaki diabetes. Tujuannya adalah untuk meningkatkan pengetahuan pasien mengenai perawatan mandiri pada kaki dan perilaku untuk melindungi diri, serta untuk meningkatkan motivasi dan keterampilan mereka dalam menjalani perilaku tersebut. Berdasarkan klasifikasi risiko yang di buat oleh IWDGF, pasien pada kategori I atau lebih harus belajar untuk mengenali risiko ulkus kaki dan tanda-tanda pre-ulseratif, serta melakukan langkah-langkah yang harus dilakukan pada saat masalah tersebut terjadi. Edukator harus dapat mengerti dan menguasai keterampilan khusus untuk mengenali faktor-faktor risiko kaki diabetes serta perawatan sederhana seperti pemberian pelembab dan cara memotong kuku kaki dengan (Gambar 3). Edukasi yang dilakukan harus terstruktur (lihat contoh instruksi di bawah), baik secara individu maupun berkelompok. Edukasi diberikan dalam beberapa sesi dan berulang dengan menggunakan campuran berbagai macam metode yang mudah dicerna oleh pasien atau keluarga. Edukasi terstruktur yang diberikan harus menyesuaikan dengan kondisi budaya setempat, perbedaan jenis kelamin, selaras dengan kecakapan literasi pasien di bidang kesehatan, serta kondisi pribadi pasien. Sebagai edukator, sangat penting untuk dapat menilai apakah para penyandang diabetes atau pendampingnya mengerti pesan yang diberikan, termotivasi untuk bertindak dan mematuhi saran yang diberikan, untuk memastikan kemampuan perawatan mandiri pasien memadai. Selain itu, tenaga kesehatan profesional yang memberikan edukasi tersebut harus mendapatkan pembekalan yang cukup secara berkala untuk meningkatkan keterampilan dalam merawat pasien yang berisiko tinggi mengalami ulserasi kaki.



Gambar 3. Cara memotong kuku kaki dengan benar

Hal-hal yang perlu diperhatikan ketikamelakukan edukasi pasien:
(risiko IWGDF I atau lebih):

- Tentukan apakah pasien bisa menginspeksi kaki sendiri. Apabila tidak bisa, diskusikan dengan orang yang dapat membantu pasien untuk melakukannya. Pasien dengan gangguan penglihatan yang berat atau gangguan fisik sehingga tidak mampu untuk melakukan pemeriksaan yang sudah diajarkan, memerlukan pendamping yang dapat melakukannya.
- Jelaskan pentingnya menginspeksi kaki setiap hari, mulai dari lutut ke bawah, pergelangan kaki, telapak kaki depan dan belakang, serta area diantara jari-jari.
- Pastikan pasien dapat menyampaikan ke tenaga kesehatan yang tepat kelainan-kelainan yang terlihat lebih dini, seperti demam, peningkatan suhu kaki, perubahan warna, sampai terjadi lecet, luka, gores, lenteng, atau ulkus
- Perhatikan hal-hal yang sering dilakukan oleh pasien:
 - Hindari berjalan tanpa alas kaki, menggunakan kaos kaki tanpa alas kaki, atau menggunakan sandal bersol tipis, baik di dalam maupun di luar rumah



- Jangan menggunakan alas kaki yang terlalu kecil/ketat, memiliki tepi yang kasar atau lapisan yang tidak rata
- Periksa secara visual dan rasakan secara manual bagian dalam sepatu sebelum memakainya
- Kenakan kaus kaki/*stocking* tanpa jahitan (atau bagian dengan jahitan dikenakan di bagian luar); jangan memakai kaus kaki ketat atau setinggi lutut (*stocking* kompresi hanya boleh diresepkan dari dokter atau perawat yang sudah terlatih) dan ganti kaus kaki setiap hari
- Cuci kaki setiap hari (dengan suhu air di bawah 37 °C), dan dikeringkan dengan hati-hati, terutama di antara jari-jari kaki
- Jangan menggunakan botol air panas atau alat pemanas apapun untuk menghangatkan kaki
- Jangan menggunakan bahan kimia atau plester untuk menghilangkan kalus; jika ada kelainan segera temui tenaga kesehatan yang sudah dilatih
- Gunakan emolien untuk melumasi kulit kering, tetapi hindari bagian di antara jari-jari kaki
- Gunting kuku jari kaki secara lurus (lihat Gambar 3)
- Periksa kaki secara berkala oleh tenaga kesehatan yang sudah terlatih

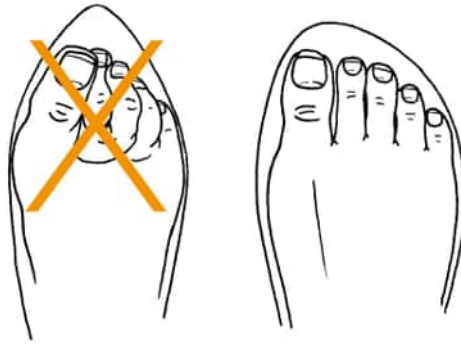
4. MEMASTIKAN PEMAKAIAN RUTIN ALAS KAKI YANG TEPAT

Pada penyandang diabetes dengan kaki yang tidak sensitif, menggunakan alas kaki yang tidak tepat atau berjalan tanpa alas kaki merupakan faktor penyebab utama terjadinya ulserasi kaki dan memicu terjadinya infeksi. Pasien dengan *loss of protective sensation*/hilangnya sensasi protektif (LOPS) harus memiliki dan harus mengenakan alas kaki



yang sesuai setiap saat, baik di dalam maupun di luar rumah. Alas kaki yang dipilih untuk digunakan harus menyesuaikan dengan perubahan struktur anatomi atau biomekanik kaki yang dapat memengaruhi kaki orang tersebut. Pasien tanpa LOPS atau PAP (IWGDF 0) dapat memilih alas kaki siap pakai (*off-the-shelf footwear*) yang sesuai ukuran. Pasien dengan LOPS atau PAP (IWGDF 1 – 3) harus lebih berhati-hati saat memilih atau mencoba alas kaki; terutama apabila mereka memiliki deformitas kaki (IWGDF 2) atau memiliki riwayat ulkus/amputasi (IWGDF 3). Pada kondisi seperti ini diperlukan bentuk sepatu yang dibuat khusus menyesuaikan bentuk kaki.

Pada bagian dalam sepatu harus lebih panjang 1 – 2 cm dari ujung jari kaki terjauh dan tidak boleh terlalu ketat atau terlalu longgar (lihat Gambar 4). Lebar sepatu bagian dalam harus sama dengan bagian terlebar kaki yaitu lebar bagian sendi metatarsal-falangeal (umumnya kelainan biomekanik pada kaki diabetes disertai dengan penonjolan kaput metatarsal phalangeal I atau MTP-1), dan ketinggian bagian dalam sepatunya harus memberikan ruang yang cukup untuk semua jari kaki (*toe box space*). Evaluasi kesesuaian ukuran sepatu dalam posisi berdiri, dan akan lebih baik jika dicoba pada siang atau sore hari (ketika mereka mungkin mengalami pembengkakan kaki). Apabila tidak ada alas kaki siap pakai yang dapat mengakomodasi kaki (mis. jika ukuran tidak sesuai karena deformitas kaki) atau terdapat tanda-tanda bekas tekanan abnormal pada kaki (mis. hiperemia, kalus, ulserasi) segera rujuk pasien ke rumah sakit untuk mendapatkan alas kaki khusus (saran dan/atau konstruksi), kemungkinan diantaranya adalah sepatu dengan kedalaman ekstra, sepatu yang dibuat khusus, modifikasi *insole* yang menjadi tumpuan telapak kaki didalam sepatu, atau orthosis. Biasanya dilakukan oleh dokter ahli rehabilitasi medik atau ahli pembuat sepatu (*orthotist*).



Gambar 4. Alas kaki harus cukup lebar untuk mengakomodasi kaki tanpa tekanan berlebihan pada kulit

Untuk mencegah terjadinya ulkus plantar berulang, pastikan bahwa alas kaki terapeutik yang digunakan pasien menunjukkan efek yang mengurangi tekanan plantar pada saat berjalan. Apabila memungkinkan, buktikan efek pengurangan tekanan plantar dengan peralatan yang sesuai, seperti dijelaskan di bagian lain.¹ Sarankan pasien untuk tidak lagi menggunakan sepatu yang pernah menyebabkan ulkus, kecuali sudah dilakukan modifikasi oleh dokter rehabilitasi medik atau *orthotist* (ahli pembuat sepatu).

5. MENATALAKSANA FAKTOR RISIKO ULSERASI

Faktor-faktor risiko kaki diabetes dan tanda pra-ulserasi yang sudah ditemukan harus ditatalaksana sesuai dengan kelainannya, antara lain dengan pengikisan atau penipisan kalus yang sudah menebal, melindungi lenting (*blisters*) atau melakukan drainase jika perlu; merawat kuku yang tumbuh ke dalam atau menebal; serta meresepkan obat antijamur jika ada infeksi jamur. Perawatan ini harus diulang sampai kelainan tersebut sembuh dan tidak berulang kembali. Perawatan harus dilakukan oleh tenaga kesehatan yang tepat. Pertimbangkan intervensi pembedahan



pada pasien dengan ulkus rekuren yang diakibatkan oleh deformasi kaki meskipun sudah dilakukan langkah-langkah pencegahan yang optimal (yang telah dijelaskan di atas).

KLASIFIKASI DAN TATALAKSANA ULKUS KAKI

Tenaga kesehatan harus dapat melakukan strategi yang terstandarisasi dan konsisten untuk mengevaluasi ulkus kaki. Tindakan ini akan memandu tenaga kesehatan melakukan evaluasi dan terapi lebih lanjut. Beberapa hal yang harus diperhatikan pada pengelolaan kaki berisiko:

I. JENIS LUKA

Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis, ulkus diklasifikasikan menjadi ulkus neuropatik, neuro-iskemik, atau iskemik. LOPS merupakan karakteristik ulkus neuropatik. Langkah awal untuk menentukan adanya PAP adalah dengan melakukan anamnesis mengenai gejala dan tanda kelainan secara terarah dan melakukan palpasi denyut arteri dorsalis pedis dan tibialis posterior. Namun, pemeriksaan yang dilakukan di atas tidak dapat memprediksi penyembuhan ulkus. Oleh karena itu, perlu dilakukan pemeriksaan tambahan dengan menggunakan instrumen Doppler portabel (*hand-held Doppler*). Alat ini dapat mengukur tekanan sistolik yang kemudian dinyatakan dalam *ankle-brachial index (ABI)*. Nilai ABI didapat dengan membagi tekanan sistolik tertinggi antara arteri dorsalis pedis dan tibialis posterior pada sisi yang bersangkutan dengan tekanan sistolik tertinggi dari arteri brakialis kanan atau kiri. Nilai normal berkisar antara 0,9 – 1,3. Pemeriksaan lain dengan menggunakan USG Doppler; di mana gambaran USG Doppler trifasik menunjukkan kondisi pembuluh darah yang normal atau tidak ada PAP, sedangkan gambaran USG Doppler bifasik dan monofasik menunjukkan adanya penyempitan



lumen pembuluh darah. Pemeriksaan lain yang lebih spesifik adalah dengan mengukur tekanan sistolik digiti I pada kaki dengan tekanan sistolik tertinggi arteri brakialis kanan atau kiri. Nilai normal didapat jika nilai *toe-brachial index* (TBI) $\geq 0,75$. Jika terdapat kalsifikasi yang berat pada arteri pedis, maka nilai ABI dapat meningkat. Dalam kasus-kasus tertentu, dapat dilakukan pemeriksaan lain seperti pengukuran tekanan jari kaki atau tekanan transkutan oksigen ($TcpO_2$).

2. PENYEBAB

Penggunaan alas kaki yang tidak tepat atau berjalan tanpa alas kaki seringkali menyebabkan ulserasi kaki, bahkan pada pasien dengan ulkus iskemik. Oleh sebab itu, perlu dilakukan pemeriksaan yang teliti penggunaan alas kaki pada setiap pasien dengan ulkus kaki.

3. LOKASI DAN KEDALAMAN

Ulkus neuropatik paling sering terjadi pada permukaan plantar kaki, atau di daerah yang memiliki deformitas tulang atau penonjolan. Ulkus iskemik dan neuro-iskemik lebih sering terjadi pada ujung jari kaki atau batas lateral kaki. Menilai kedalaman ulkus kaki dapat menjadi sulit, terutama dengan adanya kalus atau jaringan nekrotik di atasnya. Untuk membantu penilaian ulkus, lakukan debridemen pada setiap ulkus neuropatik atau neuro-iskemik yang dikelilingi oleh kalus atau jaringan nekrotik secepatnya. Pada ulkus dengan tanda-tanda iskemik berat tanpa infeksi, jangan tergesa-gesa untuk melakukan debridemen. Pada ulkus neuropatik, biasanya dapat segera dilakukan debridemen tanpa anestesi lokal, karena biasanya sudah tidak ada rasa nyeri.



4. TANDA-TANDA INFEKSI

Infeksi kaki diabetes (IKD) dapat menjadincaman yang serius bagi pasien diabetes, sehingga keadaan ini harus segera dievaluasi dan diobati. Pada semua ulkus kaki, didapatkan kolonisasi patogen; sehingga diagnosis infeksi dapat ditegakkan dengan adanya minimal dua tanda atau gejala inflamasi (kemerahan, kehangatan, indurasi, nyeri) atau sekresi purulen. Akan tetapi, tanda dan gejala ini seringkali tersamarkan oleh adanya neuropati, atau iskemia. Gejala-gejala sistemik yang sering dialami pasien seperti nyeri, demam, dan leukositosis seringkali tidak ditemukan pada infeksi ringan dan sedang. Infeksi dapat diklasifikasikan dengan menggunakan skema IDSA/IWGDF menjadi infeksi ringan (superfisial dengan selulitis minimal), sedang (lebih dalam atau lebih luas) atau berat (disertai dengan gejala sepsis sistemik), serta apakah disertai dengan osteomielitis.⁴

Apabila infeksi tidak ditangani dengan baik, maka akan dapat menyebar (*ascending infection*) ke jaringan sekitar, termasuk tulang (osteomielitis). Nilai pasien IKD untuk adanya osteomielitis, terutama apabila ulkus berkepanjangan, dalam, atau berlokasi pada bagian tulang yang menonjol. Pemeriksaan untuk menentukan adanya osteomielitis dapat dilakukan dengan melihat secara langsung pada kondisi luka, atau jika tidak terlihat misalnya pada luka yang ukuran kecil dan dalam dapat dilakukan dengan menyentuh permukaan tulang pada luka tersebut dengan menggunakan *probe* metal steril (*probe-to-bone test*). Pemeriksaan penunjang lain adalah dengan melakukan foto rontgen untuk mencari adanya osteomielitis, gas (gas ganggren) pada jaringan, atau benda asing. Untuk mendapatkan nilai diagnostik yang lebih tinggi dapat dipertimbangkan pencitraan resonansi, atau teknik lain (mis. radionuklida atau pemeriksaan PET atau MRI).



Pada luka yang terinfeksi secara klinis, perlu dilakukan pemeriksaan spesimen jaringan untuk kultur (dan pewarnaan gram, jika tersedia); hindari mengambil spesimen luka dengan kapas. Pola kuman penyebab infeksi kaki (dan suseptibilitas antibiotiknya) sangat bervariasi. Hal ini tergantung pada situasi geografis, demografis, dan kondisi klinis. Kuman *Staphylococcus aureus* (baik mono ataupun polimikroba) merupakan kuman patogen yang dominan pada kebanyakan kasus luka kaki dengan infeksi. Pada infeksi yang kronik dan yang lebih berat, sering dijumpai polimikroba, dengan gram negatif aerob dan anaerob berserta kokus gram positif, terutama di daerah beriklim tropis.

5. FAKTOR KOMORBID

Terlepas dari evaluasi sistematis ulkus, kaki, dan tungkai, perlu juga dipertimbangkan faktor-faktor komorbid yang dapat memengaruhi penyembuhan luka kaki diabetes, seperti penyakit ginjal stadium akhir, dislipidemia, hipertensi, edema, malnutrisi, gangguan penglihatan, obesitas sentral, kontrol metabolik yang buruk, atau masalah psikososial.

KLASIFIKASI ULKUS

Tingkat keparahan infeksi pada kaki diabetes dapat dinilai dengan menggunakan kriteria klasifikasi IWGDF/ISDA^{4,6} dan pada pasien dengan PAP direkomendasikan untuk menggunakan sistem WIfI (luka[wound]/iskemia/infeksi) yang merupakan suatu sistem untuk stratifikasi risiko terjadinya amputasi dan manfaat jika dilakukan tindakan revaskularisasi.^{3,6} Untuk komunikasi di antara tenaga kesehatan, direkomendasikan untuk menggunakan sistem SINBAD (*site, ischemia, neuropathy, bacterial infection, area, depth*) yang juga dapat digunakan untuk mengaudit parameter tertentu sebagai penyaring di tingkat masyarakat.⁶



PRINSIP-PRINSIP MANAJEMEN ULKUS

Sebagian besar pasien dengan ulkus kaki diabetes dapat disembuhkan jika ditangani sesuai dengan prinsip-prinsip dasar pengelolaan ulkus berikut. Namun, perawatan luka yang optimal tidak akan tercapai jika paparan trauma yang terus-menerus pada permukaan luka tidak dihindari, atau adanya iskemia yang tidak diperbaiki atau infeksi yang tidak diobati secara adekuat. Pada luka yang lebih dalam sampai menembus jaringan subkutan, seringkali dibutuhkan perawatan yang lebih intensif. Bergantung dengan situasi sosial, sumber daya, dan infrastruktur, pasien mungkin perlu dilakukan rawat inap di rumah sakit, bila diperlukan tindakan operasi. Di bawah ini, akan diterangkan hal-hal utama yang perlu diperhatikan saat mengelola ulkus kaki diabetes.

I. OFFLOADING DAN PROTEKSI ULKUS

Offloading merupakan salah satu cara untuk menghindari atau mengurangi tekanan akibat beban berat badan (*weigh bearing*) pada permukaan luka, gesekan dengan alas kaki pada permukaan kaki yang sudah mengalami perubahan bentuk akibat kelainan biomekanik kaki.

- Pada ulkus yang berada di daerah plantar akibat kelainan neuropati perifer dapat digunakan alat *offloading* sampai setinggi lutut yang tidak dapat dilepas, seperti *total contact cast* (TCC) atau alat bantu jalan yang dijadikan tidak dapat dilepas.
- Apabila alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas dikontraindikasikan atau tidak dapat ditoleransi oleh pasien, maka sebaiknya dipertimbangkan untuk menggunakan alat *offloading* setinggi lutut yang dapat dilepas atau menggunakan alat *offloading* setinggi pergelangan kaki. Untuk mendapatkan manfaat maksimal, pasien perlu selalu diedukasi untuk selalu mematuhi penggunaan alat bantu tersebut.



- Jika tidak memungkinkan menggunakan alat bantu *offloading* di atas, maka dapat dipertimbangkan untuk menggunakan *felted foam*, yaitu suatu lapisan alas kaki yang dapat diletakkan dalam sepatu yang sudah biasa digunakan (*insole*). Penggunaan ini hanya dikombinasikan dengan alas kaki yang sesuai
- Jika terdapat luka disertai dengan infeksi atau iskemia, *offloading* tetap penting untuk digunakan, namun harus lebih berhati-hati karena adanya risiko infeksi atau iskemik yang memburuk (lihat pedoman *offloading* IWGDF).²
- Untuk ulkus non-plantar, dapat digunakan teknik *offloading* setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas, modifikasi alas kaki, pemberian ganjalan dalam bentuk silikon untuk memberi jarak pada sela jari kaki, atau ortosis (sepatu yang sudah dirancang khusus), bergantung jenis dan lokasi ulkus kaki.

2. PEMULIHAN PERFUSI JARINGAN

- Pada kaki dengan tekanan sistolik pergelangan kaki < 50 mmHg atau nilai ABI $< 0,5$, dapat dipertimbangkan untuk segera dilakukan pencitraan atau pemeriksaan rongent khusus untuk vaskular kaki, yang kemudian dapat dilanjutkan dengan tindakanrevaskularisasi apabila didapatkan stenosis yang bermakna. Pertimbangkan pula revaskularisasi apabila tekanan sistolik jari kaki (*toe pressure*) < 30 mmHg atau oksigenisasi jaringan yang diukur melalui $TcpO_2 < 25$ mmHg. Namun, jika diperlukan para klinisi dapat melakukan tindakan revaskularisasi pada tekanan sistolik pembuluh darah kaki yang lebih tinggi pada pasien yang mengalami kehilangan jaringan yang luas atau infeksi (lihat Pedoman PAP IWGDF).³



- Jika ulkus tidak menunjukkan tanda-tanda penyembuhan dalam waktu 6 minggu, meskipun sudah dilakukan tindakan secara optimal, perlu dipertimbangkan tindakan revaskularisasi, terlepas dari hasil uji diagnostik vaskular yang disebut di atas.
- Jika akan dilakukan tindakan amputasi mayor (mis. amputasi di atas pergelangan kaki), perlu dipertimbangkan tindakan revaskularisasi terlebih dahulu.
- Tujuan dari tindakan revaskularisasi adalah untuk mengembalikan aliran darah langsung ke daerah luka pada minimal salah satu dari arteri kaki, utamanya pada arteri yang menuju daerah luka. Namun, jika dalam perhitungan manfaat dibanding risikonya tidak optimal, maka tindakan revaskularisasi sebaiknya dihindari.
- Pilihlah tindakan revaskularisasi yang ditentukan berdasarkan distribusi morfologi PAP, ketersediaan vena autogen, komorbiditas pasien dan kepakaran operator lokal.
- Setelah tindakan prosedur revaskularisasi dilakukan, harus segera dievaluasi keberhasilannya dengan menggunakan pemeriksaan yang akurat untuk mengukur perfusi.
- Pilihan pengobatan farmakologis untuk meningkatkan perfusi sampai saat ini belum menunjukkan hasil yang bermakna.
- Tekankan upaya untuk menurunkan risiko kardiovaskular (berhenti merokok, kontrol hipertensi dan dislipidemia, atau penggunaan obat-obatan anti-platelet)

3. TATALAKSANA INFEKSI

Pada ulkus superfisial dengan infeksi jaringan lunak yang ringan:

- Lakukan debridemen semua jaringan nekrotik dan kalus di sekitarnya.



- Berikan antibiotik oral empiris sesuai dengan flora normal kulit seperti *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus* atau patogen lain sesuai dengan indikasi.

Pada infeksi (sedang atau berat) yang dalam atau luas (berpotensi mengancam ekstremitas):

- Segera evaluasi perlunya intervensi pembedahan untuk mengangkat jaringan nekrotik, termasuk tulang yang terinfeksi, dan bebaskan ekstremitas dari tekanan kompartemen atau lakukan drainase abses.
- Lakukan pengukuran ABI untuk menilai adanya PAP sebagai dasar melakukan tindakan revaskularisasi.
- Memulai terapi antibiotik empiris, parenteral, spektrum luas, yang ditujukan untuk bakteri gram-positif dan gram-negatif, termasuk anaerob obligat.
- Jika sudah ada hasil kultur dan tes resistensi, maka regimen antibiotik dapat disesuaikan berdasarkan respons klinisnya terhadap terapi empiris.

4. KONTROL METABOLIK DAN PENGOBATAN KOMORBIDITAS

- Lakukan optimalisasi kontrol glikemik, jika diperlukan gunakan insulin.
- Tatalaksana edema atau malnutrisi serta beberapa komorbid yang biasa menyertainya.

5. PERAWATAN ULKUS LOKAL

- Penting untuk dilakukan pemeriksaan kondisi ulkus oleh tenaga kesehatan secara rutin. Frekuensi pemeriksaan bergantung pada



tingkat keparahan ulkus serta patologi dasarnya, ada atau tidaknya infeksi, jumlah eksudasi dan perawatan luka yang diberikan.

- Lakukan debridemen ulkus dan buang kalus di sekitarnya (lebih baik dengan menggunakan instrumen bedah yang tajam), dan ulangi sesuai kebutuhan.
- Gunakan *dressing* luka atau pembalut luka untuk mengontrol eksudasi yang berlebihan dan menjaga lingkungan permukaan luka tetap lembab.
- Jangan merendam kaki, karena dapat menyebabkan maserasi kulit.
- Pertimbangkan menggunakan *negative pressure wound treatment* (NPWT) untuk mempercepat penyembuhan luka paska operasi.

Pada ulkus non-infeksi yang tidak membaik setelah 4 – 6 minggu perawatan yang optimal, pertimbangkan penggunaan salah satu terapi adjuvan berikut:

- *Dressing* luka dengan sukrosa oktasulfat pada ulkus neuro-iskemik (tanpa iskemia berat)
- *Patch* leukosit autologous, platelet, dan fibrin berlapis-lapis pada ulkus dengan/tanpa iskemia sedang
- Alograft membran plasenta pada ulkus dengan/tanpa iskemia sedang
- Terapi oksigen sistemik sebagai terapi adjuvan pada ulkus iskemik yang tidak sembuh dengan revaskularisasi

Terapi berikut ini belum didukung untuk penatalaksanaan ulkus secara rutin:

- Produk-produk yang aktif secara biologis (kolagen, faktor pertumbuhan, jaringan *bio-engineered*) pada ulkus neuropati
- Perak, atau agen antimikroba lainnya, yang mengandung *dressing* atau aplikasi topikal



6. EDUKASI UNTUK PASIEN DAN KELUARGA

- Beritahu pasien (dan keluarga atau perawat) mengenai perawatan ulkus kaki mandiri yang tepat serta bagaimana mengenali dan melaporkan tanda dan gejala infeksi yang baru atau perburukan infeksi (mis. onset timbulnya demam, perubahan kondisi luka, dan perburukan hiperglikemia)
- Selama periode tirah baring, instruksikan mengenai pencegahan terjadinya ulkus pada kaki kontralateral

ORGANISASI PERAWATAN ULKUS KAKI DIABETES

Keberhasilan dalam pencegahan dan penatalaksanaan ulkus kaki diabetes bergantung kepada tim yang terorganisasi dengan baik, yang menggunakan pendekatan holistik dan multidisiplin. Ulkus kaki dapat dilihat sebagai penyakit multi-organ, yang penanganannya melibatkan integrasi berbagai disiplin ilmu. Organisasi yang efektif membutuhkan sistem dan pedoman untuk edukasi, skrining, pengurangan risiko, penatalaksanaan, dan audit. Variasi lokal dalam sumber daya dan staf sering kali menentukan penatalaksanaan yang diberikan, tetapi idealnya program kaki diabetes harus memiliki hal berikut:

- Edukasi diberikan untuk pasien diabetes serta perawat mereka, untuk staf rumah sakit dan tenaga kesehatan primer
- Sistem untuk mendeteksi semua pasien diabetes yang berisiko, termasuk pemeriksaan kaki secara berkala untuk semua penyandang diabetes
- Langkah-langkah untuk mengurangi risiko ulserasi kaki, seperti perawatan oleh podiatrik (ahli perawatan kaki) dan penyediaan alas kaki yang tepat
- Memiliki akses untuk pengobatan segera dan efektif untuk ulkus kaki atau infeksi



- Mengaudit semua aspek layanan untuk mengidentifikasi dan mengatasi masalah serta memastikan praktik di daerah setempat sudah memenuhi standar terapi
- Struktur keseluruhan yang dirancang untuk memenuhi kebutuhan perawatan luka yang kronik, bukan hanya sekedar untuk merespons kejadian akut

Di seluruh negara, setidaknya harus ada tiga tingkat manajemen perawatan kaki yang optimal dengan spesialis interdisipliner yang diperlukan seperti yang tercantum di Tabel 2.

Tabel 2. Tingkat pelayanan untuk ulkus kaki diabetes

| Tingkat perawatan | Spesialis interdisipliner yang terlibat |
|-------------------|--|
| Tingkat 1 | Dokter umum, podiatris, dan perawat penyakit diabetes |
| Tingkat 2 | Internis/diabetologis, dokter bedah (bedah umum, ortopedik, atau ahli kaki), spesialis vaskular (endovaskular dan revaskularisasi terbuka), spesialis penyakit menular atau mikrobiologi klinis, podiatris dan perawat penyakit diabetes, bekerja sama dengan teknisi sepatu, ortotis atau prostesis |
| Tingkat 3 | Pusat pelayanan kaki level 2 yang berspesialisasi dalam perawatan kaki diabetes, dengan banyak ahli dari beberapa disiplin ilmu, dan bertindak sebagai pusat rujukan tersier |

Studi di seluruh dunia telah menunjukkan bahwa pembentukan tim perawatan kaki interdisipliner dan penerapan pencegahan serta manajemen penyakit kaki diabetes yang sesuai dengan prinsip-prinsip dalam pedoman ini dapat menurunkan frekuensi amputasi ekstremitas bawah akibat diabetes. Jika tidak memungkinkan untuk membuat tim yang lengkap sejak awal, maka arahkan untuk membangunnya langkah demi langkah, dengan memperkenalkan berbagai disiplin ilmu sebanyak



mungkin. Tim ini terutama harus saling menghormati dan memahami, bekerja dalam pelayanan primer dan sekunder, dan memiliki setidaknya satu anggota yang tersedia untuk konsultasi atau penilaian pasien setiap saat. Semoga pedoman praktis yang telah diperbarui dengan enam bab pedoman berbasis bukti ini dapat berfungsi sebagai dokumen rujukan sehingga pada akhirnya akan mengurangi beban penyakit kaki diabetes.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the 49 working group members who have collaborated tirelessly, lending their time, expertise and passion to the realization of the IWGDF guideline project. We would also like to thank the 50 independent external experts for their time to review our clinical questions and guidelines. In addition, we sincerely thank the sponsors who, by providing generous and unrestricted educational grants, made development of these guidelines possible.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENTS

Production of the 2019 IWGDF Guidelines was supported by unrestricted grants from: Molnlycke Healthcare, Acelity, ConvaTec, Urgo Medical, Edixomed, Klaveness, Reapplied, Podartis, Aurealis, SoftOx, Woundcare Circle, and Essity. These sponsors did not have any communication related to the systematic reviews of the literature or related to the guidelines with working group members during the writing of the guidelines, and have not seen any guideline or guideline-related document before publication.

All individual conflict of interest statement of authors of this guideline can be found at: <https://iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies/>



REFERENCES

1. Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, Sacco ICN, Van Netten JJ; on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF guideline on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019; in press.
2. Bus SA, Armstrong DG, Gooday C, Jarl G, Caravaggi CF, Viswanathan V, Lazzarini PA; on behalf of the the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF Guideline on offloading foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019; in press.
3. Hinchliffe RJ, Forsythe R, Apelqvist J, Boyko EJ, FitrIDGE R, Hong JP, et al. IWGDF Guideline on diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with a foot ulcer and diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019; in press.
4. Lipsky BA, Senneville , Abbas Z, Aragón-Sánchez J, Diggie M, Embil J, et al. IWGDF Guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019; in press.
5. Rayman G, Vas P, Dhatariya K, Driver V, Hartemann A, Londahl M, et al. IWGDF Guideline on interventions to enhance healing of foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019; in press.
6. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, Game F. IWGDF Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019; in press.
7. Bus SA, Van Netten JJ, Apelqvist J, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, Schaper NC. Development and methodology of the 2019 IWGDF Guidelines. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019; in press.
8. IWGDF Editorial Board. IWGDF Definitions and Criteria. 2019; Available at: <https://iwgdfguidelines.org/definitions-criteria/>. Accessed 04/23, 2019.



ADDENDUM

Melakukan pemeriksaan sensorik kaki

Neuropati perifer dapat dideteksi dengan menggunakan monofilamen 10g (5.07 Semmes-Weinstein untuk mendeteksi hilangnya sensasi protektif) dan garpu tala (128 Hz untuk mendeteksi hilangnya sensasi getaran).

Monofilamen Semmes-Weinstein 10g (5.07) (Gambar 5 dan 6)

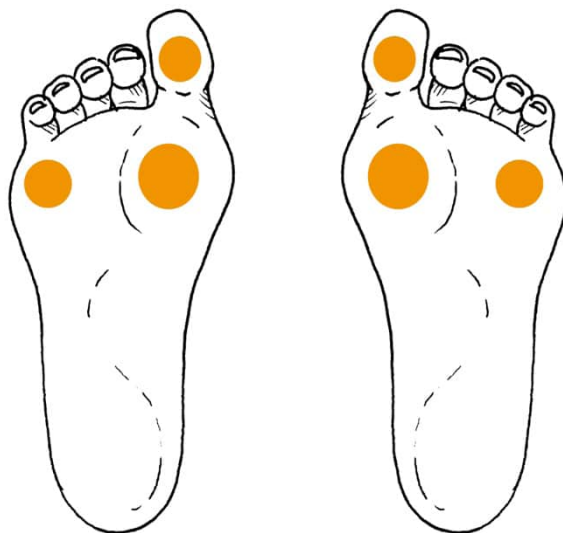
- Pertama-tama sentuhkan monofilamen pada tangan pasien (atau siku atau dahi) untuk menunjukkan sensasi sentuhannya, sebagai kontrol
- Uji tiga area pada telapak kaki, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 5.
- Pastikan pasien tidak dapat mengetahui kapan dan di bagian mana filamen disentuh oleh pemeriksa
- Sentuhkan filamen secara tegak lurus ke permukaan kulit (Gambar 6a) dengan kekuatan yang cukup untuk membuat filamen menekuk atau melengkung (Gambar 6b).
- Total durasi dari kontak kulit sampai pengangkatan filamen harus sekitar 2 detik
- Jangan menyentuh filamen langsung ke daerah ulkus, kalus, jaringan parut, atau jaringan nekrotik
- Jangan biarkan filamen melintasi bagian kulit lainnya atau melakukan kontak berulang pada bagian titik yang diuji
- Tekan filamen ke kulit dan tanyakan kepada pasien apakah mereka merasakan tekanan tersebut ('ya' atau 'tidak') dan di mana mereka merasakan tekanan tersebut (mis. 'ujung kaki kiri' atau 'tumit kanan')
- Ulangi pengaplikasian filamen ini dua kali di area yang sama, dan setidaknya satu aplikasi 'tiruan' di mana tidak ada filamen yang



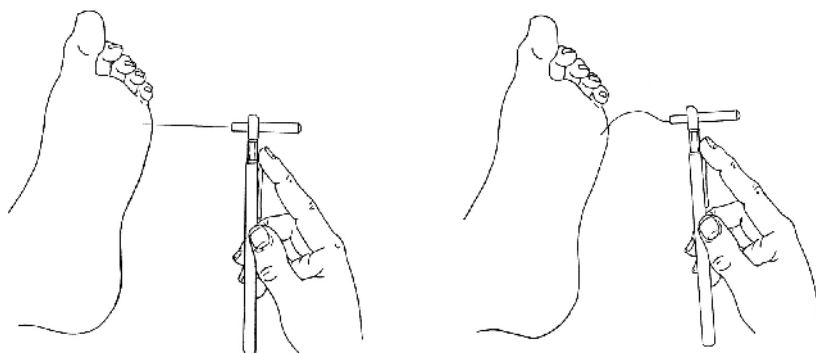
disentuhkan (total tiga pertanyaan per area)

- Sensasi protektif: masih ada jika pasien menjawab dua dari tiga aplikasi dengan benar (pada masing-masing area); tidak ada sensasi protektif jika dua dari tiga jawaban salah
- Berikan umpan balik positif kepada pasien saat pemeriksaan untuk memberikan pasien semangat

Monofilamen cenderung kehilangan kekuatan tekuk sementara setelah digunakan beberapa kali pada hari yang sama, atau secara permanen setelah penggunaan jangka panjang. Tergantung pada jenis monofilamen, disarankan untuk tidak menggunakan monofilamen selama 24 jam berikutnya setelah memeriksa 10 – 15 pasien dan menggantinya setelah digunakan pada 70 – 90 pasien.



Gambar 5. Area yang harus diuji untuk menilai hilangnya sensasi protektif dengan menggunakan monofilamen Semmes-Weinstein 10g

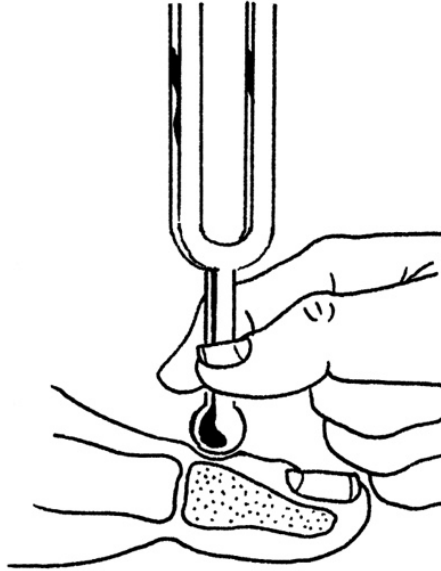


Gambar 6. Metode yang tepat dalam menggunakan monofilamen Semmes-Weinstein 10g



Garpu Tala 128 Hz (Gambar 7)

- Pertama-tama sentuhkan garpu tala pada pergelangan tangan pasien (atau siku atau klavikula) untuk menunjukkan sensasi getarannya sebagai kontrol
- Pastikan pasien tidak dapat mengetahui kapan dan di bagian mana garpu tala disentuh oleh pemeriksa
- Sentuhkan garpu tala pada bagian bertulang dari sisi dorsal falang distal jari kaki pertama (atau jari kaki lain jika tidak ada hallux)
- Sentuhkan garpu tala secara tegak lurus, dengan tekanan konstan (Gambar 7)
- Ulangi sebanyak dua kali, tetapi gantilah dengan setidaknya satu aplikasi 'tiruan' di mana garpu tala tidak digetarkan
- Hasil tes positif jika pasien menjawab dua dari tiga aplikasi dengan benar, yang artinya normal, dan negatif jika dua dari tiga jawaban salah, yang artinya positif adanya gangguan neuropati perifer
- Jika pasien tidak dapat merasakan getaran pada jari kaki, ulangi tes pada bagian proksimal (mis. malleolus medial, tuberositas tibialis)
- Berikan umpan balik positif kepada pasien saat pemeriksaan untuk memberikan pasien semangat



Gambar 7. Metode yang tepat dalam menggunakan garpu tala 128 Hz untuk menilai sensasi getaran

Tes sentuhan ringan

Tes ini (disebut tes *Ipswich Touch*) digunakan untuk menilai *loss of protective sensation*/hilangnya sensasi protektif (LOPS), apabila monofilamen 10g atau garpu tala 128 Hz tidak tersedia. Walaupun tes ini setara dengan tes menggunakan monofilamen 10g atau garpu tala untuk menilai LOPS, akurasi dalam memprediksi ulkus kaki masih belum ditetapkan.

- Jelaskan mengenai prosedur dan pastikan semuanya sudah dimengerti
- Instruksikan subjek untuk menutup mata dan mengatakan 'ya' ketika mereka merasakan sentuhan



- Pemeriksa menyentuh secara berurutan jari kaki pertama, kedua, dan kelima (kedua kaki) subjek dengan menggunakan ujung jari telunjuk selama 1 – 2 detik
- Ketika menyentuh, jangan mendorong, mengetuk, atau menusuk
- LOPS ada apabila sentuhan ringan tidak dirasakan pada 2 area atau lebih.

Lembar skrining kaki untuk pemeriksaan klinis

Adanya ulkus dengan ketebalan penuh Ya/Tidak

Faktor risiko ulkus kaki:

Neuropati perifer (satu atau lebih dari tes berikut ini)

Sensasi protektif (monofilament) tidak terdeteksi Ya/Tidak

Vibrasi (garpu tala 128 Hz) tidak terdeteksi Ya/Tidak

Sentuhan ringan (tes Ipswich touch) tidak terdeteksi Ya/Tidak

Denyut nadi kaki:

Arteri tibialis posterior tidak teraba Ya/Tidak

Arteri dorsalis pedis tidak teraba Ya/Tidak

Lainnya:

Deformitas kaki atau tonjolan tulang berlebihan Ya/Tidak

Mobilitas sendi terbatas Ya/Tidak

Tanda-tanda tekanan abnormal, seperti kalus Ya/Tidak

Perubahan warna kulit (*Ruddy discoloration on dependency*) Ya/Tidak

Higienitas kaki yang buruk Ya/Tidak

Alas kaki yang tidak sesuai Ya/Tidak

Riwayat ulkus Ya/Tidak

Amputasi ekstremitas bawah Ya/Tidak



BAB 2

Pedoman IWGDF mengenai Pencegahan Ulkus Kaki pada Penyandang Diabetes



Bagian dari Pedoman IWGDF 2019
mengenai Pencegahan dan Tatalaksana
Kaki Diabetes

Penulis

S. A. Bus,¹ L. A. Lavery,² M. Monteiro-Soares,³ A. Rasmussen,⁴ A. Raspovic,⁵ I. C. N. Sacco,⁶ J. J. van Netten^{7,8}; on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF).

Institusi

¹Amsterdam UMC, Department of Rehabilitation Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands.

²Department of Plastic Surgery, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, United States of America.

³MEDCIDES: Departamento de Medicina da Comunidade Informação e Decisão em Saúde & CINTESIS – Center for Health Technology and Services Research, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Oporto, Portugal.

⁴Steno Diabetes Center Copenhagen, Gentofte, Denmark.

⁵Discipline of Podiatry, School of Allied Health, La Trobe University, Melbourne, Victoria, Australia.

⁶Physical Therapy, Speech and Occupational Therapy department, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

⁷School of Clinical Sciences, Queensland University of Technology, Brisbane, Australia.

⁸Diabetic foot clinic, Department of Surgery, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo and Hengelo, the Netherlands.



Kata Kunci

Kaki diabetes, ulkus kaki, pedoman, pencegahan, alas kaki, perawatan mandiri, tatalaksana mandiri, edukasi



ABSTRAK

The International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) sudah memublikasikan pedoman berbasis bukti mengenai pencegahan dan penatalaksanaan kaki diabetes sejak tahun 1999. Pedoman ini berisi mengenai pencegahan ulkus kaki pada penyandang diabetes dan merupakan revisi pedoman pencegahan IWGDF 2015.

Kami mengikuti metodologi GRADE untuk menyusun pertanyaan klinis dan hasil yang sangat penting dalam format PICO, untuk melakukan tinjauan pustaka sistematis medis-ilmiah, serta untuk menuliskan rekomendasi dan alasannya. Rekomendasi didasarkan pada kualitas bukti yang didapatkan dari tinjauan sistematis, pendapat ahli (apabila bukti tidak tersedia), dan penimbangan manfaat dan bahaya, preferensi pasien, kelayakan dan penerapan, serta biaya yang terkait dengan intervensi.

Kami merekomendasikan untuk melakukan skrining tahunan pada pasien dengan risiko ulserasi yang rendah untuk hilangnya sensasi protektif (LOPS) dan penyakit arteri perifer (PAP), dan skrining dengan frekuensi yang lebih tinggi pada pasien dengan risiko lebih tinggi untuk mendapatkan faktor risiko tambahan. Untuk mencegah terjadinya ulkus kaki, berikan edukasi kepada pasien yang berisiko untuk melakukan perawatan mandiri pada kaki dengan benar, serta mengobati tanda pra-ulseratif pada kaki. Berikan edukasi pada pasien dengan risiko sedang-tinggi agar menggunakan alas kaki terapeutik yang sesuai, dan pertimbangkan pemantauan suhu kulit kaki. Pembuatan alas kaki terapeutik (yang dibuat menyesuaikan dengan kelainan bentuk kaki) yang bermanfaat untuk mengurangi risiko terjadinya luka pada saat berjalan. Jika tidak berhasil maka dapat dipertimbangkan intervensi bedah untuk mengurangi deformitas kaki. Pada kaki dengan deformitas yang berat akibat neuropati perifer, prosedur dekompresi



saraf tidak disarankan. Berikan perawatan kaki terintegrasi pada pasien berisiko tinggi untuk mencegah rekurensi ulkus.

Rekomendasi ini diharapkan dapat membantu tenaga kesehatan untuk memberikan perawatan yang lebih baik bagi penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki, untuk pencegahan terjadinya luka yang berkepanjangan serta mengurangi beban penyakit kaki diabetes pada pasien dan petugas kesehatan.



DAFTAR REKOMENDASI

1. Lakukan pemeriksaan setiap tahun pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki sangat rendah (risiko IWGDF 0) untuk tanda-tanda dan gejala hilangnya sensasi protektif (LOPS) dan penyakit arteri perifer (PAP). Pemeriksaan ini bertujuan untuk menentukan apakah penyandang diabetes berisiko tinggi mengalami ulserasi kaki. (Level Rekomendasi GRADE: Kuat; Level Kualitas bukti: Tinggi)
2. Lakukan skrining terhadap penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki (risiko IWGDF 1 – 3) untuk riwayat ulserasi kaki atau amputasi ekstremitas bawah; diagnosis penyakit ginjal stadium akhir; adanya atau perkembangan deformitas kaki; mobilitas sendi jari-jari kaki yang terbatas; jumlah kalus yang banyak; dan tanda pra-ulseratif pada kaki. Ulangi skrining ini setiap 6 – 12 bulan (untuk pasien yang terklasifikasi risiko IWGDF 1), 3-6 bulan (untuk pasien yang terklasifikasi risiko IWGDF 2), dan setiap 1 - 3 bulan (untuk pasien yang terklasifikasi risiko IWGDF 3). (Kuat; Tinggi)
3. Instruksikan penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki (risiko IWGDF 1-3) untuk melindungi kaki mereka dengan tidak melakukan hal berikut: berjalan tanpa alas kaki, mengenakan kaos kaki tanpa sepatu, atau menggunakan sandal dengan alas yang tipis, baik di dalam maupun di luar ruangan. (Kuat; Rendah)
4. Instruksikan, kemudian anjurkan dan ingatkan, penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki (risiko IWGDF 1 – 3) untuk: memeriksa seluruh permukaan kedua telapak kaki dan bagian dalam sepatu yang akan dikenakan setiap hari; mencuci kaki setiap hari (pengeringan kaki harus dilakukan dengan hati-hati, terutama pada bagian di antara jari kaki); gunakan emolien atau pelembab untuk melembabkan kulit kering; memotong kuku jari kaki dengan bentuk lurus; dan, hindari



- penggunaan agen kimia atau plester atau teknik lainnya untuk menghilangkan kalus atau mata ikan. (Kuat; Rendah)
5. Berikan edukasi terstruktur kepada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki (risiko IWGDF 1 – 3) mengenai perawatan mandiri pada kaki yang benar untuk mencegah ulserasi. (Kuat; Rendah)
 6. Pertimbangkan untuk memberikan edukasi kepada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki sedang atau tinggi (risiko IWGDF 2 – 3) untuk melakukan pemantauan suhu kulit kaki sendiri (dengan termometer khusus) setidaknya satu kali sehari untuk mengidentifikasi tanda-tanda awal inflamasi kaki dan untuk membantu mencegah terjadinya ulkus kaki plantar yang pertama kalinya atau terulang. Jika terdapat perbedaan suhu di atas ambang batas selama dua hari berturut-turut, pada area kedua kaki yang serupa, instruksikan pasien untuk mengurangi aktivitas jalan dan berkonsultasi dengan tenaga kesehatan untuk diagnosis dan pengobatan lebih lanjut. (Lemah; Sedang)
 7. Instruksikan penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki sedang (risiko IWGDF 2) atau yang telah sembuh dari ulkus kaki non-plantar (risiko IWGDF 3) untuk mengenakan alas kaki khusus (yang dirancang khusus untuk mengakomodasi kelainan bentuk kaki dan sesuai ukuran = alas kaki terapeutik). Hal tersebut penting untuk dapat mengurangi tekanan plantar dan membantu mencegah ulserasi kaki. Jika terdapat deformitas kaki atau tanda pra-ulseratif, pertimbangkan untuk membuat alas kaki yang dibuat khusus, dengan *insole* yang dirancang khusus, atau ortosis kaki. (Kuat; Rendah)
 8. Pertimbangkan untuk melakukan intervensi ortotik, seperti penggunaan silikon atau perangkat ortotik semi-kaku, untuk membantu mengurangi risiko pertumbuhan kalus pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki (risiko IWGDF 1 – 3). (Lemah; Rendah)



9. Pada penyandang diabetes yang telah sembuh dari ulkus kaki non-plantar (risiko IWGDF 3), buatlah alas kaki khusus yang memiliki efek dapat mengurangi tekanan plantar pada saat berjalan, sehingga dapat membantu mencegah ulkus kaki plantar berulang. Selain itu, berikan edukasi kepada pasien untuk mengenakan alas kaki dengan konsisten. (Kuat; Sedang).
10. Berikan terapi yang sesuai untuk tanda pra-ulseratif atau kalus yang tebal pada kaki, kuku jari kaki yang tumbuh ke dalam, dan infeksi jamur pada kaki, untuk mencegah terjadinya ulkus kaki pada penyandang diabetes yang memiliki risiko ulserasi kaki (risiko IWGDF 1 – 3). (Kuat; Rendah)
11. Pada penyandang diabetes dengan kalus tebal atau ulkus pada bagian apeks atau distal dari *hammertoe* non-kaku yang tidak membaik dengan terapi non-bedah, pertimbangkan untuk melakukan tenotomi pada fleksor tendon digital (memotong tendon otot-otot fleksor digital sehingga bentuk jari yang bengkok akan lurus kembali namun tidak dapat dibengkokkan kembali) setelah ulkus aktif telah sembuh, mencegah terjadinya ulkus untuk pertama kali dan risiko ulkus berulang. (Lemah; Rendah).
12. Pada penyandang diabetes dengan ulkus plantar bagian depan kaki yang tidak membaik dengan terapi non-bedah, pertimbangkan untuk melakukan tindakan operasi pemanjangan tendon Achilles, reseksi kaput metatarsal (kaput metatarsal pada satu jari atau lebih), artroplasti (memfiksasi sendi sehingga sendi tidak dapat melakukan pergerakan) atau osteotomi sendi metatarsofalangeal, untuk membantu mencegah berulangnya ulkus plantar bagian depan kaki setelah ulkus aktif sembuh. (Lemah; Rendah).



13. Kami tidak menyarankan untuk melakukan prosedur dekompresi saraf, untuk membantu mencegah ulkus kaki pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki sedang atau tinggi (risiko IWGDF 2 – 3) dan yang mengalami nyeri neuropatik. (Lemah; Rendah).
14. Menganjurkan penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki rendah atau sedang (risiko IWGDF 1 atau 2) untuk melakukan latihan pada otot-otot telapak kaki dan mobilisasi dengan tujuan mengurangi risiko terjadinya ulserasi, mis. mengurangi beban tekanan tertinggi pada permukaan telapak kaki dan meningkatkan rentang gerak kaki serta pergelangan kaki yang bertujuan untuk memperbaiki gejala neuropati. (Lemah; Sedang).
15. Komunikasikan dengan penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki rendah atau sedang (risiko IWGDF 1 atau 2) bahwa peningkatan aktivitas *weight-bearing* pada aktivitas sehari-hari yang moderat (mis. tambahan 1.000 langkah/hari) kemungkinan besar dapat ditoleransi. Sarankan untuk mengenakan alas kaki yang sesuai ketika melakukan aktivitas *weight-bearing*, dan lakukan pemantauan kulit untuk tanda-tanda pra-ulseratif (bekas tekanan pada telapak kaki setelah menggunakan sepatu, suhu, atau warna kemerahan pada kulit kaki) lebih sering. (Lemah; Rendah).
16. Berikan perawatan kaki terintegrasi pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki tinggi (risiko IWGDF 3) untuk membantu mencegah ulkus kaki rekuren. Perawatan kaki terintegrasi ini mencakup perawatan kaki oleh tenaga profesional, penggunaan alas kaki yang sesuai dan edukasi terstruktur mengenai perawatan mandiri. Ulangi perawatan kaki atau evaluasi kembali kebutuhan tersebut setiap 1-3 bulan sekali, jika perlu. (Kuat; Rendah).



PENDAHULUAN

Ulkus kaki merupakan komplikasi utama diabetes melitus yang memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi, serta biaya yang bermakna.¹⁻³ Insidensi ulkus kaki diabetes seumur hidup adalah 19 – 34%, dengan angka insidensi tahunan 2%.⁴ Setelah berhasil sembuh, angka rekurensi ulkus kaki diabetes adalah 40% dalam 1 tahun dan 65% dalam 3 tahun.⁴ Oleh sebab itu, pencegahan ulkus kaki diabetes penting untuk menurunkan risiko dan beban ekonomi yang ditimbulkan kepada masyarakat.

Tidak semua pasien diabetes berisiko mengalami ulserasi. Faktor risiko utama termasuk: hilangnya sensasi protektif (LOPS), penyakit arteri perifer (PAP) dan deformitas kaki. Selain itu, riwayat ulkus kaki dan amputasi ekstremitas bawah bagian mana pun meningkatkan risiko ulserasi.⁴⁻⁶ Secara umum, pasien tanpa faktor risiko tersebut tidak berisiko terkena ulkus. Dalam pedoman ini, kami mendefinisikan pasien berisiko sebagai pasien diabetes yang tidak memiliki ulkus kaki aktif, tetapi memiliki setidaknya LOPS atau PAP. Tabel 1 menunjukkan sistem IWGDF untuk stratifikasi risiko ulkus kaki.

Jika pasien tidak memiliki faktor risiko, insiden terbentuknya ulkus kaki sangat rendah. Pedoman ini hanya mencakup intervensi yang ditujukan khusus untuk pencegahan ulkus kaki pada pasien berisiko. Dalam kelompok ini, pasien dengan riwayat ulkus kaki diabetes atau amputasi dianggap berisiko lebih tinggi mengalami ulserasi daripada pasien tanpa riwayat tersebut.⁶ Dengan demikian, kami mengharapkan hasil yang berbeda untuk insiden ulkus kaki diabetes pertama dan berulang.

Berbagai macam intervensi pencegahan ulkus kaki telah digunakan dalam praktik klinik atau telah dipelajari dalam penelitian ilmiah.⁷ Terdapat lima elemen kunci pencegahan ulkus kaki diabetes:



1. Mengidentifikasi kaki berisiko
2. Melakukan pemeriksaan kaki secara teratur
3. Edukasi pasien, keluarga, dan tenaga kesehatan
4. Memastikan pasien untuk memakai alas kaki yang tepat
5. Pengelolaan faktor risiko ulkus

Perawatan kaki terpadu merupakan kombinasi dari elemen-elemen tersebut, dan membahas elemen ke-6 dari pedoman ini.

Tujuan pedoman ini adalah memberikan rekomendasi berbasis bukti mengenai pencegahan ulkus kaki diabetes dan memberikan alasannya. Pedoman ini merupakan bagian dari pedoman IWGDF tentang pencegahan dan penatalaksanaan penyakit kaki diabetes⁸⁻¹², dan merupakan perbaharuan dari pedoman sebelumnya.¹³ Alasan yang diberikan pada rekomendasi ini adalah berdasarkan tinjauan pustaka sistematis¹⁴, pertimbangan manfaat dan bahaya, nilai dan preferensi pasien, serta biaya terkait intervensi. Kami juga memberikan pertimbangan umum dan usulan untuk topik penelitian yang akan datang.

METODE

Pada pedoman ini, kami menggunakan metodologi GRADE, yang disusun berdasarkan pertanyaan klinis dalam format PICO (*Patient-Intervention-Comparison-Outcome*), pencarian sistematis dan penilaian bukti yang tersedia, diikuti dengan pengembangan rekomendasi beserta alasannya.^{15,16}

Pertama, tim multidisiplin yang terdiri dari beberapa ahli independen (penulis panduan ini) dibentuk oleh dewan editorial IWGDF. Para anggota tim menyusun pertanyaan-pertanyaan klinis, yang kemudian direvisi setelah berkonsultasi dengan para ahli eksternal dari berbagai wilayah



geografis dan dewan editorial IWGDF. Tujuannya adalah untuk memastikan relevansi pertanyaan tersebut untuk klinisi dan tenaga kesehatan lainnya dalam memberikan informasi yang berguna mengenai pencegahan ulkus kaki pada pasien diabetes yang berisiko. Kami juga merumuskan hal-hal yang kami anggap penting dan relevan untuk perawatan sehari-hari, dengan menggunakan serangkaian hasil yang dijelaskan Jeffcoate et al¹⁷ sebagai panduan referensi.

Kedua, kami melakukan tinjauan pustaka secara sistematis untuk menjawab pertanyaan klinis yang telah disepakati. Untuk masing-masing hasil yang didapat, kami menilai kualitas literatur yang ada berdasarkan risiko bias dari studi tersebut, kekuatan hasil penelitian, inkonsistensi, dan adanya bias publikasi (jika sesuai). Kami kemudian mengelompokkan literatur yang terpilih dalam 3 klasifikasi, yaitu 'tinggi', 'sedang' atau 'rendah'. Tinjauan pustaka sistematis yang mendukung juga akan dipublikasikan secara terpisah.^{14,18}

Ketiga, kami merumuskan rekomendasi untuk menjawab setiap pertanyaan klinis. Tujuan kami adalah untuk memberikan panduan yang jelas, spesifik dan tidak ambigu, untuk siapa dan dalam situasi seperti apa panduan tersebut dapat diaplikasikan. Dengan menggunakan sistem GRADE, kami memberikan dasar teori bagaimana kami membuat setiap rekomendasi, berdasarkan bukti dari tinjauan pustaka sistematis yang sudah kami lakukan^{14,18}, opini ahli (bila tidak tersedia studi yang sesuai), serta hasil telaah risiko dan manfaat, preferensi pasien, dan biaya (pemanfaatan sumber daya) yang terkait dengan metode intervensi atau diagnostik.^{15,16} Berdasarkan faktor tersebut, kami mengelompokkan setiap rekomendasi sebagai 'kuat' atau 'lemah', dan kami memberikan panduan untuk mendukung atau menentang intervensi atau metode diagnostik tertentu. Setiap rekomendasi kami (berserta alasannya) sudah ditinjau oleh para pakar internasional (yang juga meninjau pertanyaan klinis), serta oleh anggota Dewan Editorial IWGDF.



Bagi para pembaca yang ingin mencari penjelasan lebih rinci mengenai pengembangan dan penulisan dalam pedoman ini, dapat merujuk ke dokumen '*IWGDF Guidelines development and methodology*'.¹⁹

REKOMENDASI

Langkah – langkah deteksi kaki berisiko

I. MENGIDENTIFIKASI KAKI BERISIKO

PICO: Pada penyandang diabetes, apakah skrining terstruktur untuk menilai faktor risiko ulserasi kaki yang dilakukan setiap tahun lebih efektif untuk mencegah ulkus kaki diabetes, baik yang pertama kali maupun yang berulang, dibandingkan dengan skrining yang tidak terstruktur dan/atau skrining yang tidak dilakukan setiap tahun?

Rekomendasi 1: Lakukan pemeriksaan setiap tahun untuk mencari tanda atau gejala hilangnya sensasi protektif (LOPS) dan penyakit arteri perifer (PAP) pada pasien diabetes dengan risiko ulkus kaki sangat rendah (risiko IWGDF 0), untuk mengetahui adanya peningkatan risiko terjadinya ulserasi kaki pada pasien tersebut. (Rekomendasi GRADE: Kuat; Kualitas bukti: Tinggi).

Alasan: Langkah pencegahan terjadinya ulkus kaki pada pasien dengan diabetes diawali dengan mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami ulkus kaki. Kami tidak menemukan literatur yang mendukung manfaat dilakukannya skrining untuk mencegah terjadinya ulkus kaki diabetes. Akan tetapi, kami merekomendasikan skrining kaki dilakukan setiap tahun bagi penyandang diabetes tanpa faktor risiko (risiko IWGDF 0).



Skrining kaki dapat mengidentifikasi pasien yang berisiko, karena skrining kaki juga meliputi skrining adanya LOPS yang disebabkan oleh neuropati perifer diabetes, serta tanda dan gejala adanya PAP. Skrining kaki harus dilakukan oleh tenaga kesehatan yang terlatih. LOPS dapat dinilai dengan menggunakan monofilamen Semmes-Weinstein 10g.²⁰ Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa penggunaan monofilamen Semmes-Weinstein 10g secara konsisten mampu memprediksi risiko ulkus kaki.⁶ Jika tidak tersedia monofilamen 10g, maka dapat dilakukan tes *Ipswich Touch*.²¹ Walaupun hasil dari tes tersebut tidak dimasukkan di dalam meta-analisis yang disebutkan sebelumnya, tes *Ipswich Touch* menunjukkan hasil yang serupa dengan tes monofilamen 10g.²² Jika hasil dari tes monofilamen tidak menunjukkan LOPS, kami menyarankan untuk melakukan uji dengan garpu tala atau biotesiometer/neurotesiometer, karena sensasi getaran terbatas juga dapat memprediksi risiko ulserasi kaki.⁴ Skrining PAP akan dibahas tersendiri dalam Pedoman IWGDF untuk PAP.⁹ Namun secara singkat, skrining ini meliputi investigasi riwayat kardiovaskular, meraba denyut nadi kaki, melakukan pemeriksaan Doppler untuk mengevaluasi arteri kaki, dan mengukur tekanan darah.⁹ Meskipun belum ada bukti terkait interval dilakukannya skrining kaki, kami merekomendasikan skrining kaki untuk dilakukan setiap tahun bagi penyandang diabetes yang belum diketahui memiliki LOPS atau PAP atau tidak.

Berdasarkan meta-analisis,⁶ LOPS dan PAP memiliki hubungan kuat terhadap kejadian ulserasi kaki—dan bukti ini memiliki level kualitas yang tinggi. Karena tidak ada risiko bahaya yang dapat terjadi akibat skrining kaki setiap tahun, kami menyimpulkan bahwa manfaat yang didapat dengan melakukan skrining kaki setiap tahun tentu lebih besar daripada risiko bahayanya. Kami juga menyimpulkan bahwa skrining kaki dapat memberikan manfaat besar bila dilakukan setiap tahun sebagai bagian



dari pemeriksaan diabetes rutin. Walaupun secara umum skrining kaki cukup mudah, dapat diterima dan tidak mahal, skrining kaki dapat menjadi lebih rumit dan mahal jika dilakukan pada tingkat masyarakat—mengingat angka penyakit diabetes yang terus meningkat dan alokasi waktu yang terbatas pada kunjungan pelayanan primer. Meski demikian, sangat penting untuk melakukan identifikasi dini pasien yang berisiko mengalami ulserasi kaki dan pasien yang memerlukan terapi pencegahan. Oleh sebab itu, rekomendasi untuk melakukan skrining kaki setiap tahun sangat kuat.

2. MELAKUKAN PEMERIKSAAN KAKI BERISIKO DENGAN TERATUR

PICO: Pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki, apa saja faktor risiko yang harus dicari untuk mencegah terjadinya ulkus kaki diabetes untuk pertama kali ataupun berulang?

Rekomendasi 2: Lakukan skrining pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki (risiko IWGDF 1 – 3), untuk mencari:

1. adanya riwayat ulkus kaki atau amputasi ekstremitas bawah;
2. diagnosis penyakit ginjal stadium akhir;
3. adanya deformitas kaki atau perburukan kondisi deformitas kaki;
4. mobilitas sendi terbatas;
5. kalus yang berlebihan;
6. dan tanda pra-ulserasi pada kaki.

Ulangi skrining setiap 6 – 12 bulan bagi pasien dengan klasifikasi risiko IWGDF 1, setiap 3 – 6 bulan bagi pasien dengan klasifikasi risiko IWGDF 2, dan setiap 1 – 3 bulan bagi pasien dengan klasifikasi risiko IWGDF 3. (Kuat; Tinggi).



Alasan: Pada pasien diabetes dengan LOPS atau PAP, perlu dilakukan pemeriksaan kaki yang lebih luas dan lebih sering, karena risiko terjadinya ulkus juga lebih tinggi.^{4,6} Bagi pasien-pasien tersebut, pemeriksaan kaki yang dilakukan meliputi: anamnesis terperinci mengenai riwayat ulkus kaki, amputasi ekstremitas bawah, dan adanya penyakit ginjal stadium akhir. Pemeriksaan fisik kaki meliputi: pemeriksaan adanya deformitas kaki atau perburukan kondisi deformitas kaki, adanya kalus berlebih dan tanda pra-ulserasi seperti adanya lenting, fisura dan pendarahan, sertanya adanya mobilitas sendi yang terbatas.^{5,6} Riwayat ulkus kaki atau amputasi sebelumnya merupakan faktor prediktif yang penting untuk terbentuknya ulkus baru, seperti yang dijelaskan pada meta-analisis data pasien individu.⁶ Deformitas kaki, kalus berlebih, tanda pra-ulserasi, dan mobilitas sendi terbatas dapat meningkatkan risiko ulserasi kaki,^{4,23} dan merupakan faktor penentu terapi yang akan diberikan pada pasien dengan LOPS atau PAP. Terlepas dari kurangnya bukti yang ada, faktor-faktor lain yang perlu digali adalah: adanya isolasi sosial, sulitnya akses ke tenaga kesehatan dan keterbatasan finansial; adanya nyeri kaki (pada saat berjalan atau beristirahat); dan adanya rasa kebas atau klausikasio. Kami juga menyarankan untuk menilai penggunaan alas kaki yang tidak sesuai ukuran, inadekuat, atau tidak dikenakan; warna dan suhu kulit abnormal, atau edema; kebersihan kaki yang buruk, mis. pemotongan kuku kaki yang tidak benar, kaki tidak dicuci, infeksi jamur superfisial, atau kaos kaki yang tidak bersih; keterbatasan fisik yang dapat menghalangi perawatan kaki mandiri (mis. gangguan penglihatan, obesitas); dan pengetahuan pasien mengenai perawatan kaki²³⁻²⁶ Tidak mengenakan alas kaki, atau mengenakan alas kaki yang tidak sesuai ukuran atau inadekuat dapat menyebabkan ulserasi,²⁴ dan kebersihan kaki yang buruk merupakan salah satu tanda perawatan diri yang kurang baik. Diperlukan intervensi yang tepat untuk dapat memperbaiki faktor-faktor risiko yang dapat dimodifikasi.



Ulkus kaki yang ditemukan pada saat skrining harus diterapi sesuai dengan prinsip-prinsip yang dijelaskan pada pedoman IWGDF lainnya.⁸⁻¹²

STRATIFIKASI RISIKO IWGDF

Berdasarkan hasil yang ditemukan saat skrining, pasien dapat distratifikasi berdasarkan risiko terhadap ulserasi kaki (Tabel 1). Kategori risiko tersebut disusun berdasarkan studi meta-analisis dan tinjauan sistematik studi prospektif mengenai faktor risiko ulserasi kaki; sehingga kualitas bukti tinggi.⁶

Tabel 1. Sistem Stratifikasi Risiko IWGDF 2019 dengan Frekuensi Skrining dan Pemeriksaan Kaki yang Sesuai

| Kategori | Risiko Ulkus | Karakteristik | Frekuensi* |
|----------|---------------|---|---------------------|
| 0 | Sangat rendah | Tidak ada LOPS dan PAP | Setiap tahun |
| 1 | Rendah | LOPS atau PAP | Setiap 6 – 12 bulan |
| 2 | Sedang | LOPS + PAP, atau LOPS + deformitas kaki, atau PAP + deformitas kaki | Setiap 3 – 6 bulan |
| 3 | Tinggi | LOPS atau PAP, dengan satu atau lebih dari berikut: - Riwayat ulkus kaki - Amputasi ekstremitas bawah (minor atau mayor) - Penyakit ginjal stadium akhir | Setiap 1 – 3 bulan |

Catatan: LOPS = *Loss of protective sensation*/hilangnya sensasi protektif; PAP = penyakit arteri perifer.

*Rekomendasi frekuensi skrining didasarkan pada pendapat ahli karena belum ada bukti publikasi yang mendukung interval pemeriksaan. Jika interval skrining ini dekat dengan jadwal kontrol rutin kondisi diabetes pasien sendiri, pertimbangkan untuk melakukan skrining kaki pada saat pasien kontrol.



Pasien tanpa LOPS dan PAP dikelompokkan dalam risiko IWGDF 0 dan memiliki risiko ulserasi yang sangat rendah, sehingga skrining kaki cukup dilakukan setiap tahun. Semua kategori lainnya dianggap "berisiko", dan membutuhkan skrining kaki yang lebih sering dan pemeriksaan kaki yang lebih teratur dibandingkan dengan pasien yang tidak berisiko.

Pasien dengan LOPS atau PAP, tanpa faktor risiko tambahan, dikelompokkan dalam kategori risiko IWGDF 1, dan dianggap memiliki risiko yang rendah. Pasien-pasien tersebut wajib menjalani skrining kaki setiap 6 – 12 bulan sekali. Apabila terdapat kombinasi faktor, maka pasien dikategorikan dalam risiko IWGDF 2 dan dianggap memiliki risiko sedang. Dengan risiko yang lebih tinggi, pasien juga harus menjalani skrining kaki lebih sering, yaitu setiap 3 – 6 bulan sekali. Semua pasien, baik dengan LOPS atau PAP, yang memiliki riwayat ulkus kaki atau amputasi ekstremitas bawah dikategorikan dalam risiko IWGDF 3 dan dianggap memiliki risiko ulserasi yang tinggi. Pasien ini harus menjalani skrining kaki setiap 1 – 3 bulan sekali. Semua pasien, baik dengan LOPS atau PAP, yang memiliki penyakit ginjal stadium akhir²⁷⁻²⁹ dianggap memiliki risiko yang tinggi, terlepas dari ada atau tidaknya riwayat ulkus, sehingga pasien-pasien ini dikategorikan dalam risiko IWGDF 3.

Status risiko pasien dapat berubah sewaktu-waktu, sehingga dibutuhkan pemantauan yang berkelanjutan, sesuai dengan interval yang kami rekomendasikan. Jika hasil skrining menunjukkan adanya perubahan pada status risiko, frekuensi skrining harus disesuaikan. Seiring dengan perjalanan penyakit diabetes itu sendiri, status risiko pasien sangat mungkin mengalami peningkatan. Sebaliknya, penurunan status risiko dapat terjadi setelah intervensi bedah yang menormalisasi struktur kaki atau meningkatkan aliran darah ekstremitas bawah. Pada pasien dengan LOPS yang sudah berlangsung lama, penilaian LOPS tidak perlu diulang di setiap skrining.



Karena kurangnya bukti efektivitas interval skrining yang berbeda-beda untuk pasien berisiko, kami merekomendasikan interval skrining ini berdasarkan opini ahli. Skrining sebaiknya dilakukan lebih sering agar faktor risiko yang dapat meningkatkan terjadinya ulkus kaki dapat diidentifikasi lebih dini. Tentunya, diharapkan pemeriksaan kaki juga diikuti dengan perawatan kaki yang tepat sebagai bentuk pencegahan. Diagnosis dini dan tatalaksana tanda-tanda pra-ulserasi dapat mencegah terjadinya ulkus kaki komplikasi yang berat seperti infeksi dan angka rawat inap. Skrining kaki yang dilakukan dapat meningkatkan kesadaran pasien. Meski ada kemungkinan bahwa skrining kaki menimbulkan kekhawatiran atau kecemasan pada pasien, namun secara keseluruhan kami menilai bahwa skrining kaki tidak memberikan bahaya yang serius. Skrining kaki harus dilakukan tanpa menimbulkan beban pikiran pada pasien, sehingga justru dapat menjadi kesempatan yang baik untuk memberikan edukasi, konseling, dan dukungan bagi pasien. Manfaat yang didapat dari tindakan pencegahan juga lebih besar dari bahayanya, asalkan perawatan diberikan dengan tepat oleh tenaga kesehatan yang terlatih. Pada tingkat individu, skrining kaki membutuhkan waktu yang relatif singkat dan tidak mahal (meskipun pada tingkat komunitas hal ini tentu lebih sulit pengaturannya dan memakan biaya lebih banyak), sehingga kami sangat menyarankan dilakukannya skrining tersebut.



3. EDUKASI PASIEN, KELUARGA, DAN TENAGA KESEHATAN

3.1. INSTRUKSI PERAWATAN KAKI MANDIRI

PICO: Pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki, apakah perawatan kaki mandiri lebih efektif untuk mencegah kejadian ulkus kaki diabetes, baik yang pertama kali maupun berulang, dibandingkan dengan tidak dilakukannya perawatan kaki mandiri?

Rekomendasi 3: Instruksikan penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki (risiko IWGDF I – 3) untuk tidak berjalan tanpa alas kaki, menggunakan kaos kaki tanpa sepatu, ataupun menggunakan sandal bersol tipis, baik di dalam maupun di luar rumah/ruangan. (Kuat; Lemah)

Alasan: Pasien diabetes dengan risiko ulkus kaki perlu melindungi kakinya sendiri dari stres mekanik yang tinggi dan trauma fisik eksternal, karena keduanya dapat menyebabkan ulkus kaki.²⁰ Untuk melindungi kaki, pasien tidak berjalan tanpa alas kaki, menggunakan kaos kaki tanpa sepatu, atau menggunakan sandal bersol tipis, baik di dalam maupun di luar rumah. Pasien juga dilarang menggunakan alas kaki terbuka yang dapat meningkatkan risiko trauma oleh benda apapun. Meskipun belum ada penelitian yang dilakukan untuk melihat risiko hal-hal tersebut pada kejadian ulkus kaki, banyak studi prospektif skala besar yang menunjukkan adanya peningkatan tekanan plantar mekanik pada pasien diabetes yang berjalan tanpa alas kaki, menggunakan kaos kaki tanpa sepatu, atau menggunakan sandal bersol tipis.^{30,31} Tekanan yang tinggi ini merupakan faktor risiko independen terjadinya ulserasi kaki, sehingga harus dihindari.⁴



Selain itu, berjalan tanpa alas kaki, menggunakan kaos kaki tanpa sepatu, atau menggunakan sandal bersol tipis memiliki efek berbahaya lainnya pada pasien diabetes yang berisiko, seperti kurangnya perlindungan terhadap trauma termal atau mekanik. Dengan demikian, meskipun bukti yang ada masih kurang, pasien tetap harus dianjurkan untuk menghindari kondisi-kondisi di atas, untuk mengurangi risiko trauma pada kaki.

Sebagian besar pasien kemungkinan akan mengabaikan rekomendasi ini, terutama ketika berada di dalam rumah.^{32,33} Namun, karena risiko dari berjalan tanpa perlindungan pada kaki lebih penting dibanding preferensi pasien, maka kami merekomendasikan untuk menginstruksikan pasien diabetes yang berisiko untuk tidak berjalan tanpa alas kaki, menggunakan kaos kaki tanpa sepatu, atau menggunakan sandal bersol tipis, baik di dalam maupun di luar rumah.

Rekomendasi 4: Instruksikan, anjurkan dan ingatkan, pasien diabetes dengan risiko ulserasi kaki (risiko IWGDF 1 – 3) untuk: memeriksa seluruh permukaan kedua kaki dan bagian dalam sepatu yang akan dikenakan; mencuci kaki setiap hari (pengeringan kaki harus dilakukan dengan hati-hati, terutama pada bagian di antara jari kaki); menggunakan emolien/pelembab untuk melumasi kulit kering; memotong kuku jari kaki dengan bentuk lurus; dan, menghindari penggunaan agen kimia atau plester atau teknik lainnya untuk menghilangkan kalus. (Kuat, Rendah).

Alasan: Walaupun tidak terdapat bukti langsung bahwa perawatan kaki mandiri dapat mencegah kejadian ulserasi kaki, perawatan mandiri ini memungkinkan pasien untuk mendeteksi tanda-tanda ulkus kaki diabetes lebih awal dan meningkatkan kebersihan kaki. Hal ini mungkin dapat mencegah ulkus kaki, walaupun dapat membebani pasien. Pasien umumnya



dapat menerima konsep perawatan kaki mandiri, karena manfaat yang akan didapat lebih besar dari potensi bahaya terkait perawatan kaki yang tidak tepat, tidak memadai, atau bahkan tidak ada perawatan kaki sama sekali. Perawatan kaki mandiri merupakan hal yang mudah dilakukan dan tidak memerlukan biaya mahal. Meskipun bukti mengenai efek perawatan kaki mandiri terhadap pencegahan ulkus kaki belum memadai, hal ini tetap merupakan rekomendasi yang kuat.

3.2. MEMBERIKAN EDUKASI TERSTRUKTUR MENGENAI PERAWATAN KAKI MANDIRI

PICO: Pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki, apakah pemberian edukasi terstruktur mengenai perawatan kaki mandiri lebih efektif untuk mencegah kejadian ulkus kaki diabetes, baik yang pertama kali maupun berulang, dibandingkan dengan tidak diberikannya edukasi terstruktur mengenai perawatan kaki mandiri?

Rekomendasi 5: Berikan edukasi terstruktur mengenai perawatan kaki yang benar untuk mencegah ulkus kaki pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki (risiko IWGDF I – 3). (Kuat; Rendah).

Alasan: Edukasi terstruktur dianggap sebagai bagian yang esensial pada pencegahan ulkus kaki, karena pasien yang berisiko ulserasi harus memahami penyakit mereka untuk dapat melaksanakan perawatan kaki mandiri.³⁴⁻³⁶ Edukasi terstruktur didefinisikan sebagai modalitas edukasi apapun yang diberikan kepada pasien secara terstruktur. Ini bisa dalam bentuk apapun, seperti edukasi verbal empat mata, wawancara motivasi, sesi grup edukasi, video edukasi, buklet, perangkat lunak, kuis, dan edukasi bergambar melalui gambar teranimasi atau gambar deskriptif. Walau



dengan berbagai bentuk edukasi yang ada dalam praktik klinis di seluruh dunia, penelitian mengenai efektivitasnya terbatas. Bukti kokoh mengenai edukasi pasien sendiri efektif untuk mencapai pengurangan risiko ulkus yang relevan secara klinis masih belum memadai.^{37,38} Namun, edukasi dapat meningkatkan wawasan dan sikap perawatan kaki mandiri.³⁸ Sehingga, edukasi sebaiknya bertujuan untuk meningkatkan wawasan dan sikap perawatan kaki mandiri pasien, dan mendorong pasien untuk mematuhi edukasi yang telah diberikan.

Edukasi perawatan kaki yang terstruktur harus terdiri dari informasi berikut:

- Ulkus kaki dan konsekuensinya
- Perilaku pencegahan, seperti: tidak berjalan tanpa alas kaki atau mengenakan kaos kaki tanpa sepatu atau mengenakan sandal bersol tipis
- Mengenakan alas kaki yang melindungi kaki dengan adekuat
- Menjalani pemeriksaan kaki rutin
- Melakukan kebersihan kaki yang benar
- Mencari bantuan dari tenaga profesional pada waktu yang tepat setelah mengidentifikasi masalah pada kaki (lihat rekomendasi 3 dan 4).

Karena terdapat bukti adanya manfaat dari kepatuhan melakukan perawatan kaki mandiri terhadap timbulnya ulkus,^{39,40} anjurkan pasien dengan risiko ulkus kaki diabetes untuk mematuhi edukasi yang sudah diberikan. Akan lebih baik lagi jika pemberian edukasi diimbangi dengan skrining kaki rutin (lihat rekomendasi 1 dan 2), dan menjadi bagian dari perawatan kaki yang terintegrasi (lihat rekomendasi 16). Edukasi terstruktur harus diberikan sesuai dengan budaya yang berlaku, memperhitungkan perbedaan jenis kelamin, dan selaras dengan tingkat pendidikan dan



kondisi pribadi pasien. Oleh karena itu, tidak ada rekomendasi manapun yang dapat memberikan 1 pedoman bentuk edukasi terbaik yang bisa digunakan secara global di belahan dunia manapun. Kami menyarankan agar edukasi perawatan kaki mandiri diberikan secara individu atau dalam kelompok kecil. Edukasi harus diberikan dalam beberapa sesi dan dilakukan berulang secara periodik, untuk memaksimalkan efek intervensi.

Meskipun kualitas buktinya rendah, kami sangat menganjurkan untuk memberikan edukasi terstruktur mengenai perawatan kaki mandiri. Meskipun pemberian edukasi dapat meningkatkan rasa takut terhadap komplikasi diabetes,⁴¹ di sisi yang lain, edukasi juga memberi kesempatan bagi pasien untuk membuka wawasan dan mendapat jawaban atas pertanyaan mereka.²⁶ Secara keseluruhan, kami menilai bahwa manfaat memberikan edukasi lebih besar daripada potensi bahaya. Pasien mungkin akan lebih memilih untuk mendapat edukasi terstruktur jika anjuran yang diberikan sesuai dengan keadaan mereka dan mudah dilakukan. Pemberian edukasi terstruktur memang tidak memakan biaya jika dilakukan pada tingkat individu, namun dapat menjadi lebih sulit dan mahal jika dilakukan pada tingkat masyarakat. Secara keseluruhan, kami sangat menyarankan untuk memberikan edukasi terstruktur.

3.3. INSTRUKSI TATALAKSANA KAKI MANDIRI

PICO: Pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki, apakah tatalaksana kaki mandiri lebih efektif untuk mencegah kejadian ulkus kaki diabetes, baik yang pertama kali maupun berulang, dibandingkan dengan tidak dilakukannya tatalaksana kaki mandiri?



Rekomendasi 6: Pertimbangkan untuk menginstruksikan penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki sedang atau tinggi (risiko IWGDF 2-3) untuk melakukan pemantauan suhu kaki mandiri setidaknya satu kali sehari (dengan menggunakan termometer inframerah) untuk mengidentifikasi tanda-tanda awal inflamasi kaki dan untuk membantu mencegah terjadinya ulkus kaki plantar. Jika terdapat perbedaan suhu di atas ambang batas selama dua hari berturut-turut, instruksikan pasien untuk mengurangi aktivitas berjalan dan segera berkonsultasi dengan tenaga kesehatan. (Lemah; Sedang)

Catatan: Kami sangat menyarankan untuk pasien diabetes dengan risiko tinggi mempunyai termometer inframerah, atau bandingkan suhu kaki bermasalah dengan kaki yang normal menggunakan tangan.

Alasan: Tatalaksana kaki mandiri berbeda dengan perawatan kaki mandiri karena melibatkan intervensi yang lebih rumit, seperti penggunaan alat kesehatan dan konsultasi melalui *telemedicine*. Tatalaksana kaki mandiri dapat meliputi beberapa intervensi, namun kami tidak menemukan bukti untuk mendukung intervensi tertentu, kecuali pada penggunaan termometer untuk memantau suhu kaki di rumah.⁴²⁻⁴⁵ Kami menemukan bukti bahwa pemantauan suhu kaki di rumah satu kali sehari dengan menggunakan termometer inframerah, disertai dengan tindakan pencegahan ketika didapatkan peningkatan suhu dalam dua hari berturut-turut, lebih efektif daripada pengobatan standar untuk pencegahan ulkus kaki pada pasien berisiko (risiko IWGDF 2 – 3).⁴²⁻⁴⁵ Tindakan pencegahan ini termasuk: mengurangi kegiatan berjalan, melakukan konsultasi dengan tenaga kesehatan yang terlatih untuk mendiskusikan hasil temuan, dan melakukan terapi pencegahan sesuai dengan anjuran tenaga kesehatan. Agar rekomendasi ini



efektif, pasien harus memiliki kemampuan untuk menggunakan termometer dan dapat berkomunikasi dengan tenaga kesehatan yang terlatih.

Pemantauan suhu kaki mandiri oleh pasien merupakan langkah yang mudah dan murah, namun memiliki manfaat klinis tinggi dan dapat membantu pasien melakukan perawatan kaki mandiri. Meski demikian, bukti yang ada menunjukkan bahwa kepatuhan untuk mengukur suhu kaki merupakan faktor sangat mempengaruhi efektivitas. Pasien, khususnya yang tidak pernah terkena ulkus kaki, cenderung merasa terbebani dengan pemantauan harian.^{43,46} Hasil pengukuran suhu positif-palsu dan negatif-palsu dapat membuat pasien khawatir dan mempengaruhi kepercayaan diri mereka dalam melakukan pendekatan ini.^{47,48} Hingga saat ini, pemantauan suhu kaki mandiri belum rutin dianjurkan bagi pasien diabetes dengan risiko ulserasi kaki sedang dan tinggi. Hal ini mungkin disebabkan karena penggunaan termometer yang cukup rumit, kurangnya akses untuk kalibrasi termometer, dan kurangnya informasi mengenai efektivitas dan efektivitas metode ini. Oleh karena keterbatasan tersebut, rekomendasi ini dinilai lemah.

4. MEMASTIKAN PEMAKAIAN RUTIN ALAS KAKI YANG TEPAT

PICO: Pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki, apakah ada satu intervensi ortotik, termasuk alas kaki terapeutik (mis. sepatu, *insole*, atau ortosis) dan alat bantu jalan, yang lebih efektif untuk mencegah kejadian ulkus kaki diabetes, baik yang pertama kali maupun berulang, dibandingkan dengan tidak diberikannya intervensi ortotik spesifik atau pemberian intervensi ortotik lainnya?



Rekomendasi 7: Instruksikan penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki sedang (risiko IWGDF 2) atau yang telah sembuh dari ulkus kaki non-plantar (risiko IWGDF 3) untuk mengenakan alas kaki terapeutik (alas kaki yang dibuat khusus menyesuaikan bentuk atau kelainan kaki), untuk menurunkan tekanan plantar dan mencegah terjadinya ulkus kaki. Jika terdapat deformitas kaki atau tanda pra-ulserasi, pertimbangkan untuk membuat alas kaki, *insole* khusus, atau ortosis jari kaki. (Kuat; Rendah)

Rekomendasi 8: Pertimbangkan pasien untuk menggunakan alas kaki yang dibuat secara individual di unit rehabilitasi medik atau orang yang berpengalaman dalam pembuatan sepatu (intervensi ortotik), seperti penggunaan alat bantu didalam sepatu (mis. silikon atau alat ortotik semi-kaku), untuk mengurangi kalus berlebihan pada penyandang diabetes dengan risiko ulkus kaki (risiko IWGDF 1 – 3). (Lemah; Rendah).

Alasan: Pasien dengan risiko ulkus kaki sedang atau tinggi (risiko IWGDF 2 – 3) sering kehilangan kemampuan untuk merasakan nyeri atau tekanan, dan mungkin tidak dapat menilai kesesuaian alas kaki mereka sendiri atau tingkat tekanan yang terasa pada kaki mereka. Karena berisiko tinggi untuk mengalami ulserasi, penting agar alas kaki mereka sesuai ukuran, melindungi dan mengakomodasi bentuk kaki mereka; termasuk memiliki panjang, lebar dan kedalaman yang sesuai.⁴⁹ Jika terdapat deformitas kaki atau tanda pra-ulserasi, maka semakin penting lagi untuk mengubah biomekanik kaki dan menurunkan tekanan plantar pada area yang berisiko. Perubahan biomekanik ini meliputi penggunaan alas kaki atau *insole* yang dibuat khusus, atau ortosis jari kaki. Pada pasien yang telah sembuh dari ulkus kaki plantar, ikuti rekomendasi 9. Berdasarkan 3 RCT,⁵⁰⁻⁵² alas



kaki terapeutik, termasuk sepatu, *insole* atau ortosis, dapat mengurangi risiko terjadinya ulkus kaki pertama kali pada pasien dengan risiko ulkus kaki sedang (risiko IWGDF 2). Selain itu, alas kaki tersebut juga dapat mengurangi tekanan plantar pada saat berjalan.^{53,54} Tekanan plantar yang tinggi merupakan faktor risiko independen yang signifikan untuk terjadinya ulserasi kaki, sehingga harus dihindari.^{4,55} Karena pasien dengan LOPS tidak dapat menilai kesesuaian ukuran alas kaki dengan adekuat, alas kaki harus dievaluasi oleh tenaga profesional. Lakukan evaluasi ukuran alas kaki pasien pada posisi berdiri, dan sebaiknya dilakukan pada sore/malam hari.⁴⁹

Untuk mengurangi kalus berlebih dan peningkatan tekanan kaki, pasien dengan risiko ulserasi (risiko IWGDF 1 – 3) dapat diberikan silikon dan ortosis semi-kaku atau *felted foam* sebagai tambahan dari alas kaki terapeutik.

Beberapa pasien diabetes sudah mampu menyadari pentingnya peran alas kaki yang tepat untuk mencegah ulkus, namun beberapa pasien lainnya mungkin masih beranggapan bahwa justru alas kaki merekalah yang menjadi penyebab terjadinya ulkus kaki, terutama apabila alas kaki mereka tidak sesuai ukuran. Penggunaan alas kaki yang sesuai ukuran terkadang tidak selaras dengan kenyamanan atau preferensi gaya pribadi, bahkan di beberapa negara penggunaan alas kaki dapat dipandang aneh atau menyebabkan ketidaknyamanan (mis. di iklim tropis atau subtropis). Namun, kami tidak memiliki banyak informasi mengenai tingkat kepatuhan pasien dengan risiko ulkus sedang pada penggunaan alas kaki yang sesuai ukuran. Alas kaki terapeutik atau tenaga profesional yang terlatih mungkin juga tidak tersedia di semua negara, sehingga dapat membatasi akses untuk mendapatkan intervensi ortotik. Meski demikian, kami menilai bahwa manfaat yang didapat lebih besar dari bahayanya karena intervensi



ortotik memberikan perlindungan tambahan terhadap trauma termal dan mekanik. Ditambah juga dengan adanya bukti berkurangnya risiko ulkus dengan pemberian intervensi ortotik, kami memberikan rekomendasi yang kuat untuk pemakaian alas kaki yang tepat.

Rekomendasi 9: Pada penyandang diabetes dengan ulkus kaki plantar yang sudah sembuh (risiko IWGDF 3), buatlah alas kaki terapeutik untuk mengurangi tekanan plantar pada saat berjalan dan mencegah ulkus plantar berulang. Anjurkan pasien untuk menggunakan alas kaki secara rutin. (Kuat; Sedang). Penggunaan alas kaki terapeutik ini dapat mengurangi beban tekanan >30% pada saat berjalan.

Alasan: Bagi pasien dengan ulkus kaki plantar yang sudah membaik (risiko IWGDF 3), alas kaki terapeutik harus mampu mengurangi tekanan plantar pada area berisiko tinggi, termasuk pada area ulkus sebelumnya. Terdapat 2 RCT dengan risiko bias rendah yang menunjukkan adanya penurunan risiko ulkus dengan penggunaan alas kaki ortopedik⁵⁶ atau *insole*⁵⁷ yang dibuat khusus. Penggunaan alas kaki tersebut terbukti optimal menurunkan tekanan kaki, asalkan pasien rutin mengenakan alas kaki tersebut. Penggunaan alas kaki yang dibuat khusus juga dapat menurunkan tekanan plantar, yang ditunjukkan dengan adanya pengurangan >30% tekanan puncak saat berjalan (dibandingkan dengan alas kaki terapeutik yang digunakan saat ini), atau tekanan puncak <200kPa (jika diukur dengan sistem pengukuran tekanan yang tervalidasi dan terkalibrasi, dengan ukuran sensor 2 cm²) pada area yang memiliki tekanan tinggi.^{56,57} Penurunan tekanan ini dapat dicapai dengan menerapkan pengetahuan ilmiah canggih mengenai desain alas kaki tepat yang dapat menurunkan beban kaki dengan efektif.^{49,56-64}



Manfaat yang didapat dari penggunaan rutin alas kaki atau *insole*, yang terbukti memberikan efek menurunkan tekanan, tentu lebih banyak daripada potensi bahayanya. Penelitian yang ada jarang melaporkan adanya bahaya dari penggunaan alas kaki terapeutik.^{56,57,66-70} Di sisi yang lain, penggunaan alas kaki yang tidak sesuai (panjang atau lebar yang tidak pas) justru dapat meningkatkan risiko ulserasi,⁷¹ sehingga kami kembali menekankan pentingnya memastikan kesesuaian ukuran.⁴⁹ Tenaga kesehatan juga harus terus mengingatkan pasien untuk selalu mengenakan alas kaki yang sudah dibuat. Sampai saat ini, biaya pembuatan alas kaki terapeutik masih cukup tinggi karena memerlukan pengukuran tekanan kaki (tanpa menggunakan alas kaki) atau tekanan plantar saat mengenakan sepatu. Namun, biaya ini harus dipertimbangkan dengan manfaat yang didapat untuk mencegah terjadinya ulkus. Efektivitas biaya memang masih belum diteliti sampai saat ini, tetapi menurut pendapat kami, alas kaki yang dirancang berdasarkan pengukuran tekanan plantar dapat menurunkan risiko ulkus sebanyak 50%—hampir sama dengan total penurunan risiko yang didapat dari penelitian-penelitian yang telah disebutkan di atas.⁴⁶ Oleh sebab itu, rekomendasi ini kami kategorikan sebagai rekomendasi kuat.

Perlu dicatat bahwa rekomendasi ini didasarkan pada kondisi ideal, dimana alas kaki terapeutik dan fasilitas pengukuran tekanan plantar yang akurat tersedia. Kami mengakui bahwa kemampuan dan fasilitas untuk pengukuran tersebut belum tersedia di semua tempat. Untuk daerah yang sudah memiliki fasilitas tersebut, kami menganjurkan untuk dapat mengukur tekanan plantar secara rutin. Untuk daerah yang belum memiliki fasilitas tersebut, kami menganjurkan pembuatan alas kaki terapeutik didasarkan pada ilmu dan keterampilan yang dimiliki untuk merancang alas kaki yang dapat secara efektif menurunkan beban pada kaki.^{49,56-59}



5. MENATALAKSANA FAKTOR RISIKO ULSERASI

5.1. TATALAKSANA FAKTOR RISIKO ATAU TANDA PRA-ULSERASI PADA KAKI

PICO: Pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki, apakah pemberian tatalaksana terhadap tanda pra-ulserasi pada kaki lebih efektif untuk mencegah kejadian ulkus kaki diabetes, baik yang pertama kali maupun berulang, dibandingkan dengan tidak diberikannya tatalaksana terhadap tanda pra-ulserasi pada kaki?

Rekomendasi 10: Lakukan tatalaksana yang sesuai untuk tanda pra-ulserasi atau kalus berlebih, kuku jari kaki yang tumbuh ke dalam, dan infeksi jamur pada kaki, untuk mencegah ulkus kaki pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki (risiko IWGDF 1 – 3). (Kuat; Rendah)

Alasan: Tanda pra-ulserasi pada kaki, seperti lenting, fisura, atau pendarahan, merupakan prediktor yang kuat terhadap ulserasi.^{4,23,25} Faktor risiko lainnya yang membutuhkan terapi adalah kalus berlebih, kuku jari kaki yang tumbuh ke dalam atau menebal, dan infeksi jamur. Tanda-tanda ini membutuhkan terapi segera oleh tenaga kesehatan yang terlatih. Cara terapi yang tepat adalah dengan membuang kalus berlebih; melindungi lenting dan mengeluarkan cairan jika perlu; mengobati fisura; mengobati kuku jari kaki yang tumbuh ke dalam atau menebal; mengobati pendarahan kulit; dan memberikan anti-jamur untuk infeksi jamur. Efektivitas tatalaksana terhadap tanda-tanda ini untuk mencegah ulkus kaki memang belum diteliti secara langsung, namun bukti tidak langsung menunjukkan bahwa pembuangan kalus dapat mengurangi tekanan plantar, yang merupakan faktor risiko ulserasi.^{71,72}



Manfaat dari pemberian tatalaksana terhadap tanda pra-ulserasi oleh tenaga perawatan kaki yang terlatih tentu akan lebih besar daripada bahayanya, ditambah dengan biaya yang relatif rendah. Sebaliknya, terapi ini memiliki potensi membahayakan jika dilakukan dengan tidak benar. Oleh sebab itu, kami menganjurkan tatalaksana kaki ini harus dilakukan oleh tenaga kesehatan profesional yang terlatih. Pasien yang sudah teredukasi mengenai bahaya tanda-tanda pra-ulserasi tentu akan lebih memilih untuk mendapatkan penanganan. Meskipun bukti yang ada masih kurang, kami sepakat bahwa rekomendasi ini merupakan bagian dari terapi standar, sehingga rekomendasinya kuat.

5.2. INTERVENSI BEDAH

PICO: Pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki, apakah intervensi bedah lebih efektif untuk mencegah kejadian ulkus kaki diabetes, baik yang pertama kali maupun berulang, dibandingkan dengan intervensi non-bedah?

Rekomendasi II: Pada penyandang diabetes dengan kalus berlebihan atau ulkus pada bagian apeks atau distal *hammertoe* non-kaku yang gagal sembuh dengan intervensi non-bedah, pertimbangkan tenotomi (memotong) tendon digital fleksor untuk mencegah ulkus kaki pertama kali atau berulang (Lemah; Rendah).

Alasan: Penelitian *controlled-trial* mengenai topik ini memang masih sedikit, namun berbagai penelitian sudah menunjukkan bahwa tenotomi tendon fleksor digiti dapat menurunkan risiko rekurensi ulkus kaki plantar pada pasien-pasien tertentu dengan ulkus yang awalnya tidak



sembuh, dibanding dengan intervensi non-bedah.⁷³⁻⁷⁹ Tenotomi fleksor juga dapat mengurangi risiko terbentuknya ulkus pada pasien dengan kalus berlebih pada ujung jari kaki atau kuku jari kaki yang menebal.^{75,76,78} Kami menilai bahwa tenotomi fleksor adalah prosedur yang menjanjikan bagi pasien dengan ulkus atau tanda pra-ulserasi pada jari kaki yang gagal ditangani dengan terapi non-bedah, dan bagi pasien yang membutuhkan normalisasi struktur kaki untuk mencegah ulserasi. Intervensi bedah hanya boleh dipertimbangkan oleh tenaga kesehatan profesional setelah mempertimbangkan seluruh terapi non-bedah.

Manfaat yang didapat dari tenotomi fleksor digiti lebih besar daripada bahayanya, dan hanya sedikit komplikasi yang dilaporkan.⁷³⁻⁷⁹ Pasien dengan lesi pra-ulserasi yang sudah sering menjalani terapi non-bedah namun tidak menunjukkan perbaikan mungkin akan lebih memilih menjalani terapi tenotomi fleksor. Prosedur ini mudah dilakukan pada *setting* rawat jalan, tidak memerlukan imobilisasi, dan tidak memberikan efek negatif pada fungsi kaki. Rasio biaya dan efektivitas prosedur ini masih belum dievaluasi. Efek samping yang mungkin terjadi dapat didiskusikan dengan pasien. Pada pasien dengan aliran arteri kaki yang buruk, terdapat risiko tidak sembuh pada lokasi insisi atau luka. Secara keseluruhan, rekomendasi ini lemah.

Rekomendasi 12: Pada penyandang diabetes dan ulkus plantar pada kaki bagian depan yang gagal sembuh dengan terapi non-bedah, pertimbangkan pemanjangan tendon Achilles, reseksi kepala metatarsal tunggal atau *pan*, artroplasti atau osteotomi sendi metatarsophalangeal setelah ulkus sembuh, untuk mencegah terjadinya rekurensi ulkus plantar. (Lemah; Rendah).



Alasan: Studi menemukan bahwa pemanjangan tendon Achilles, reseksi kepala metatarsal tunggal atau *pan*, dan artroplasti sendi metatarsofalangeal dapat mengurangi risiko rekurensi ulkus kaki plantar pada beberapa pasien dengan ulkus kaki yang tidak membaik, dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan terapi non-bedah.⁸¹⁻¹⁰⁰ Meskipun efek yang diberikan cukup besar, studi *controlled-trial* yang menunjukkan keberhasilan intervensi ini masih sangat sedikit.

Rekomendasi ini berlaku bagi pasien yang: a) memiliki ulkus plantar yang tidak membaik dengan terapi non-bedah berbasis bukti; b) cenderung memiliki risiko rekurensi tinggi jika struktur kaki tidak diubah; c) memiliki tekanan plantar kaki bagian depan yang meningkat; dan d) pada pemanjangan tendon Achilles, memiliki rentang gerak sendi yang terbatas, tidak melewati netral.

Komplikasi dan efek samping yang mungkin terjadi akibat intervensi bedah adalah infeksi paska operasi, deformitas baru, masalah gait, dan ulkus baru (*transfer ulcers*).^{83,100-102} Oleh sebab itu, masih belum jelas apakah manfaat yang didapat lebih besar daripada bahayanya. Teknik ini sebaiknya dipertimbangkan pada pasien yang tidak membaik dengan terapi non-bedah dan pasien yang dianggap memiliki risiko rekurensi tinggi apabila struktur kaki tidak diubah. Preferensi pasien mengenai pendekatan ini masih belum diketahui. Pasien mungkin dapat beranggapan bahwa intervensi ini bermanfaat untuk menyembuhkan dan mencegah ulkus, namun juga berisiko karena dapat menyebabkan komplikasi seperti masalah gait atau keseimbangan. Biaya intervensi bedah dapat lebih tinggi dibandingkan terapi non-bedah, namun rasio efektivitas dan biayanya masih belum diketahui. Klinisi harus mendiskusikan dengan pasien mengenai efek samping yang dapat terjadi setelah dilakukan pembedahan. Pada pasien dengan aliran arteri yang buruk ke kaki, terdapat risiko tidak sembuhnya



lokasi insisi atau luka. Secara keseluruhan, rekomendasi untuk intervensi kami anggap lemah.

Rekomendasi 13: Dekompresi saraf tidak direkomendasikan, dengan merujuk pada standar kualitas perawatan yang baik, dalam pencegahan ulkus kaki pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki sedang atau tinggi (risiko IWGDF 2 – 3) dan pada pasien yang mengalami nyeri neuropatik. (Lemah; Rendah). Teknik dekomposisi saraf untuk kaki neuropati masih belum menunjukkan hasil yang bermanfaat untuk pasien diabetes.

Alasan: Studi observasional menunjukkan bahwa angka kejadian ulkus selama periode *follow-up* yang rendah pada pasien dengan atau tanpa ulkus kaki dengan nyeri neuropatik sebelumnya, yang menjalani prosedur dekomposisi saraf.¹⁰³⁻¹⁰⁷ Meski demikian, masih belum ditemukan bukti dari penelitian terkontrol yang mendukung efek pencegahan ulkus pasca dekomposisi saraf. Dengan berbagai intervensi non-bedah yang dapat dianggap sebagai standar perawatan yang baik untuk pencegahan ulkus kaki pada pasien berisiko, kami menyarankan untuk tidak menggunakan dekomposisi saraf sebagai intervensi bedah.

5.3. Olahraga kaki dan aktivitas *weight-bearing*

PICO: Pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki, apakah olahraga kaki lebih efektif untuk mencegah kejadian ulkus kaki diabetes, baik yang pertama kali maupun berulang, dibandingkan dengan tidak dilakukannya olahraga kaki?



Rekomendasi 14: Sarankan penyanggah diabetes dengan risiko ulkus kaki rendah atau sedang (risiko IWGDF 1 atau 2) untuk melakukan olahraga kaki dan mobilisasi sendi-sendi kaki dengan tujuan menurunkan tekanan puncak, meningkatkan ruang gerak sendi, dan menurunkan gejala neuropati. (Lemah; Sedang).

Alasan: Tidak ditemukan adanya bukti langsung mengenai pencegahan ulkus kaki diabetes dengan melakukan olahraga kaki karena tidak ada penelitian mengenai topik tersebut. Terdapat berbagai macam olahraga kaki yang bertujuan untuk memperbaiki distribusi tekanan plantar, gejala neuropati, defisit sensasi kaki, mobilitas, dan kekuatan sendi kaki dan pergelangan kaki.¹⁰⁸⁻¹¹⁷ Olahraga kaki meliputi peregangan dan penguatan otot-otot dan fungsi kaki-pergelangan kaki, serta olahraga fungsional seperti latihan keseimbangan dan gait, yang diberikan atau disupervisi oleh terapis fisik atau tenaga profesional yang terlatih. Beberapa RCT dan studi *non-controlled* telah menunjukkan manfaat dari olahraga ini pada sejumlah faktor risiko ulkus kaki yang dapat dimodifikasi, termasuk tekanan plantar, rentang gerak kaki-pergelangan kaki, dan gejala neuropati.¹⁰⁸⁻¹¹⁷

Olahraga kaki relatif mudah untuk dilakukan secara mandiri, tidak mahal, dan tidak memerlukan supervisi yang intensif. Namun karena pasien berisiko kemungkinan masih belum mengetahui jenis latihan yang sesuai, kami tetap menganjurkan pasien yang berisiko untuk menjalani penilaian kaki terlebih dahulu, agar dapat diberikan rekomendasi program olahraga yang sesuai oleh tenaga kesehatan profesional. Dianjurkan untuk secara rutin mengevaluasi dan memodifikasi program olahraga tersebut. Pasien dengan tanda pra-ulserasi atau ulkus aktif tidak boleh melakukan olahraga kaki yang semakin menambah beban mekanik pada kaki.



Rekomendasi untuk melakukan olahraga kaki bagi pasien dengan risiko ulkus kaki rendah atau sedang (risiko IWGDF 1 atau 2) didasarkan oleh telaah kualitas sedang. Manfaat olahraga kaki tentu lebih besar daripada bahayanya, ditambah juga dengan manfaat olahraga secara umum dan perbaikan defisit musculoskeletal yang terjadi pada pasien diabetes. Alat yang diperlukan juga sederhana, misalnya dengan karet elastis atau bola olahraga. Tenaga kesehatan direkomendasikan untuk terus memotivasi pasien menyelesaikan program olahraga yang diberikan, karena kepatuhan pasien mungkin dapat menurun seiring dengan waktu. Kami menganjurkan pasien berisiko untuk menjalani penilaian kaki dan mendapatkan rekomendasi olahraga yang sesuai oleh tenaga kesehatan profesional sebelum berolahraga. Pasien dengan tanda pra-ulserasi atau ulkus aktif harus menghindari olahraga kaki atau *weight-bearing*. Kami merekomendasikan evaluasi kegiatan olahraga secara rutin, serta hasil kemajuan dan modifikasi program jika diperlukan.

PICO: Pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki, dapatkah kita meningkatkan tingkat aktivitas *weight-bearing* harian dengan aman tanpa meningkatkan risiko ulkus kaki diabetes yang pertama kali atau berulang?



Rekomendasi 15: Lakukan edukasi pada penyandang diabetes dengan risiko ulkus rendah atau sedang (risiko IWGDF 1 atau 2) mengenai keamanan peningkatan aktivitas *weight-bearing* harian saat berjalan kaki (mis. 1000 langkah ekstra/hari). Anjurkan pasien untuk mengenakan kaos kaki yang tepat (yang terbuat dari bahan katun) ketika melakukan aktifitas *weight-bearing* (aktivitas yang menimbulkan peningkatan pada tekanan telapak kaki akibat berat badan sendiri), serta memantau kulit secara rutin untuk melihat adanya tanda pra-ulserasi atau kerusakan kulit. (Lemah; Rendah).

Alasan: Olahraga secara umum memberikan manfaat bagi pasien diabetes, termasuk perbaikan defisit muskuloskeletal.¹¹⁸ Namun, apabila olahraga yang dilakukan merupakan kegiatan *weight-bearing*, maka tekanan plantar kaki justru akan meningkat, sehingga malah menambah risiko ulserasi kaki.¹¹⁹ Berdasarkan 2 RCT^{120,121} yang melibatkan pasien dengan risiko ulkus kaki, program latihan *weight-bearing* tidak meningkatkan angka kejadian ulkus. Oleh sebab itu, sedikit aktivitas *weight-bearing* bagi pasien dengan risiko ulkus kaki rendah atau sedang (IWGDF 1 atau 2) kemungkinan besar aman. Aktivitas *weight-bearing* yang kami anjurkan adalah penambahan 1000 langkah/hari, berdasarkan 2 studi di atas,^{120,121} serta RCT yang menunjukkan bahwa aktivitas tersebut dapat memperbaiki kontrol glikemik pasien diabetes.¹²² Pasien dianjurkan untuk meningkatkan jumlah langkah harian maksimum 10% per minggu, sampai mencapai peningkatan total 1000 langkah/hari dibandingkan dengan jumlah langkah awal. Pada pasien dengan risiko ulserasi kaki tinggi (IWGDF 3), tidak didapatkan bukti yang cukup untuk memberikan rekomendasi mengenai peningkatan aktivitas yang aman, dikarenakan pada RCT yang disebutkan di atas, pasien yang mengalami ulkus merupakan pasien berisiko tinggi.^{120,121}



Kualitas bukti untuk mendukung rekomendasi ini rendah, karena hanya didasari oleh 2 RCT yang tidak mendukung adanya perbedaan kesembuhan ulkus.^{120,121} Kurangnya bukti merupakan masalah (dan penting untuk penelitian berikutnya). Namun, secara keseluruhan, manfaat dari aktivitas *weight-bearing* bagi kesehatan umum dan kaki lebih besar daripada bahayanya—selama pasien selalu dianjurkan untuk berhati-hati dengan risiko jatuh. Untuk mencegah efek samping, anjurkan pasien untuk selalu mengenakan alas kaki yang sesuai ketika melakukan latihan *weight-bearing* (lihat rekomendasi 8-11) dan memantau tanda pra-ulserasi atau kerusakan pada kulit (lihat rekomendasi 4-6). Meningkatkan tingkat aktivitas *weight-bearing* harian sesuai rekomendasi dapat dilakukan dan diterima oleh pasien. Namun, angka *drop-out* yang tinggi dalam beberapa penelitian dan kurangnya kekuatan statistik menunjukkan bahwa hal ini tidak selalu berlaku untuk semua pasien. Program olahraga adalah intervensi yang memang relatif murah. Namun, rekomendasi ini dikategorikan lemah karena rendahnya kualitas bukti untuk pencegahan ulkus.

6. PERAWATAN KAKI TERINTEGRASI

PICO: Pada penyandang diabetes dengan risiko ulserasi kaki, apakah memberikan perawatan kaki terintegrasi lebih efektif untuk mencegah kejadian ulkus kaki diabetes, baik yang pertama kali maupun berulang, dibandingkan dengan tidak diberikannya perawatan kaki terintegrasi?



Rekomendasi 16: Berikan perawatan kaki terintegrasi pada penyandang diabetes dengan risiko ulkus kaki tinggi (risiko IWGDF 3) untuk mencegah rekurensi ulkus kaki. Perawatan kaki terintegrasi ini termasuk perawatan kaki oleh tenaga profesional (ahli di bidang perawatan kaki, dokter atau perawat yang sudah dilatih secara khusus), alas kaki yang adekuat, dan edukasi terstruktur mengenai perawatan mandiri. Lakukan perawatan kaki secara teratur dan evaluasi minimal 1 – 3 bulan atau sesuai kebutuhan. (Kuat; Rendah).

Alasan: Kami mendefinisikan perawatan kaki terintegrasi sebagai intervensi yang setidaknya menggabungkan perawatan kaki rutin dengan pemeriksaan oleh tenaga profesional, edukasi terstruktur, dan penggunaan alas kaki yang adekuat. Pada 1 RCT, 1 studi kohort, dan 4 studi *non-controlled* dilaporkan adanya penurunan persentase ulkus rekuren yang signifikan pada pasien yang mendapatkan perawatan kaki terintegrasi dibandingkan mereka yang tidak mendapatkan perawatan tersebut,¹²³⁻¹²⁵ atau pada pasien yang patuh pada program tersebut dibandingkan yang tidak patuh.¹²⁶⁻¹²⁸ Studi-studi tersebut tidak melaporkan adanya komplikasi yang disebabkan atau berhubungan dengan program perawatan kaki terintegrasi.

Perawatan kaki yang dilakukan oleh tenaga kesehatan profesional termasuk: tatalaksana faktor risiko dan tanda pra-ulserasi (rekomendasi 10); edukasi terstruktur mengenai perawatan kaki mandiri (rekomendasi 3-5); dan, memberikan alas kaki yang adekuat (rekomendasi 7-9). Kaki pasien harus diperiksa secara rutin (lihat rekomendasi 1 dan 2). Perawatan kaki terintegrasi juga termasuk tatalaksana kaki mandiri (rekomendasi 6), intervensi bedah (rekomendasi 11-13), serta olahraga kaki dan aktivitas *weight-bearing* (rekomendasi 14 dan 15).



Meskipun semua program perawatan kaki terintegrasi telah diteliti pada studi terkontrol dan tidak terkontrol yang disebutkan di atas, tidak ada studi yang mencakup semua komponen perawatan kaki terintegrasi. Efektivitas program perawatan kaki terintegrasi yang menggabungkan semua rekomendasi dari pedoman ini diharapkan dapat jauh lebih tinggi daripada penelitian yang sudah diteliti hingga saat ini. Terdapat 2 studi yang meneliti besaran manfaat perawatan kaki terintegrasi.^{4,46} Berdasarkan 2 studi tersebut, kami merekomendasikan perawatan kaki terintegrasi minimal terdiri dari perawatan kaki oleh tenaga profesional, edukasi terstruktur, dan penggunaan alas kaki yang adekuat, disertai dengan pemeriksaan kaki rutin.^{4,46} Namun skala manfaat terbesar untuk pencegahan ulkus bisa didapat dari tatalaksana kaki mandiri dan intervensi bedah; sehingga pendekatan terintegrasi yang lengkap juga harus mencakup 2 hal ini. Meski demikian, baik pada program minimal maupun program lengkap, kepatuhan pasien terhadap anjuran tenaga kesehatan tetap menjadi faktor efektivitas yang utama;^{4,46} sehingga komunikasi dengan pasien harus sangat diperhatikan. Secara keseluruhan, perawatan kaki terintegrasi yang canggih dapat mencegah hingga 75% dari semua ulkus kaki diabetes.⁴⁶

Kami tidak menemukan informasi mengenai rasio biaya dan efektivitas perawatan kaki terintegrasi. Namun, sebuah publikasi dari Amerika menunjukkan adanya peningkatan angka rawat inap pada ulkus kaki diabetes setelah Medicare membatalkan cakupan keuangan di satu negara bagian di Amerika untuk tatalaksana pencegahan yang diberikan oleh podiatris.¹²⁹ Dua penelitian lebih lanjut menunjukkan berkurangnya angka amputasi setelah dilakukannya perawatan kaki terintegrasi untuk pencegahan dan tatalaksana ulkus.^{130,131}



Perawatan kaki terintegrasi harus diberikan oleh tenaga kesehatan profesional. Penyandang diabetes dengan risiko ulkus kaki yang dirawat oleh tenaga profesional tanpa keahlian khusus mengenai penyakit kaki diabetes harus dirujuk ke pusat pelayanan perawatan kaki terintegrasi. Pemberian edukasi bagi tenaga kesehatan profesional untuk meningkatkan total jumlah pemeriksaan kaki dalam 1 tahun dan meningkatkan ilmu bagi tenaga kesehatan yang tidak rutin terlibat dalam perawatan kaki diabetes mungkin penting untuk dilakukan, namun efektivitas pemberian edukasi tersebut masih belum jelas.^{132,146} Tim yang bekerja di pusat perawatan kaki terintegrasi dapat memberikan edukasi kepada tenaga kesehatan di pusat layanan kesehatan primer atau sekunder. Namun, harus disadari bahwa manfaat edukasi tersebut sehubungan dengan peningkatan pengetahuan dan dilakukannya pemeriksaan kaki tahunan masih terbatas dan mungkin harus sering dilakukan berulang.

Manfaat dari perawatan kaki yang terintegrasi oleh tenaga profesional lebih besar daripada bahayanya. Menurut kami, pasien akan cenderung memilih berobat di 1 pusat perawatan kaki terintegrasi, dibandingkan menjalani perawatan secara terpisah oleh tenaga kesehatan yang berbeda-beda, atau tidak sama sekali. Kami mempertimbangkan besaran manfaat yang cukup besar dari perawatan kaki terintegrasi yang menggabungkan berbagai intervensi kaki. Meskipun bukti yang didapatkan lemah, rekomendasi yang kami berikan tinggi karena manfaat-manfaat yang sudah dijelaskan di atas.



PERTIMBANGAN

- I. Rekomendasi dalam pedoman ini ditujukan bagi para tenaga kesehatan yang merawat pasien dengan penyakit kaki diabetes. Akan tetapi, perlu disadari bahwa para tenaga profesional ini juga bekerja dalam suatu sistem atau organisasi kesehatan, yang mana juga sangat mungkin memberikan efek terhadap luaran perawatan. Meskipun belum ada bukti langsung yang mendukung teori ini, sudah terdapat bukti tidak langsung yang menunjukkan adanya penurunan angka amputasi ekstremitas bawah dengan peningkatan jumlah podiatris dan tim multidisiplin di Belanda¹⁴⁷. Studi lain menunjukkan bahwa penghentian perawatan podiatri dari Medicare di AS¹²⁹ mengakibatkan peningkatan jumlah rawat inap untuk penyakit kaki diabetes. Kedua penelitian tersebut menunjukkan pentingnya peran organisasi kesehatan dalam perawatan kaki diabetes, termasuk pencegahan ulkus. Sistem kesehatan disini mencakup beberapa tingkat perawatan kaki seperti yang dijelaskan dalam pedoman praktis kami²⁰, yaitu bahwa pasien dapat dirujuk dari perawatan primer ke perawatan sekunder tanpa penundaan, dan bahwa intervensi pencegahan berbasis bukti juga dapat ditanggung oleh sistem kesehatan tersebut. Juga, semua tenaga kesehatan harus dilatih melakukan triase pasien untuk memastikan bahwa setiap pasien akan ditangani oleh dokter yang tepat. Investasi dalam aspek-aspek sistem kesehatan ini penting untuk dilakukan agar kita bisa menyediakan perawatan kaki pencegahan yang memadai untuk pasien berisiko. Pedoman ini tidak ditujukan secara spesifik untuk pemerintah atau lembaga lain yang berinvestasi dalam organisasi kesehatan, tetapi kami mendesak politisi dan manajer yang bertanggung jawab untuk berinvestasi dalam sistem kesehatan yang memfasilitasi karakteristik ini.



2. Semua rekomendasi dalam pedoman ini ditujukan pada tiga strata dalam sistem stratifikasi risiko IWGDF (Tabel 1). Beberapa spesifikasi saat merekomendasikan intervensi ortotik atau bedah bergantung pada lokasi ulkus sebelumnya (mis. plantar vs non-plantar; jari kaki vs kaki depan) atau adanya kelainan bentuk kaki. Akan tetapi, terdapat juga banyak perbedaan antar pasien dalam 1 strata yang sama dan hal ini tentu dapat menghalangi pemberian terapi yang tepat. Belum ada penelitian yang meneliti peran terapi personal dan pengaruhnya dalam pencegahan ulkus kaki diabetes, sehingga rekomendasi khusus yang personal belum dapat dibuat. Akan tetapi, hal ini tentu dapat berubah dalam waktu dekat, karena dunia medis saat ini semakin bergerak ke arah terapi personal.
3. Faktor penting yang harus dipertimbangkan pada sebagian besar rekomendasi yang dibuat adalah kepatuhan pasien. Seperti yang tercatat dalam pedoman kami sebelumnya¹³, kepatuhan terhadap intervensi terbukti memiliki peran yang sangat penting dalam mencegah kejadian ulkus kaki, dan secara konsisten dilaporkan bahwa pasien yang tidak patuh akan lebih sering mengalami ulkus⁴⁶. Beberapa studi pilot mencoba meneliti berbagai metode yang bisa meningkatkan kepatuhan pasien¹⁴⁸, tetapi masih dibutuhkan studi lain yang terfokus pada pengembangan, evaluasi, dan implementasi metode yang dapat meningkatkan kepatuhan terhadap perawatan pencegahan kaki diabetes.
4. Dua tindakan pencegahan paling umum dilakukan dalam praktik klinis sehari-hari adalah *screening* kaki (rekomendasi 1 dan 2), dan edukasi (terstruktur) (rekomendasi 5). Meskipun sudah diterapkan secara luas pada praktik klinis, bukti yang mendasari rekomendasi ini lemah.



Frekuensi *screening* kaki yang dianjurkan hanya berdasarkan pendapat ahli, sedangkan edukasi terstruktur belum dipelajari secara mendalam. Kurangnya efek yang ditampilkan tidak menyiratkan bahwa intervensi ini tidak berhasil, tetapi bahwa penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memberikan basis bukti yang lebih kuat.

5. Aspek biaya dan efektivitas biaya belum banyak diselidiki untuk intervensi-intervensi yang dijelaskan dalam panduan ini, sehingga diperlukan lebih banyak perhatian terhadap aspek biaya tersebut. Beberapa intervensi tergolong relatif murah bila dilakukan di tingkat individu (seperti *screening* kaki), namun dapat menjadi mahal bila dilakukan di tingkat masyarakat, mengingat ada jutaan pasien dengan diabetes. Intervensi lain dapat tergolong mahal bila dilakukan di tingkat individu (seperti pembuatan alas kaki khusus), namun dapat menekan risiko kekambuhan ulkus sedemikian rupa sehingga justru menghemat biaya di tingkat masyarakat. Diperlukan lebih banyak penelitian di bidang ini.

POTENSI PENELITIAN MENDATANG

Berdasarkan kesenjangan bukti sebagaimana yang diidentifikasi dalam tinjauan sistematis kami¹⁴, serta rekomendasi dan pertimbangan yang dibuat dalam pedoman ini, kami mempertimbangkan topik-topik berikut sebagai topik yang paling penting untuk penelitian masa depan:

- Pendekatan perawatan kaki yang mengintegrasikan intervensi canggih seperti yang direkomendasikan dalam pedoman ini belum diteliti efikasinya untuk mencegah kejadian ulkus kaki, meskipun besaran efek dari berbagai intervensi menunjukkan bahwa hingga 75% ulkus kaki dapat dicegah. Hal ini perlu diselidiki lebih lanjut dalam uji coba terkontrol acak dengan metodologi yang baik.



- Rekomendasi pengobatan saat ini didasarkan pada sistem layanan kesehatan bertingkat. Penelitian di masa depan diperlukan untuk mengeksplorasi potensi pendekatan pencegahan yang lebih personal pada ulkus kaki diabetes, sehingga pasien bisa mendapatkan terapi yang tepat di waktu yang tepat.
- Organisasi kesehatan dan sistem kesehatan mungkin memainkan peran penting dalam pencegahan ulkus, namun hal ini belum diselidiki.
- Edukasi terstruktur, oleh banyak orang, dianggap sebagai aspek kunci dari program pencegahan ulkus kaki, tetapi masih belum diketahui apa efek pastinya dan pendekatan edukasi mana yang paling efektif. Penelitian di masa mendatang harus menilai efektivitas berbagai model intervensi edukasi, serta frekuensi edukasi yang diberikan. Hal ini termasuk juga, namun tidak terbatas, intervensi perilaku motivasi, aplikasi *e-health*, dan kelompok *support system* daring baik dengan teman sebaya atau tenaga kesehatan.
- Kepatuhan terhadap pengobatan sangat penting untuk mencapai hasil terbaik dalam pencegahan ulkus, tetapi tidak diketahui bagaimana kepatuhan pasien dapat ditingkatkan. Diperlukan penelitian tentang intervensi yang berpotensi untuk meningkatkan kepatuhan pasien. Intervensi ini dapat mencakup, antara lain, teknologi asistensi, intervensi edukasi, atau solusi teknis sepatu khusus.
- Aspek biaya dan efektivitas biaya dari intervensi yang bertujuan untuk mencegah ulkus kaki perlu diteliti lebih lanjut.
- Neuropati perifer merupakan faktor risiko terpenting terjadinya ulkus kaki pada penderita diabetes, tetapi hanya ada sedikit penelitian tentang pencegahan atau pengobatan neuropati. Diperlukan penelitian dengan fokus lebih kuat di bidang ini.



- Terdapat kurangnya data yang kuat tentang siapa, bagaimana, dan kapan harus dilakukan *screening* risiko ulserasi kaki. Data berkualitas tinggi mengenai manfaat intervensi untuk mencegah kejadian pertama ulkus kaki masih langka. Karena angka kejadian ulkus kaki relatif rendah di tingkat populasi tanpa riwayat ulkus sebelumnya, penelitian mendatang perlu menargetkan pasien dalam jumlah besar dan perlu menjelaskan apakah manfaat yang bisa didapat lebih besar daripada risiko bahaya dan biayanya. Sangat dibutuhkan studi-studi untuk lebih menjelaskan kategori pasien yang akan mendapat manfaat dari intervensi pencegahan yang akan dilakukan dan jenis intervensi spesifik apa yang harus diberikan.
- Sementara ada beberapa bukti yang mendukung intervensi bedah untuk mencegah kekambuhan ulkus pada pasien tertentu, intervensi ini bukan tanpa risiko. Peranan prosedur bedah dibandingkan pendekatan konservatif dalam pencegahan ulserasi masih belum jelas, dan masih membutuhkan studi terkontrol yang dirancang dengan tepat.

KATA PENUTUP

Beban pasien dan beban ekonomi secara global dari penyakit kaki diabetes dapat ditekan secara signifikan bila intervensi pencegahan berbasis bukti diimplementasikan dalam perawatan kaki penderita diabetes yang berisiko mengalami ulkus kaki. Mengurangi risiko ulserasi juga berarti mengurangi risiko infeksi, rawat inap, dan risiko amputasi ekstremitas bawah pada pasien. Meskipun kurang mendapat perhatian dari dokter dan peneliti, pencegahan ulkus kaki adalah cara terbaik untuk mencegah morbiditas dan mortalitas berat pada penderita diabetes. Kami berpikir bahwa mengikuti rekomendasi intervensi pencegahan dalam pedoman ini akan membantu para profesional dan tim perawatan untuk memberikan



perawatan yang lebih baik bagi pasien diabetes yang berisiko ulserasi.

Kami mendorong kolega kami, baik yang bekerja di pusat layanan primer maupun di klinik kaki diabetes, untuk mempertimbangkan pengembangan sistem surveilans (seperti pembuatan registri atau alur penanganan) untuk memonitor dan berupaya meningkatkan luaran pasien dengan risiko ulserasi kaki. Kami juga mendorong rekan penelitian kami untuk mempertimbangkan kontroversi dan pertimbangan utama kami dan melakukan studi dengan metodologi baik¹⁷ di berbagai bidang pencegahan yang masih memiliki celah dengan bukti yang ada saat ini, sehingga bermanfaat untuk lebih memberi informasi di bidang kaki diabetes mengenai intervensi yang efektif untuk mencegah ulkus kaki pada orang dengan diabetes.



GLOSARIUM

- **Kalus berlebih:** Kalus yang perlu dilakukan debridemen untuk mengurangi risiko ulserasi, atas dasar penilaian tenaga kesehatan yang terlatih.
- **Kepatuhan:** Sejauh mana perilaku seseorang sesuai dengan rekomendasi terapi yang diberikan oleh tenaga kesehatan dan telah disepakati, dinyatakan secara kuantitatif; mis. proporsi waktu, langkah yang digunakan pada intervensi (atau pembandingan) yang ditentukan.¹⁵¹
- **Tenaga kesehatan yang terlatih:** Seseorang yang menurut standar nasional atau regional memiliki ilmu, keahlian, dan ketrampilan untuk melakukan skrining, pemeriksaan, atau pengobatan pada pasien diabetes dengan risiko ulserasi kaki.
- **Insole yang dibuat khusus:** Insole yang dibuat secara khusus dan sesuai untuk kaki orang tersebut (*custom*) dengan menggunakan jejak kaki 2D atau 3D, dan sering kali dibuat dalam konstruksi multi-layer, termasuk juga yang dapat menggabungkan fitur lain, seperti pad metatarsal atau bar metatarsal. Insole dirancang menyesuaikan dengan bentuk kaki, memberikan bantalan dan redistribusi tekanan plantar. Istilah insole juga dikenal sebagai "*insert*" atau "*liner*".
- **Alas kaki yang dibuat khusus (tingkat medis):** Alas kaki yang dibuat secara khusus untuk orang tertentu, apabila orang tersebut tidak dapat menggunakan alas kaki pra-fabrikasi yang sudah jadi (tingkat medis) dengan aman. Alas kaki ini dibuat untuk mengakomodasi deformitas dan mengurangi tekanan pada area berisiko seperti pada permukaan plantar dan dorsal kaki. Dalam pembuatan alas kaki ini perlu dilakukan penilaian mendalam, beberapa kali pengukuran, pencetakan kaki, dan model positif kaki dan pergelangan kaki seseorang. Alas kaki ini termasuk insole yang dibuat khusus. Juga dikenal sebagai "*bespoke footwear*" atau "alas kaki ortopedi".



- **Alas kaki dengan kedalaman ekstra:** Alas kaki yang dibuat dengan kedalaman dan volume tambahan untuk mengakomodasi deformitas seperti *claw/hammer toes* dan/atau untuk memberi ruang bagi insole yang tebal. Biasanya ditambahkan kedalaman minimal 5 milimeter (~3/16") dibandingkan dengan alas kaki *off-the-shelf*. Kadang-kadang kedalaman yang lebih besar juga disediakan, yang disebut sebagai kedalaman dobel atau kedalaman super ekstra.
- **Deformitas kaki:** Lihat definisi dan dokumen kriteria IWGDF.¹⁵⁰
- **Olahraga kaki:** Olahraga fisik apa pun yang secara khusus menargetkan kaki atau ekstremitas bawah dengan tujuan mengubah fungsi kaki. Olahraga ini termasuk peregangan dan penguatan otot-otot kaki dan pergelangan kaki, serta olahraga fungsional seperti keseimbangan dan latihan gait. Olahraga ini diberikan dan/atau disupervisi oleh terapis fisik atau sesama tenaga kesehatan yang terlatih.
- **Perawatan kaki mandiri:** Perawatan kaki yang dapat dilakukan oleh pasien di rumah: melakukan inspeksi kaki, mencuci kaki, mengeringkan bagian di antara jari-jari kaki dengan hati-hati, penggungtingan kuku, penggunaan emolien untuk melumasi kulit, tidak menggunakan agen kimia atau plaster untuk membuang kalus, inspeksi alas kaki, menghindari berjalan tanpa alas kaki atau hanya menggunakan kaos kaki atau sandal bersol tipis, menghindari penggunaan kaos kaki ketat, menghindari paparan dingin dan panas yang berlebihan.
- **Tatalaksana kaki mandiri:** Intervensi bantuan *advance* yang dapat digunakan oleh pasien di rumah: pemantauan rumahan, intervensi gaya hidup, telemedicine, aplikasi teknologi, program *peer support*.
- **Alas kaki:** Semua perlengkapan sepatu dan termasuk insole.
- **Modifikasi alas kaki:** Memodifikasi alas kaki yang sudah ada dengan efek terapi yang diinginkan, mis. mengurangi tekanan.



- **Hosiery:** Stoking atau kaus kaki apapun. Lihat lebih lanjut pada bagian Stoking atau Kaos kaki.
- **Ortosis semi-kaku di dalam sepatu:** Istilah yang digunakan untuk alat yang diletakkan di dalam sepatu untuk menurunkan tekanan pada kaki atau perubahan pada fungsi kaki. Dapat berupa pra-fabrikasi atau dibuat khusus.
- **Mobilitas sendi terbatas:** Lihat definisi dan dokumen kriteria IWGDF.¹⁵⁰
- **Alas kaki tingkat medis:** Alas kaki yang memenuhi kebutuhan spesifik seseorang. Dapat berupa pra-fabrikasi (lihat "Alas kaki tingkat medis pra-fabrikasi") atau dibuat khusus (lihat "Alas kaki tingkat medis yang dibuat khusus"). Juga dikenal sebagai alas kaki pedortik.
- **Alas kaki off-the-shelf:** Alas kaki yang tersedia, yang belum dimodifikasi atau tidak memiliki fungsi terapi yang diinginkan. Istilah yang lebih dipilih adalah alas kaki pra-fabrikasi.
- **Alas kaki pra-fabrikasi tingkat medis:** Alas kaki pra-fabrikasi yang memenuhi kebutuhan spesifik seseorang, seperti alas kaki yang memberikan kedalaman ekstra, pengukuran kelebaran multipel dan fitur yang dirancang untuk mengakomodasi berbagai jenis kaki yang lebih luas. Fitur lain dapat termasuk sol yang dimodifikasi, pengencang dan lapisan internal yang halus. Jenis alas kaki ini biasanya tersedia di toko sepatu khusus.
- **Insole pra-fabrikasi:** Insole "off-the-shelf" yang rata atau berkontur, yang dibuat tanpa mengacu pada bentuk kaki pasien.
- **Cetakan sepatu:** Cetakan yang digunakan untuk membuat alas kaki. Bagian atas alas kaki dicetak atau ditarik dari alat cetakan. Bentuk cetakan mendefinisikan bentuk alas kaki, termasuk bentuk sol luar, *pitch* tumit dan pegas kaki. Untuk alas kaki *off-the-shelf* atau pra-



fabrikasi secara umum menggunakan cetakan sepatu dengan ukuran berbeda.

- **Sendal/slipper:** Alas kaki tipe terbuka dan berpotongan rendah yang mudah digunakan pada kaki. Termasuk sandal bersol tipis dan sandal jepit.
- **Kaos kaki:** Pakaian untuk kaki dan kaki bagian bawah, biasanya dirajut dari wol, katun, atau nilon.
- **Stoking:** Pakaian untuk kaki dan kaki bagian bawah yang ketat, biasanya elastis. Termasuk stoking kompresi untuk keperluan medis (biasanya digunakan untuk pasien dengan gangguan *chronic vein insufficiency*)
- **Edukasi terstruktur:** Modalitas edukasi apapun yang diberikan secara terstruktur. Dapat diberikan dalam berbagai macam bentuk, seperti edukasi verbal perorangan, wawancara motivasional, sesi edukasi kelompok, edukasi video, buklet, *software*, kuis, dan edukasi menggunakan gambar melalui gambar animasi atau deskriptif.
- **Alas kaki terapeutik:** Istilah umum untuk alas kaki yang dirancang untuk memiliki beberapa efek terapeutik yang tidak disediakan atau terdapat pada sepatu konvensional. Contoh dari alas kaki terapeutik adalah sepatu atau alas kaki yang dibuat khusus, insole yang dibuat khusus, sepatu dengan kedalaman ekstra, dan alas kaki tingkat medis yang dibuat khusus atau pre-fabrikasi.
- **Ortosis jari kaki:** Ortosis dalam sepatu untuk mencapai perubahan fungsi jari kaki.
- **Aktifitas *weight-bearing*:** Aktivitas dimana kaki seseorang menopang berat badan orang tersebut, dan diekspresikan secara kuantitatif. Termasuk berjalan dan berdiri.



ACKNOWLEDGEMENTS

Matilde Monteiro-Soares' work was financed by Project "NORTE-01-0145-FEDER-000016" (NanoSTIMA) that was financed by the North Portugal Regional Operational Programme (NORTE 2020), under the PORTUGAL 2020 Partnership Agreement, and through the European Regional Development Fund (ERDF).

We would like to thank the following external experts for their review of our PICO and guideline for clinical relevance: Lee Brentnall (Australia), Snjezana Bursac (Bosnia), Dra Nalini Campillo (Dominican Republic), Heidi Corcoran (Hongkong), Jill Cundell (United Kingdom), Mieke Fransen (Belgium), Alfred Gatt (Malta), Hanan Gawish (Egypt), Yamile Jubiz (Colombia), Hermelinda Pedrosa (Brazil), Sharad Pendsey (India), Ingrid Ruys (the Netherlands), Zhangrong Xu (China).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENTS

Production of the 2019 IWGDF Guidelines was supported by unrestricted grants from: Molnlycke Healthcare, Acelyt, ConvaTec, Urgo Medical, Edixomed, Klaveness, Reaplix, Podartis, Aurealis, SoftOx, Woundcare Circle, and Essity. These sponsors did not have any communication related to the systematic reviews of the literature or related to the guidelines with working group members during the writing of the guidelines, and have not seen any guideline or guideline-related document before publication.

All individual conflict of interest statement of authors of this guideline can be found at: <https://iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies/>



REFERENCES

1. Lazzarini PA, Pacella RE, Armstrong DG, van Netten JJ. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabet Med* 2018 May 23.
2. Jupiter DC, Thorud JC, Buckley CJ, Shibuya N. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: From ulceration to death, a systematic review. *Int Wound J* 2016 Oct;13(5):892-903.
3. Kerr M, Rayman G, Jeffcoate WJ. Cost of diabetic foot disease to the National Health Service in England. *Diabet Med* 2014 Dec;31(12):1498-1504.
4. Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N.Engl.J.Med.* 2017;376:2367-2375.
5. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2012 Oct;28(7):574-600.
6. Crawford F, Cezard G, Chappell FM, Murray GD, Price JF, Sheikh A, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: the international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). *Health Technol Assess* 2015 Jul;19(57):1-210.
7. Van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016 Jan;32 Suppl 1:84-98.
8. Bus SA, Armstrong DG, Gooday C, Jarl G, Caravaggi CF, Viswanathan V, et al. IWGDF Guideline on offloading foot ulcers in persons with diabetes *Diabetes Metab Res Rev* 2019;in press.
9. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al. IWGDF Guideline on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with a foot ulcer and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;in press.
10. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggel M, Embil J, et al. IWGDF Guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;in press.
11. Rayman G, Vas PR, Dhataria K, Driver VR, Hartemann A, Londahl M, et al. IWGDF Guideline on interventions to enhance healing of foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;in press.
12. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate WJ, Mills JL, Morbach S, et al. IWGDF guideline on the classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;in press.
13. Bus SA, van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016 Jan;32 Suppl 1:16-24.



14. Van Netten JJ, Raspovic A, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Sacco ICN, et al. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review (update). *Diabetes Metab Res Rev* 2019;in press.
15. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016 Jun 30;353:i2089.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 Apr 26;336(7650):924-926.
17. Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC, et al. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 Sep;4(9):781-788.
18. Van Netten JJ, Sacco ICN, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, et al. Prevention of modifiable risk factors for foot ulceration in people with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;in press.
19. Bus SA, Van Netten JJ, Apelqvist J, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, Schaper NC, et al. Development and methodology of the 2019 IWGDF Guidelines. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;in press.
20. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA. IWGDF Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;in press.
21. Rayman G, Vas PR, Baker N, Taylor CG, Jr, Gooday C, Alder AI, et al. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to identify inpatients with diabetes at risk of foot ulceration. *Diabetes Care* 2011 Jul;34(7):1517-1518.
22. Sharma S, Kerry C, Atkins H, Rayman G. The Ipswich Touch Test: a simple and novel method to screen patients with diabetes at home for increased risk of foot ulceration. *Diabet Med* 2014 Sep;31(9):1100-1103.
23. Waaijman R, de Haart M, Arts ML, Wever D, Verlouw AJ, Nollet F, et al. Risk factors for plantar foot ulcer recurrence in neuropathic diabetic patients. *Diabetes Care* 2014 Jun;37(6):1697-1705.
24. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. The influence of external precipitating factors and peripheral neuropathy on the development and outcome of diabetic foot ulcers. *J Diabet Complications* 1990 Jan-Mar;4(1):21-25.
25. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999 Jan;22(1):157-162.
26. Coffey L, Mahon C, Gallagher P. Perceptions and experiences of diabetic foot ulceration and foot care in people with diabetes: A qualitative meta-synthesis. *Int Wound J* 2019 Feb;16(1):183-210.



27. Lavery LA, Hunt NA, Ndip A, Lavery DC, Van Houtum W, Boulton AJ. Impact of chronic kidney disease on survival after amputation in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2010 Nov;33(11):2365-2369.
28. Otte J, van Netten JJ, Woittiez AJ. The association of chronic kidney disease and dialysis treatment with foot ulceration and major amputation. *J Vasc Surg* 2015 Aug;62(2):406-411.
29. Game FL, Chipchase SY, Hubbard R, Burden RP, Jeffcoate WJ. Temporal association between the incidence of foot ulceration and the start of dialysis in diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2006 Nov;21(11):3207-3210.
30. Fernando ME, Crowther RG, Pappas E, Lazzarini PA, Cunningham M, Sangla KS, et al. Plantar pressure in diabetic peripheral neuropathy patients with active foot ulceration, previous ulceration and no history of ulceration: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014 Jun 10;9(6):e99050.
31. Fernando M, Crowther R, Lazzarini P, Sangla K, Cunningham M, Buttner P, et al. Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2013 Oct;28(8):831-845.
32. Barwick AL, van Netten JJ, Reed LF, Lazzarini PA. Independent factors associated with wearing different types of outdoor footwear in a representative inpatient population: a cross-sectional study. *J Foot Ankle Res* 2018 May 29;11:19-018-0260-7. eCollection 2018.
33. Waaijman R, Keukenkamp R, de Haart M, Polomski WP, Nollet F, Bus SA. Adherence to wearing prescription custom-made footwear in patients with diabetes at high risk for plantar foot ulceration. *Diabetes Care* 2013 Jan 15;Jun;36(6):1613-1618.
34. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K, International Working Group on the Diabetic Foot. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab Res Rev* 2016 Jan;32 Suppl 1:7-15.
35. Price PE. Education, psychology and 'compliance'. *Diabetes Metab Res Rev* 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S101-5.
36. Price P. How can we improve adherence? *Diabetes Metab Res Rev* 2016 Jan;32 Suppl 1:201-205.
37. Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Dec 16;12:CD001488.
38. Adiewere P, Gillis RB, Imran Jiwani S, Meal A, Shaw I, Adams GG. A systematic review and meta-analysis of patient education in preventing and reducing the incidence or recurrence of adult diabetes foot ulcers (DFU). *Heliyon* 2018 May 2;4(5):e00614.
39. Calle-Pascual AL, Duran A, Benedi A, Calvo MI, Charro A, Diaz JA, et al. Reduction in foot ulcer incidence: relation to compliance with a prophylactic foot care program. *Diabetes Care* 2001 Feb;24(2):405-407.



40. Viswanathan V, Madhavan S, Rajasekar S, Chamukuttan S, Ambady R. Amputation prevention initiative in South India: positive impact of foot care education. *Diabetes Care* 2005 May;28(5):1019-1021.
41. Wukich DK, Raspovic KM, Suder NC. Patients With Diabetic Foot Disease Fear Major Lower-Extremity Amputation More Than Death. *Foot Ankle Spec* 2018 Feb;11(1):17-21.
42. Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Armstrong DG, et al. Home monitoring of foot skin temperatures to prevent ulceration. *Diabetes Care* 2004 Nov;27(11):2642-2647.
43. Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Athanasiou KA, et al. Preventing diabetic foot ulcer recurrence in high-risk patients: use of temperature monitoring as a self-assessment tool. *Diabetes Care* 2007 Jan;30(1):14-20.
44. Armstrong DG, Holtz-Neiderer K, Wendel C, Mohler MJ, Kimbriel HR, Lavery LA. Skin temperature monitoring reduces the risk for diabetic foot ulceration in high-risk patients. *Am J Med* 2007 Dec;120(12):1042-1046.
45. Skafjeld A, Iversen MM, Holme I, Ribu L, Hvaal K, Kilhovd BK. A pilot study testing the feasibility of skin temperature monitoring to reduce recurrent foot ulcers in patients with diabetes--a randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord* 2015 Oct 9;15:55-015-0054-x.
46. Bus SA, van Netten JJ. A shift in priority in diabetic foot care and research: 75% of foot ulcers are preventable. *Diabetes Metab Res Rev* 2016 Jan;32 Suppl 1:195-200.
47. Wijlens AM, Holloway S, Bus SA, van Netten JJ. An explorative study on the validity of various definitions of a 2.2 degrees C temperature threshold as warning signal for impending diabetic foot ulceration. *Int Wound J* 2017 Dec;14(6):1346-1351.
48. van Netten JJ, Puijs M, van Baal JG, Liu C, van der Heijden F, Bus SA. Diagnostic values for skin temperature assessment to detect diabetes-related foot complications. *Diabetes Technol Ther* 2014 Nov;16(11):714-721.
49. van Netten JJ, Lazzarini PA, Armstrong DG, Bus SA, Fitridge R, Harding K, et al. Diabetic Foot Australia guideline on footwear for people with diabetes. *J Foot Ankle Res* 2018 Jan 15;11:2-017-0244-z. eCollection 2018.
50. Rizzo L, Tedeschi A, Fallani E, Coppelli A, Vallini V, Iacopi E, et al. Custom-made orthosis and shoes in a structured follow-up program reduces the incidence of neuropathic ulcers in high-risk diabetic foot patients. *Int J Low Extrem Wounds* 2012 Mar;11(1):59-64.
51. Lavery LA, LaFontaine J, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides G. Shear-reducing insoles to prevent foot ulceration in high-risk diabetic patients. *Adv Skin Wound Care* 2012 Nov;25(11):519-24; quiz 525-6.
52. Scire V, Leporati E, Teobaldi I, Nobili LA, Rizzo L, Piaggese A. Effectiveness and safety of using Podikon digital silicone padding in the primary prevention of neuropathic lesions in the forefoot of diabetic patients. *J Am Podiatr Med Assoc* 2009 Jan-Feb;99(1):28-34.



53. Arts ML, Waaijman R, de Haart M, Keukenkamp R, Nollet F, Bus SA. Offloading effect of therapeutic footwear in patients with diabetic neuropathy at high risk for plantar foot ulceration. *Diabet Med* 2012 Dec;29:1534-1541.
54. Waaijman R, Arts ML, Haspels R, Busch-Westbroek TE, Nollet F, Bus SA. Pressure-reduction and preservation in custom-made footwear of patients with diabetes and a history of plantar ulceration. *Diabet Med* 2012 Dec;29(12):1542-1549.
55. Fernando ME, Crowther RG, Lazzarini PA, Sangla KS, Wearing S, Buttner P, et al. Plantar pressures are higher in cases with diabetic foot ulcers compared to controls despite a longer stance phase duration. *BMC Endocr Disord* 2016 Sep 15;16(1):51-016-0131-9.
56. Bus SA, Waaijman R, Arts M, de Haart M, Busch-Westbroek T, van Baal J, et al. Effect of custom-made footwear on foot ulcer recurrence in diabetes: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013 Dec;36(12):4109-4116.
57. Ulbrecht JS, Hurley T, Mauger DT, Cavanagh PR. Prevention of recurrent foot ulcers with plantar pressure-based in-shoe orthoses: the CareFUL prevention multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014 Jul;37(7):1982-1989.
58. Arts ML, de Haart M, Waaijman R, Dahmen R, Berendsen H, Nollet F, et al. Data-driven directions for effective footwear provision for the high-risk diabetic foot. *Diabet Med* 2015 Jun;32(6):790-797.
59. Bus SA, Haspels R, Busch-Westbroek TE. Evaluation and optimization of therapeutic footwear for neuropathic diabetic foot patients using in-shoe plantar pressure analysis. *Diabetes Care* 2011 Jul;34(7):1595-1600.
60. Guldmond NA, Leffers P, Schaper NC, Sanders AP, Nieman F, Willems P, et al. The effects of insole configurations on forefoot plantar pressure and walking convenience in diabetic patients with neuropathic feet. *Clin Biomech* 2007 January;22:81-87.
61. Owings TM, Apelqvist J, Stenstrom A, Becker M, Bus SA, Kalpen A, et al. Plantar pressures in diabetic patients with foot ulcers which have remained healed. *Diabet Med* 2009 Nov;26(11):1141-1146.
62. Bus SA, Ulbrecht JS, Cavanagh PR. Pressure relief and load redistribution by custom-made insoles in diabetic patients with neuropathy and foot deformity. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2004 Jul;19(6):629-638.
63. Praet SF, Louwerens JW. The influence of shoe design on plantar pressures in neuropathic feet. *Diabetes Care* 2003 Feb;26(2):441-445.
64. van Schie C, Ulbrecht JS, Becker MB, Cavanagh PR. Design criteria for rigid rocker shoes. *Foot Ankle Int* 2000 Oct;21(10):833-844.
65. Uccioli L, Faglia E, Monticone G, Favales F, Durola L, Aldeghi A, et al. Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1995 10;18(10):1376-1378.
66. Reiber GE, Smith DG, Wallace C, Sullivan K, Hayes S, Vath C, et al. Effect of therapeutic footwear on foot reulceration in patients with diabetes - a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 05/15;287(19):2552-2558.



67. Busch K, Chantelau E. Effectiveness of a new brand of stock 'diabetic' shoes to protect against diabetic foot ulcer relapse. A prospective cohort study. *Diabet Med* 2003 Aug;20(8):665-669.
68. Viswanathan V, Madhavan S, Gnanasundaram S, Gopalakrishna G, Das BN, Rajasekar S, et al. Effectiveness of different types of footwear insoles for the diabetic neuropathic foot: a follow-up study. *Diabetes Care* 2004 Feb;27(2):474-477.
69. Reike H, Bruning A, Rischbieter E, Vogler F, Angelkort B. Recurrence of foot lesions in patients with diabetic foot syndrome: influence of custom-molded orthotic device. *Diabetes Stoffwechsel* 1997(6):107-113.
70. Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F. The role of footwear in the prevention of foot lesions in patients with NIDDM. Conventional wisdom or evidence-based practice? *Diabetes Care* 1997 Feb;20(2):156-162.
71. Young MJ, Cavanagh PR, Thomas G, Johnson MM, Murray H, Boulton AJ. The effect of callus removal on dynamic plantar foot pressures in diabetic patients. *Diabet Med* 1992 Jan-Feb;9(1):55-57.
72. Pitei DL, Foster A, Edmonds M. The effect of regular callus removal on foot pressures. *J Foot Ankle Surg* 1999 Jul-Aug;38(4):251-5; discussion 306.
73. Kearney TP, Hunt NA, Lavery LA. Safety and effectiveness of flexor tenotomies to heal toe ulcers in persons with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010 Sep;89(3):224-226.
74. Laborde JM. Neuropathic toe ulcers treated with toe flexor tenotomies. *Foot Ankle Int* 2007 Nov;28(11):1160-1164.
75. Rasmussen A, Bjerre-Christensen U, Almdal TP, Holstein P. Percutaneous flexor tenotomy for preventing and treating toe ulcers in people with diabetes mellitus. *J Tissue Viability* 2013 Aug;22(3):68-73.
76. Van Netten JJ, Bril A, van Baal JG. The effect of flexor tenotomy on healing and prevention of neuropathic diabetic foot ulcers on the distal end of the toe. *J Foot Ankle Res* 2013 Jan 24;6(1):3-1146-6-3.
77. Schepers T, Berendsen HA, Oei IH, Koning J. Functional outcome and patient satisfaction after flexor tenotomy for plantar ulcers of the toes. *J Foot Ankle Surg* 2010 Mar-Apr;49(2):119-122.
78. Tamir E, McLaren AM, Gadgil A, Daniels TR. Outpatient percutaneous flexor tenotomies for management of diabetic claw toe deformities with ulcers: a preliminary report. *Can J Surg* 2008 Feb;51(1):41-44.
79. Tamir E, Vigler M, Avisar E, Finestone AS. Percutaneous tenotomy for the treatment of diabetic toe ulcers. *Foot Ankle Int* 2014 Jan;35(1):38-43.
80. Mueller MJ, Sinacore DR, Hastings MK, Strube MJ, Johnson JE. Effect of Achilles tendon lengthening on neuropathic plantar ulcers. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003 Aug;85-A(8):1436-1445.
81. Colen LB, Kim CJ, Grant WVP, Yeh JT, Hind B. Achilles tendon lengthening: friend or foe in the diabetic foot? *Plast Reconstr Surg* 2013 Jan;131(1):37e-43e.



82. Cunha M, Faul J, Steinberg J, Attinger C. Forefoot ulcer recurrence following partial first ray amputation: the role of tendo-achilles lengthening. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010 Jan-Feb;100(1):80-82.
83. Holstein P, Lohmann M, Bitsch M, Jorgensen B. Achilles tendon lengthening, the panacea for plantar forefoot ulceration? *Diabetes Metab Res Rev* 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S37-40.
84. Lin SS, Lee TH, Wapner KL. Plantar forefoot ulceration with equinus deformity of the ankle in diabetic patients: the effect of tendo-Achilles lengthening and total contact casting. *Orthopedics* 1996 May;19(5):465-475.
85. Laborde JM. Treatment of diabetic foot ulcers with tendon lengthening. *Am Fam Physician* 2009 Dec 15;80(12):1351; author reply 1351.
86. Laborde JM. Midfoot ulcers treated with gastrocnemius-soleus recession. *Foot Ankle Int* 2009 Sep;30(9):842-846.
87. Piaggese A, Schipani E, Campi F, Romanelli M, Baccetti F, Arvia C, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Diabet Med* 1998 May;15(5):412-417.
88. Armstrong DG, Short B, Espensen EH, Abu-Rumman P, Nixon BP, Boulton AJ. Efficacy of fifth metatarsal head resection for treatment of chronic diabetic foot ulceration. *J Am Podiatr Med Assoc* 2005 Jul-Aug;95:353-356.
89. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Curci V, Somalvico F. Feasibility and effectiveness of internal pedal amputation of phalanx or metatarsal head in diabetic patients with forefoot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 2012 Sep-Oct;51(5):593-598.
90. Giurini JM, Basile P, Chrzan JS, Habershaw GM, Rosenblum BI. Panmetatarsal head resection. A viable alternative to the transmetatarsal amputation. *J Am Podiatr Med Assoc* 1993 Feb;83(2):101-107.
91. Hamilton GA, Ford LA, Perez H, Rush SM. Salvage of the neuropathic foot by using bone resection and tendon balancing: a retrospective review of 10 patients. *J Foot Ankle Surg* 2005 Jan-Feb;44(1):37-43.
92. Petrov O, Pfeifer M, Flood M, Chagares W, Daniele C. Recurrent plantar ulceration following pan metatarsal head resection. *J Foot Ankle Surg* 1996 Nov-Dec;35(6):573-7; discussion 602.
93. Molines-Barroso RJ, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Beneit-Montesinos JV, Alvaro-Afonso FJ. Analysis of transfer lesions in patients who underwent surgery for diabetic foot ulcers located on the plantar aspect of the metatarsal heads. *Diabet Med* 2013 Aug;30(8):973-976.
94. Griffiths GD, Wieman TJ. Metatarsal head resection for diabetic foot ulcers. *Arch Surg* 1990 Jul;125(7):832-835.
95. Vanlerberghe B, Devemy F, Duhamel A, Guerreschi P, Torabi D. Conservative surgical treatment for diabetic foot ulcers under the metatarsal heads. A retrospective case-control study. *Ann Chir Plast Esthet* 2013 Aug 22.



96. Armstrong DG, Lavery LA, Vazquez JR, Short B, Kimbriel HR, Nixon BP, et al. Clinical efficacy of the first metatarsophalangeal joint arthroplasty as a curative procedure for hallux interphalangeal joint wounds in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003 Dec;26(12):3284-3287.
97. Lin SS, Bono CM, Lee TH. Total contact casting and Keller arthroplasty for diabetic great toe ulceration under the interphalangeal joint. *Foot Ankle Int* 2000 Jul;21(7):588-593.
98. Downs DM, Jacobs RL. Treatment of resistant ulcers on the plantar surface of the great toe in diabetics. *J Bone Joint Surg Am* 1982 Jul;64(6):930-933.
99. Fleischli JE, Anderson RB, Davis WH. Dorsiflexion metatarsal osteotomy for treatment of recalcitrant diabetic neuropathic ulcers. *Foot Ankle Int* 1999 Feb;20(2):80-85.
100. Mueller MJ, Sinacore DR, Hastings MK, Lott DJ, Strube MJ, Johnson JE. Impact of achilles tendon lengthening on functional limitations and perceived disability in people with a neuropathic plantar ulcer. *Diabetes Care* 2004 Jul;27(7):1559-1564.
101. Salsich GB, Mueller MJ, Hastings MK, Sinacore DR, Strube MJ, Johnson JE. Effect of Achilles tendon lengthening on ankle muscle performance in people with diabetes mellitus and a neuropathic plantar ulcer. *Phys Ther* 2005 Jan;85(1):34-43.
102. Hastings MK, Mueller MJ, Sinacore DR, Salsich GB, Engsborg JR, Johnson JE. Effects of a tendo-Achilles lengthening procedure on muscle function and gait characteristics in a patient with diabetes mellitus. *J Orthop Sports Phys Ther* 2000 Feb;30(2):85-90.
103. Nickerson DS. Low recurrence rate of diabetic foot ulcer after nerve decompression. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010 Mar-Apr;100(2):111-115.
104. Dellon AL, Muse VL, Nickerson DS, Akre T, Anderson SR, Barrett SL, et al. Prevention of ulceration, amputation, and reduction of hospitalization: outcomes of a prospective multicenter trial of tibial neurolysis in patients with diabetic neuropathy. *J Reconstr Microsurg* 2012 May;28(4):241-246.
105. Nickerson DS, Rader AJ. Low long-term risk of foot ulcer recurrence after nerve decompression in a diabetes neuropathy cohort. *J Am Podiatr Med Assoc* 2013 Sep-Oct;103(5):380-386.
106. Nickerson DS, Rader AJ. Nerve decompression after diabetic foot ulceration may protect against recurrence: a 3-year controlled, prospective analysis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2014 Jan-Feb;104(1):66-70.
107. Aszmann O, Tassler PL, Dellon AL. Changing the natural history of diabetic neuropathy: incidence of ulcer/amputation in the contralateral limb of patients with a unilateral nerve decompression procedure. *Ann Plast Surg* 2004 Dec;53(6):517-522.
108. Sartor CD, Hasue RH, Cacciari LP, Butugan MK, Watari R, Passaro AC, et al. Effects of strengthening, stretching and functional training on foot function in patients with diabetic neuropathy: results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2014 Apr 27;15:137-2474-15-137.
109. Melai T, Schaper NC, Ijzerman TH, de Lange TL, Willems PJ, Lima Passos V, et al. Lower leg muscle strengthening does not redistribute plantar load in diabetic polyneuropathy: a randomised controlled trial. *J Foot Ankle Res* 2013 Oct 18;6(1):41-1146-6-41.




110. Pataky Z, de Leon Rodriguez D, Allet L, Golay A, Assal M, Assal JP, et al. Biofeedback for foot offloading in diabetic patients with peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2010 Jan;27(1):61-64.
111. York RM, Perell-Gerson KL, Barr M, Durham J, Roper JM. Motor learning of a gait pattern to reduce forefoot plantar pressures in individuals with diabetic peripheral neuropathy. *PM R* 2009 May;1(5):434-441.
112. De Leon Rodriguez D, Allet L, Golay A, Philippe J, Assal JP, Hauert CA, et al. Biofeedback can reduce foot pressure to a safe level and without causing new at-risk zones in patients with diabetes and peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2013 Feb;29(2):139-144.
113. Cerrahoglu L, Kosan U, Sirin TC, Ulusoy A. Range of Motion and Plantar Pressure Evaluation for the Effects of Self-Care Foot Exercises on Diabetic Patients with and Without Neuropathy. *J Am Podiatr Med Assoc* 2016 May;106(3):189-200.
114. Goldsmith JR, Lidtke RH, Shott S. The effects of range-of-motion therapy on the plantar pressures of patients with diabetes mellitus. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002 Oct;92(9):483-490.
115. Kanchanasamut W, Pensri P. Effects of weight-bearing exercise on a mini-trampoline on foot mobility, plantar pressure and sensation of diabetic neuropathic feet; a preliminary study. *Diabet Foot Ankle* 2017 Feb 20;8(1):1287239.
116. Iunes DH, Rocha CB, Borges NC, Marcon CO, Pereira VM, Carvalho LC. Self-care associated with home exercises in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2014 Dec 5;9(12):e114151.
117. Fayed EE, Badr NM, Mahmoud S, Hakim SA. Exercise therapy improves plantar pressure distribution in patients with diabetic peripheral neuropathy. *International Journal of Pharm Tech Research* 2016;9(5):151-159.
118. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016 Nov;39(11):2065-2079.
119. Lazzarini PA, Crews RT, Van Netten JJ, Bus SA, Fernando ME, Chadwick PJ, et al. Measuring Plantar Tissue Stress in People With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Critical Concept in Diabetic Foot Management. *J Diab Sci Technol* 2019.
120. Lemaster JW, Mueller MJ, Reiber GE, Mehr DR, Madsen RW, Conn VS. Effect of weight-bearing activity on foot ulcer incidence in people with diabetic peripheral neuropathy: feet first randomized controlled trial. *Phys Ther* 2008 Nov;88(11):1385-1398.
121. Mueller MJ, Tuttle LJ, Lemaster JW, Strube MJ, McGill JB, Hastings MK, et al. Weight-bearing versus nonweight-bearing exercise for persons with diabetes and peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2013 May;94(5):829-838.
122. Kooiman TJM, de Groot M, Hoogenberg K, Krijnen WP, van der Schans CP, Kooy A. Self-tracking of Physical Activity in People With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Comput Inform Nurs* 2018 Jul;36(7):340-349.



123. Plank J, Haas W, Rakovac I, Gorzer E, Sommer R, Siebenhofer A, et al. Evaluation of the impact of chiropodist care in the secondary prevention of foot ulcerations in diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003 Jun;26(6):1691-1695.
124. Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, Vileikyte L, Boulton AJ. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. *Diabetes Care* 1999 Sep;22:1428-1431.
125. Jimenez S, Rubio JA, Alvarez J, Lazaro-Martinez JL. Análisis de las reulceraciones en una unidad multidisciplinar de pie diabético tras la implementación de un programa de cuidado integrado del pie. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* 2018.
126. Hamonet J, Verdie-Kessler C, Daviet JC, Denes E, Nguyen-Hoang C, Salle JY, et al. Evaluation of a multidisciplinary consultation of diabetic foot. [French]. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2010 June;53:306-318.
127. Armstrong DG, Harkless LB. Outcomes of preventative care in a diabetic foot specialty clinic. *J Foot Ankle Surg* 1998;37:460-466.
128. Marcinia M, Chantelau E. Qualified podiatry for rehabilitation of patients with diabetic foot syndrome. A cohort study. *Diabetes und Stoffwechsel* 1998;7:81-85.
129. Skrepnek GH, Mills JL, Armstrong DG. Foot-in-wallet disease: tripped up by "cost-saving" reductions? *Diabetes Care* 2014 Sep;37(9):e196-7.
130. Marn Pernat A, Persic V, Usvyat L, Saunders L, Rogus J, Maddux FW, et al. Implementation of routine foot check in patients with diabetes on hemodialysis: associations with outcomes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016 Mar 3;4(1):e000158.
131. Schmidt BM, Wrobel JS, Munson M, Rothenberg G, Holmes CM. Podiatry impact on high-low amputation ratio characteristics: A 16-year retrospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 2017 Apr;126:272-277.
132. Jones J, Gorman A. Evaluation of the impact of an educational initiative in diabetic foot management. *Br J Community Nurs* 2004 Mar;9(3):S20-6.
133. Donohoe ME, Fletton JA, Hook A, Powell R, Robinson I, Stead JW, et al. Improving foot care for people with diabetes mellitus--a randomized controlled trial of an integrated care approach. *Diabet Med* 2000 Aug;17(8):581-587.
134. Kiefe CI, Allison JJ, Williams OD, Person SD, Weaver MT, Weissman NW. Improving quality improvement using achievable benchmarks for physician feedback: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 Jun 13;285(22):2871-2879.
135. Holmboe ES, Prince L, Green M. Teaching and improving quality of care in a primary care internal medicine residency clinic. *Acad Med* 2005 Jun;80(6):571-577.
136. Vidal-Pardo JI, Perez-Castro TR, Lopez-Alvarez XL, Santiago-Perez MI, Garcia-Soidan FJ, Muniz J. Effect of an educational intervention in primary care physicians on the compliance of indicators of good clinical practice in the treatment of type 2 diabetes mellitus [OBTEDIGA project]. *Int J Clin Pract* 2013 Aug;67(8):750-758.
137. Herring R, Pengilly C, Hopkins H, Tuthill B, Patel N, Nelson C, et al. Can an interprofessional education tool improve healthcare professional confidence,



- knowledge and quality of inpatient diabetes care: a pilot study? *Diabet Med* 2013 Jul;30(7):864-870.
138. O'Brien KE, Chandramohan V, Nelson DA, Fischer JR, Jr, Stevens G, Poremba JA. Effect of a physician-directed educational campaign on performance of proper diabetic foot exams in an outpatient setting. *J Gen Intern Med* 2003 Apr; 18(4):258-265.
139. Szpunar SM, Minnick SE, Dako I, Saravolatz LD, 2nd. Improving Foot Examinations in Patients With Diabetes: A Performance Improvement Continuing Medical Education (PI-CME) Project. *Diabetes Educ* 2014 May;40(3):281-289.
140. Leese GP, Brown K, Green V. Professional development for podiatrists in diabetes using a work-based tool. *Practical Diabetes International* 2008;25(8):313-315.
141. Harris SB, Green ME, Brown JB, Roberts S, Russell G, Fournie M, et al. Impact of a quality improvement program on primary healthcare in Canada: A mixed-method evaluation. *Health Policy* 2004;119(4):405-416.
142. Allen ML, Van der Does AM, Gunst C. Improving diabetic foot screening at a primary care clinic: A quality improvement project. *Afr J Prim Health Care Fam Med* 2016;8(1):1-9.
143. Brand SL, Musgrove A, Jeffcoate WJ, Lincoln NB. Evaluation of the effect of nurse education on patient-reported foot checks and foot care behaviour of people with diabetes receiving haemodialysis. *Diabet Med* 2016 Feb;33(2):204-207.
144. Schoen DE, Gausia K, Glance DG, Thompson SC. Improving rural and remote practitioners' knowledge of the diabetic foot: findings from an educational intervention. *J Foot Ankle Res* 2016 Jul 29;9:26-016-0157-2. eCollection 2016.
145. Tewary S, Pandya N, Cook NJ. Diabetes foot education: An evidence-based study in long-term care. *Annals of Long-Term Care* 2014;22(7):23-26.
146. Bruckner M, Mangan M, Godin S, Pogach L. Project LEAP of New Jersey: lower extremity amputation prevention in persons with type 2 diabetes. *Am J Manag Care* 1999 May;5(5):609-616.
147. van Houtum WH, Rauwerda JA, Ruwaard D, Schaper NC, Bakker K. Reduction in diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands: 1991-2000. *Diabetes Care* 2004 May;27(5):1042-1046.
148. Keukenkamp R, Merckx MJ, Busch-Westbroek TE, Bus SA. An Explorative Study on the Efficacy and Feasibility of the Use of Motivational Interviewing to Improve Footwear Adherence in Persons with Diabetes at High Risk for Foot Ulceration. *J Am Podiatr Med Assoc* 2018 Mar;108(2):90-99.
149. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003.
150. IWGDF Editorial Board. IWGDF Definitions and Criteria. 2019; Available at: <https://iwgdfguidelines.org/definitions-criteria/>. Accessed 04/23, 2019.



BAB 3 Pedoman IWGDF mengenai Pengurangan Beban Berat Badan (*Offloading*) pada Ulkus Kaki Diabetes

Bagian dari Pedoman IWGDF 2019
mengenai Pencegahan dan Tatalaksana
Kaki Diabetes



Penulis

S.A. Bus,¹ D. G. Armstrong,² C. Gooday,^{3,4} G. Jarl,^{5,6}
C. F. Caravaggi,^{7,8} V. Viswanathan,⁹ P. A. Lazzarini^{10,11};
on behalf of the International Working Group on the
Diabetic Foot (IWGDF).

Institusi

¹Amsterdam UMC, location Academic Medical Center, Department of Rehabilitation Medicine, Amsterdam Movement Sciences, Amsterdam, The Netherlands

²Southwestern Academic Limb Salvage Alliance (SALSA), Department of Surgery, Keck School of Medicine of University of Southern California (USC), Los Angeles, California, USA

³Elsie Bertram Diabetes Centre, Norfolk and Norwich University Hospitals, Norwich, United Kingdom

⁴School of Health Sciences, University of East Anglia, Norwich, United Kingdom

⁵Department of Prosthetics and Orthotics, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Örebro, Sweden

⁶University Health Care Research Center, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Örebro, Sweden

⁷Diabetic Foot Department, IRCCS Multimedia Group, Milan, Italy

⁸University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

⁹MV Hospital for Diabetes, Chennai, India

¹⁰School of Public Health and Social Work, Queensland University of Technology, Brisbane, Australia

¹¹Allied Health Research Collaborative, The Prince Charles Hospital, Brisbane, Australia



Kata Kunci

Kaki diabetes, ulkus kaki, pedoman, *offloading*, alas kaki, gips, pembedahan



ABSTRAK

Offloading adalah salah satu teknik yang digunakan untuk pasien kaki risiko tinggi dengan tujuan mengurangi beban berat badan pada permukaan telapak kaki yang muncul saat pasien berdiri, berjalan atau berlari. Untuk penyembuhan ulkus neuropati plantar pada bagian depan atau tengah kaki pada pasien diabetes, kami merekomendasikan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas sebagai pilihan pertama. Apabila pasien memiliki kontraindikasi atau intoleransi terhadap alat *offloading* yang tidak dapat dilepas, maka pasien dapat menggunakan alat *offloading* setinggi lutut dan pergelangan kaki yang dapat dilepas, secara berurutan, dianggap sebagai pengobatan *offloading* pilihan kedua dan ketiga. Alas kaki yang digunakan bersamaan dengan *felted foam* (*padding* atau bantalan yang diselipkan antara sepatu dengan telapak kaki) dapat dianggap sebagai pengobatan *offloading* pilihan keempat. Jika intervensi *offloading* non-bedah tidak berhasil, kami merekomendasikan intervensi bedah (misalnya memotong tendon otot flexor digiti yang memendek dan menyebabkan *hammer toes* atau *claw toes*) untuk menyembuhkan ulkus kepala metatarsal (os kaput metatarsal) dan digital. Kami sudah menambahkan rekomendasi baru penggunaan *offloading* untuk pemulihan ulkus dengan komplikasi seperti infeksi atau iskemia, dan pemulihan ulkus tumit plantar.

Offloading merupakan intervensi yang terpenting dari beberapa intervensi lainnya yang diperlukan dalam pemulihan ulkus plantar kaki neuropatik. Rekomendasi ini dapat membantu tenaga kesehatan profesional beserta tim untuk memberikan perawatan yang lebih baik pada pasien diabetes dengan ulkus kaki yang memiliki risiko infeksi, hospitalisasi, dan amputasi.



DAFTAR REKOMENDASI

- a) Bagi pasien diabetes dengan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan dan tengah, gunakan alat *offloading* setinggi lutut yang **tidak dapat dilepas**, dengan menggunakan *interface* alat kaki yang tepat, sebagai pilihan pertama dalam penatalaksanaan *offloading*, untuk membantu proses penyembuhan ulkus. (Kekuatan rekomendasi GRADE: Kuat; Kualitas bukti: Tinggi).

b) Ketika menggunakan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas untuk penyembuhan ulkus neuropatik plantar pada kaki bagian depan dan tengah pada pasien diabetes, gunakan gips kontak total atau alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas (pilih salah satu), dengan pilihan tergantung pada sumber daya yang tersedia, keterampilan teknisi, preferensi pasien, dan luasnya deformitas kaki yang ada. (Kuat; Sedang).
2. Bagi pasien diabetes dengan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan dan tengah, yang dikontraindikasikan atau tidak dapat menoleransi penggunaan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas, pertimbangkan untuk menggunakan alat *offloading* setinggi lutut yang **dapat dilepas**, dengan menggunakan *interface* alat kaki yang tepat sebagai pilihan terapi *offloading* kedua untuk penyembuhan ulkus. Selain itu, anjurkan pasien untuk menggunakan alat tersebut secara konsisten. (Lemah; Rendah).
3. Bagi pasien diabetes dengan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan dan tengah, yang dikontraindikasikan atau tidak ditoleransikan untuk menggunakan alat *offloading* setinggi lutut yang dapat dilepas, gunakan alat *offloading* setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas sebagai pilihan terapi *offloading* ketiga untuk penyembuhan ulkus. Anjurkan pasien untuk menggunakan alat tersebut secara konsisten. (Kuat; Rendah).



4. a) Pasien diabetes dengan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan atau tengah, jangan menggunakan, dan instruksikan pasien untuk **tidak menggunakan**, alas kaki terapeutik konvensional atau standar sebagai terapi *offloading* untuk penyembuhan ulkus, kecuali alat *offloading* yang sudah dijelaskan di atas tidak tersedia. (Kuat; Sedang).
b) Dalam hal itu, pertimbangkan penggunaan *felted foam* yang digunakan bersamaan dengan alas kaki terapeutik konvensional atau standar sebagai pilihan terapi *offloading* keempat untuk penyembuhan ulkus. (Lemah; Rendah).
5. Bagi pasien diabetes dengan ulkus plantar kaput metatarsal neuropatik, jika terapi *offloading* non-bedah tidak berhasil, pertimbangkan melakukan pemanjangan tendon Achilles, reseksi kepala metatarsal, atau artroplasti sendi untuk membantu proses penyembuhan ulkus. (Lemah; Rendah).
6. Bagi pasien diabetes dengan ulkus plantar atau digital neuropatik, jika terapi *offloading* non-bedah tidak berhasil, pertimbangkan melakukan tenotomi fleksor digitalis untuk membantu proses penyembuhan ulkus. (Lemah; Rendah).
7. a) Bagi pasien diabetes dengan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan atau tengah dengan infeksi atau iskemia ringan, pertimbangkan untuk menggunakan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas untuk membantu proses penyembuhan ulkus. (Lemah; Rendah).
b) Bagi pasien diabetes dengan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan atau tengah dengan infeksi dan iskemia ringan, atau dengan infeksi atau iskemia sedang, pertimbangkan untuk menggunakan alat *offloading* setinggi lutut yang dapat dilepas untuk membantu proses penyembuhan ulkus. (Lemah; Rendah).



- c) Pasien diabetes dengan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan dan tengah dengan infeksi dan iskemia sedang, atau dengan infeksi atau iskemia berat, utamakan penanganan infeksi dan/atau iskemia, serta pertimbangkan untuk menggunakan intervensi *offloading* yang dapat dilepas berdasarkan fungsi, status ambulatori dan tingkat aktivitas pasien, untuk membantu proses penyembuhan ulkus. (Lemah; Rendah).
8. Bagi pasien diabetes dengan ulkus tumit plantar neuropatik, pertimbangkan menggunakan alat *offloading* setinggi lutut atau intervensi *offloading* lainnya yang secara efektif dapat mengurangi tekanan plantar pada tumit dan dapat ditoleransi oleh pasien, untuk membantu proses penyembuhan ulkus. (Lemah; Rendah).
9. Bagi pasien diabetes dengan ulkus non-plantar, gunakan alat *offloading* setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas, modifikasi alas kaki, pemberi jarak jari kaki, atau ortosis, berdasarkan tipe dan lokasi ulkus, untuk membantu proses penyembuhan ulkus. (Kuat; Rendah).



PENDAHULUAN

Ulkus kaki diabetes (UKD) menyebabkan peningkatan morbiditas, mortalitas, dan beban biaya global.¹⁻⁵ Setiap tahunnya sekitar 26 juta orang di seluruh dunia mengalami UKD.^{2,4} Tanpa perawatan yang tepat, ulkus kaki ini dapat menyebabkan hospitalisasi, amputasi dan kematian¹⁻⁵; sehingga, penyembuhan UKD sangatlah penting.¹⁻⁵

Hampir setengah dari seluruh pasien diabetes mengalami neuropati perifer, yang mengakibatkan hilangnya sensasi protektif pada kaki.^{2,4} Peningkatan level tekanan mekanik yang disertai hilangnya sensasi protektif merupakan salah satu penyebab UKD paling umum.^{2,6-8} Tekanan mekanik terdiri atas tekanan plantar dan gesekan berulang dari aktivitas *weight-bearing*.^{2,6-8} Neuropati perifer juga dapat menyebabkan perubahan pada gait, deformitas kaki dan jaringan lunak. Hal tersebut dapat menyebabkan peningkatan tekanan mekanik lebih lanjut.⁷⁻⁹ Sehingga, gabungan dari hilangnya sensasi protektif dan peningkatan tekanan mekanik menyebabkan kerusakan jaringan dan UKD.^{2,6,10} Setelah terbentuknya UKD, penyembuhan akan tertunda secara kronis apabila tidak dilakukan *offloading* yang efektif pada area ulkus.^{2,6,10}

Intervensi multipel biasanya dibutuhkan untuk penyembuhan UKD secara efektif, termasuk tatalaksana luka lokal, tatalaksana infeksi, revaskularisasi, dan *offloading* tekanan.^{11,12} Tiga intervensi pertama dibahas di dalam bagian lain dari Pedoman *International Working Group of the Diabetic Foot (IWGDF)*.¹²⁻¹⁵ Pada pasien dengan UKD neuropatik, *offloading* tekanan merupakan intervensi yang paling penting.¹⁰⁻¹² Ada tradisi klinis yang telah lama digunakan dalam menggunakan berbagai alat *offloading*, alas kaki, pembedahan, dan intervensi *offloading* lainnya untuk penyembuhan UKD.^{6,10,16-18} Pedoman IWGDF yang sebelumnya telah menunjukkan adanya bukti yang cukup untuk mendukung penggunaan alat



offloading setinggi lutut yang tidak dapat dilepas dalam penyembuhan ulkus kaki plantar bagian depan, dibandingkan intervensi *offloading* lainnya.^{10,12,19} Studi dengan kualitas tinggi juga dibutuhkan untuk mengkonfirmasi efek yang menjanjikan dari intervensi *offloading* lainnya dalam penyembuhan UKD, agar dapat menginformasikan para praktisi klinis mengenai tatalaksana yang efektif.^{10,19} Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa penelitian terkontrol yang terancang dengan baik telah dilakukan dalam bidang ini, sehingga menambahkan basis bukti mengenai *offloading* ulkus kaki pada pasien diabetes.²⁰⁻²³

Pedoman ini bertujuan untuk memperbaharui pedoman IWGDF sebelumnya mengenai alas kaki dan *offloading*.¹⁹ Akan tetapi, tidak seperti pedoman sebelumnya, pedoman ini tidak membahas penggunaan alas kaki dan *offloading* sebagai pencegahan ulkus kaki; pedoman ini hanya terfokus kepada *offloading* sebagai tatalaksana ulkus kaki. Alas kaki dan *offloading* sebagai pencegahan ulkus kaki dibahas di pedoman IWGDF mengenai pencegahan.²⁴ Pedoman IWGDF lainnya pada seri ini termasuk penyakit arteri perifer, infeksi, penyembuhan luka, dan klasifikasi ulkus.²⁵⁻²⁸

METODE

Dalam pedoman ini, kami telah mengikuti metodologi GRADE, yang disusun berdasarkan pertanyaan klinis dalam format PICO (*Patient – Intervention – Comparison – Outcome*), tinjauan sistematis, dan penilaian bukti yang tersedia, diikuti dengan pengembangan rekomendasi dan alasannya.^{29,30}

Pertama, kelompok kerja multidisiplin ahli independen (penulis pedoman ini) disusun oleh Dewan Redaksi IWGDF. Anggota kelompok kerja menyusun pertanyaan klinis, yang direvisi setelah berkonsultasi dengan pakar eksternal dari berbagai wilayah geografis dan Dewan Redaksi IWGDF. Tujuannya adalah untuk memastikan relevansi pertanyaan untuk



dokter dan tenaga profesional lainnya dalam memberikan informasi yang berguna tentang intervensi *offloading* untuk penyembuhan ulkus kaki pada penderita diabetes. Kami juga merumuskan apa yang kami anggap sebagai luaran penting yang relevan untuk perawatan sehari-hari, menggunakan serangkaian temuan yang dikemukakan oleh Jeffcoate et al.¹¹ sebagai panduan referensi.

Kedua, kami meninjau literatur secara sistematis untuk menjawab pertanyaan klinis yang disepakati. Untuk setiap luaran yang dapat dinilai, kami menilai kualitas bukti berdasarkan risiko bias studi yang disertakan, ukuran efek, adanya inkonsistensi, dan bukti bias publikasi (jika ada). Kami kemudian menilai kualitas bukti sebagai 'tinggi', 'sedang' atau 'rendah'. Tinjauan sistematis yang mendukung pedoman ini diterbitkan secara terpisah.³¹

Ketiga, kami merumuskan rekomendasi untuk menjawab setiap pertanyaan klinis. Kami berfokus untuk membuat rekomendasi yang jelas, spesifik, dan tidak ambigu mengenai pasien mana dan keadaan apa rekomendasi tersebut harus dilakukan. Dengan menggunakan sistem GRADE, kami memberikan landasan bagaimana kami bisa tiba pada setiap rekomendasi, berdasarkan bukti dari tinjauan sistematis kami,³¹ pendapat ahli (bila bukti tidak tersedia), pertimbangan cermat manfaat dan kerugian, preferensi pasien, dan aspek biaya (pemanfaatan sumber daya) yang terkait dengan intervensi atau metode diagnostik tertentu.^{29,30} Berdasarkan faktor-faktor ini, kami menilai kekuatan dari setiap rekomendasi sebagai 'kuat' atau 'lemah', dan menentukan apakah kami mendukung atau menentang intervensi atau metode diagnostik tertentu. Semua rekomendasi kami (dengan alasannya) ditinjau oleh pakar internasional yang sama yang meninjau pertanyaan klinis, serta oleh anggota Dewan Redaksi IWGDF.



Informasi lebih jelas mengenai metodologi pengembangan dan penulisan pedoman ini, dapat dibaca di dokumen 'Pengembangan dan Metodologi Pedoman IWGDF'.³²

REKOMENDASI

Diagram ikhtisar penggunaan intervensi *offloading* yang direkomendasikan untuk penyembuhan ulkus kaki pada pasien dengan diabetes dapat dilihat pada Gambar 1.

Dalam pedoman ini, terdapat banyak jenis intervensi *offloading* berbeda disebutkan. Kami mengacu pada glosarium untuk definisi dan deskripsi masing-masing intervensi *offloading* tersebut. Selain itu, banyak rekomendasi penggunaan perangkat dan pemberian intervensi *offloading* yang memerlukan pelatihan, keterampilan, dan pengalaman khusus untuk dapat diterapkan dengan benar. Karena keterampilan dan pelatihan khusus ini tidak dijelaskan dalam studi yang dilakukan dan mungkin berbeda antar negara, kami menyarankan agar orang yang berhubungan dengan intervensi *offloading* harus merupakan tenaga kesehatan profesional yang terlatih dengan baik dan memiliki pengetahuan, keahlian, dan keterampilan yang diperlukan untuk mengelola pasien dengan ulkus kaki diabetes, sesuai dengan standar nasional atau regional mereka.

APA YANG BARU?

Kami telah membuat beberapa perubahan pada rekomendasi yang disertakan dalam pedoman *offloading* IWGDF 2019 yang diperbarui ini, dibandingkan dengan pedoman *offloading* IWGDF sebelumnya. Perubahan utamanya adalah sebagai berikut:



- Menghapus semua rekomendasi tentang pencegahan ulkus kaki (bagian ini sekarang tercakup dalam pedoman pencegahan IWGDF 2019²⁴)
- Menguraikan dengan jelas pilihan pertama, kedua, ketiga, dan keempat penggunaan intervensi *offloading* untuk menyembuhkan ulkus neuropatik di bagian plantar kaki depan atau *midfoot*
- Ditambahkan satu rekomendasi baru pada pertimbangan untuk memilih antara *cast* kontak total atau *walker* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas
- Menambahkan tiga rekomendasi baru tentang intervensi *offloading* untuk pasien dengan ulkus plantar neuropatik dengan komplikasi infeksi atau iskemia
- Menambahkan rekomendasi baru tentang intervensi *offloading* untuk pasien dengan ulkus neuropatik di tumit

ALAT OFFLOADING

PICO 1: Pada pasien dengan UKD plantar, apakah alat *offloading* yang tidak dapat dilepas lebih efektif untuk penyembuhan UKD, dibandingkan dengan alat yang dapat dilepas?

Rekomendasi 1a: Pada penyandang diabetes dengan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan dan tengah, gunakan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas beserta *interface* alat kaki yang sesuai sebagai pilihan pertama terapi *offloading* untuk membantu proses penyembuhan ulkus (Kekuatan rekomendasi GRADE: Kuat; Kualitas bukti: Tinggi).



Alasan: Alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas terdiri dari gips kontak total/*total contact casts* (TCC) dan alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas.¹⁹ TCC adalah gips yang dibuat secara khusus, setinggi lutut, dan tidak dapat dilepas. Alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas adalah alat bantu jalan setinggi lutut yang dicetak dapat dilepas namun dibuat menjadi tidak dapat dilepas karena pemberian lapisan gips atau ikatan pada sekitar alat. Alat bantu jalan ini mungkin melibatkan sistem *insole* modular atau ditambahkan *insole* (yang dibuat khusus). Bagaimanapun juga, diperlukan penggunaan *interface* alat kaki yang sesuai untuk mendistribusikan dan menurunkan tekanan puncak dengan adekuat pada lokasi ulkus. Alat *offloading* yang tidak dapat dilepas memberikan beberapa manfaat untuk penyembuhan UKD dibandingkan dengan intervensi *offloading* lainnya, termasuk redistribusi tekanan yang lebih baik pada area kaki dan kaki bagian bawah, dan secara tidak langsung meningkatkan kepatuhan pasien.^{6,10,19,33} Faktor-faktor tersebut merupakan peran penting dalam penyembuhan ulkus kaki dengan penggunaan alat *offloading* yang tidak dapat dilepas.

Tinjauan sistematis³¹ kami mengidentifikasi 5 meta-analisis penelitian terkontrol berkualitas tinggi mengenai topik ini.³³⁻³⁷ Semua studi menemukan bahwa alat *offloading* yang tidak dapat dilepas meningkatkan kesembuhan secara signifikan pada ulkus plantar neuropatik kaki bagian depan, jika dibandingkan dengan alat yang dapat dilepas (alat *offloading* yang dapat dilepas atau alas kaki).³³⁻³⁷ Pada meta-analisis yang melaporkan risiko relatif, ditemukan bahwa alat *offloading* yang tidak dapat dilepas 17-43% lebih mungkin untuk menyembuhkan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan dibandingkan alat yang dapat dilepas ($p < 0,05$).^{34,36,37} Pada meta-analisis yang melaporkan waktu penyembuhan, ditemukan bahwa alat *offloading* yang tidak dapat dilepas menyembuhkan ulkus 8-12



hari lebih cepat daripada alat yang dapat dilepas ($p < 0,05$) (33,35).^{33,35} Kami menyimpulkan bahwa alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas memiliki manfaat penyembuhan yang jelas dibandingkan alat yang dapat dilepas. Kualitas bukti dinilai tinggi.

Kejadian tidak diharapkan (KTD) yang mungkin terjadi pada penggunaan alat *offloading* yang tidak dapat dilepas termasuk kelemahan otot, jatuh, muncul ulkus baru karena ukuran yang tidak sesuai, dan keluhan pada lutut atau panggul karena perbedaan panjang tungkai (*limb-length discrepancy*) ketika menggunakan alat tersebut.³⁸⁻⁴⁰ Oleh sebab itu, dapat dipertimbangkan penambahan ketinggian sepatu pada kaki sisi kontralateral untuk meminimalisir perbedaan panjang tungkai. Dalam sebagian besar studi *randomized controlled trials* (RCT), perbandingan antara alat yang tidak dapat dilepas dengan yang dapat dilepas tidak bermakna secara statistik karena jenis efek samping yang berbeda-beda, jumlah sampel relatif kecil, dan insiden yang rendah (22,23,38,41-43).^{22,23,38,41-43} Akan tetapi, 2 meta-analisis melaporkan tidak ada perbedaan pada maserasi kulit atau pemberhentian terapi (kombinasi efek samping, subjek mengundurkan diri, atau *loss to follow up*).³⁴⁻³⁶ Selain itu, 6 RCT menjelaskan bahwa secara keseluruhan angka insidensi KTD rendah (0-20%), dengan tidak ditemukan perbedaan antara alat yang tidak dapat dan dapat dilepas pada KTD tersebut, termasuk risiko jatuh, maserasi, abrasi, ulkus baru, infeksi dan hospitalisasi.^{22,23,38,41-43} Namun, klinisi dan tenaga kesehatan lainnya harus tetap berhati-hati dengan KDT ini. Kami menyimpulkan bahwa alat *offloading* yang tidak dapat dan dapat dilepas sama-sama memiliki angka insidensi bahaya yang rendah.

Banyak pasien yang memilih untuk tidak menggunakan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas karena membatasi aktivitas keseharian, seperti berjalan, tidur, mandi, atau mengemudi.³⁴ Dua RCT



melaporkan mengenai preferensi pasien, satu melaporkan kepuasan pasien yang lebih rendah pada alat *offloading* yang tidak dapat dilepas dibandingkan dengan yang dapat dilepas²³ dan satunya lagi melaporkan bahwa tidak ditemukan perbedaan pada kepuasan atau kenyamanan pasien.⁴³ Pada sebuah wawancara kualitatif dengan 16 pasien UKD yang terbiasa dengan berbagai macam alat *offloading*,³⁴ ditemukan bahwa pasien menilai alat *offloading* yang tidak dapat dilepas lebih baik setelah mereka mengerti manfaat penyembuhan dari alat tersebut, meskipun mereka menilai alat *offloading* yang dapat dilepas lebih nyaman, serta lebih memberikan kebebasan dan mobilitas.³⁴ Demikian pula dengan preferensi dokter yang tidak menunjukkan bahwa beberapa dokter memilih untuk tidak menggunakan alat *offloading* yang tidak bisa dilepas tertentu, sedangkan dokter lain tidak mempunyai perbedaan pilihan antara alat *offloading* yang dapat dilepas dengan yang tidak dapat dilepas.^{16-18,44} Dengan demikian, kami menyimpulkan bahwa pilihan pasien dan klinisi terhadap alat *offloading* yang tidak dapat dan dapat dilepas tidak berbeda.

Dua RCT melaporkan mengenai biaya, dengan satu menemukan biaya alat/material alat bantu jalan yang tidak dapat dan dapat dilepas lebih tinggi dibandingkan TCC,³⁸ dan satu lagi menemukan TCC dan alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas lebih murah selama masa terapi dibandingkan yang dapat dilepas.²³ Satu penelitian besar mengenai penilaian teknologi kesehatan melakukan peninjauan literatur dengan sistematis dan tidak menemukan penelitian mengenai evaluasi ekonomi pada alat *offloading* yang tidak dapat dilepas.³⁴ Peneliti kemudian melakukan analisis efektivitas biaya, dengan menggunakan literatur yang sudah ada dan pendapat ahli, yang kemudian menunjukkan bahwa biaya terapi per pasien selama 3 bulan (termasuk seluruh alat/material, *dressing*, konsultasi, tenaga kerja, biaya komplikasi, dll) lebih rendah pada alat bantu jalan yang tidak dapat



dilepas (\$876) dan TCC (\$1.137), dibandingkan dengan alat bantu jalan yang dapat dilepas (\$1.629) dan alas kaki terapeutik (\$1.934).³⁴ Mereka menyimpulkan bahwa alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas dan TCC lebih superior dibandingkan intervensi *offloading* lainnya, karena keduanya lebih murah dan lebih efektif dibandingkan alat bantu jalan yang dapat dilepas dan alas kaki terapeutik. Mereka juga melakukan analisa utilitas biaya, yang juga menunjukkan bahwa biaya terapi per pasien dalam 6 bulan (termasuk semua biaya terapi dan keuntungan kesehatan dari kesembuhan ulkus dan kualitas hidup) lebih rendah pada alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas (\$2.431) dan TCC (\$2,924), dibandingkan dengan alat bantu jalan yang dapat dilepas (\$4.005) dan alas kaki terapeutik (\$4.940).³⁴ Kami menyimpulkan bahwa alat *offloading* yang tidak dapat dilepas lebih efektif secara biaya dibandingkan alat *offloading* yang dapat dilepas.

Berdasarkan pendapat ahli, kontraindikasi dari penggunaan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas adalah adanya infeksi dan iskemia ringan, infeksi sedang-berat, iskemia sedang-berat, atau ulkus yang sangat tereksudasi.^{34-36,39,45} Untuk definisi infeksi dan iskemia, kami merujuk pada pedoman infeksi dan PAP IWGDF, serta dokumen definisi dan kriteria IWGDF.^{27,28,46} Kami tidak menemukan RCT pada bidang ini yang mengikutsertakan pasien dengan kondisi tersebut, tampaknya untuk alasan keselamatan. Namun, kami menemukan penelitian terkontrol dan tidak terkontrol yang menunjukkan tidak ditemukannya KTD tambahan pada pasien dengan infeksi atau iskemia ringan.^{39,45,47-51} Satu tinjauan sistematis berkualitas rendah yang meneliti studi terkontrol mengenai penggunaan TCC pada pasien dengan iskemia, menyarankan *ankle-brachial index* >0.55 sebagai batas ambang aman penggunaan TCC.⁵² Penggunaan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas juga dapat meningkatkan risiko jatuh, dengan beberapa studi melaporkan adanya perubahan gait abnormal dan



keseimbangan pada pasien UKD yang menggunakan alat *offloading* setinggi lutut.⁵³⁻⁵⁵ Tetapi, pada RCT tersebut tidak ditemukan adanya peningkatan KTD jatuh pada pasien yang menggunakan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas.^{22,23,38,41-43} Studi yang meneliti ortosis pergelangan kaki, alat yang memiliki fungsi serupa dengan alat *offloading* setinggi lutut, telah menunjukkan bahwa ortosis pergelangan kaki dapat membantu meningkatkan keseimbangan dan mengurangi jatuh pada lansia dengan neuropati.^{56,57} Penelitian di masa mendatang harus meneliti dengan spesifik mengenai efek alat *offloading* setinggi lutut pada risiko jatuh, dan kami menyarankan penilaian risiko jatuh dilakukan pada setiap pasien.

Secara keseluruhan, kualitas bukti dari meta-analisis tinggi, walaupun kualitas bukti dari masing-masing RCT bervariasi. Semua meta-analisis lebih memilih menggunakan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas daripada yang dapat dilepas untuk penyembuhan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan tanpa infeksi atau iskemia. Kami menilai rekomendasi ini kuat karena manfaat yang didapat lebih banyak daripada bahayanya, juga didapatkan efektivitas biaya yang positif dan preferensi yang berbeda-beda pada pasien mengenai kegunaan alat *offloading* yang tidak dapat dilepas dibanding yang dapat dilepas. Untuk UKD dengan infeksi atau iskemia, kami merujuk pada rekomendasi 7a, 7b, dan 7c.

PICO 2: Pada pasien dengan UKD plantar, apakah gips kontak total/*total contact casts* (TCC) lebih efektif untuk penyembuhan UKD, dibandingkan dengan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas lainnya?



Rekomendasi 1b: Ketika menggunakan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas untuk penyembuhan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan dan tengah pada pasien diabetes, gunakan gips kontak total (TCC) atau alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas, tergantung pada kesediaan sumber daya, keterampilan teknis, preferensi pasien, dan derajat keparahan deformitas kaki yang ada (Kuat; Sedang).

Alasan: TCC sudah dianggap sebagai intervensi baku emas *offloading* untuk penyembuhan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan.^{19,58} Pedoman kami sebelumnya merekomendasikan alat *offloading* yang tidak dapat dilepas,¹⁹ termasuk TCC dan juga alat bantu jalan pra-fabrikasi setinggi lutut yang dapat dilepas menjadi tidak bisa dilepas dengan menggunakan *interface* alat kaki yang sesuai. Akan tetapi, pedoman sebelumnya tidak memberikan rekomendasi mengenai alat mana yang lebih baik untuk digunakan.¹⁹

Tinjauan sistematis³¹ kami mengidentifikasi 1 meta-analisis berkualitas tinggi mengenai topik ini³⁴ yang menggunakan 3 RCT berkualitas tinggi.^{23,59,60} Meta-analisis tersebut tidak menemukan adanya perbedaan pada penyembuhan ulkus dengan menggunakan TCC dan alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas ($p=0,82$).³⁴ RCT lain yang berkualitas rendah juga tidak menemukan adanya perbedaan perbaikan kesembuhan ulkus dengan menggunakan TCC dan alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas ($p=0,99$) atau waktu penyembuhan ($p=0,77$).⁶¹ Namun, keempat RCT tersebut tidak didasarkan kesetaraan jumlah sampel.⁵⁹ Hasil yang tidak signifikan pada masing-masing RCT menunjukkan kekuatan statistik yang rendah untuk mendeteksi perbedaan, meskipun meta-analisis tersebut sudah memiliki kekuatan yang cukup. Kami menyimpulkan bahwa



TCC dan alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas memiliki efektivitas yang setara dalam penyembuhan UKD.

Kami menganalisa efek lain dari tekanan plantar dan aktivitas *weight-bearing*.¹¹ Satu RCT menemukan adanya penurunan tekanan plantar yang jauh lebih besar dari *baseline* tekanan kaki dengan penggunaan alat bantu jalan setinggi lutut dibandingkan TCC pada lokasi ulkus (91% vs 80%), kaki bagian depan (92% vs 84%), dan kaki bagian tengah (77% vs 63%) (semua, $p < 0,05$), tetapi tidak ditemukan perbedaan pada tumit ($p = 0,11$).⁶² Namun, beberapa studi potong lintang tidak terkontrol tidak menemukan perbedaan yang signifikan pada pengurangan tekanan plantar dari *baseline* alas kaki standar pada alat bantu jalan setinggi lutut dibandingkan dengan TCC pada lokasi ulkus, hallux, dan kaki bagian depan.⁶³⁻⁶⁶ Kami tidak menemukan studi terkontrol yang meneliti aktivitas *weight-bearing*. Kami menganggap TCC dan alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas memiliki efek penurunan tekanan plantar yang tidak jauh berbeda.

Tiga RCT berkualitas tinggi melaporkan adanya KTD pada penggunaan TCC dan alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas, dan tidak menemukan adanya perbedaan signifikan ($p > 0,05$).^{23,59,60} Selain itu, satu meta-analisis tidak menemukan perbedaan yang signifikan pada pemberhentian terapi dari kedua alat tersebut ($p = 0,52$).³⁴ Meskipun rendahnya angka KTD dan pemberhentian terapi dapat menurunkan kekuatan untuk mendeteksi perbedaan, kami mempertimbangkan alat-alat ini juga sama-sama memiliki tingkat bahaya yang rendah. RCT yang sama melaporkan preferensi pasien. Satu RCT melaporkan kepuasan pasien yang lebih tinggi dengan penggunaan alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas daripada TCC ($p < 0,05$),⁶⁰ sementara RCT lainnya tidak menemukan adanya perbedaan ($p > 0,05$).²³ Dua RCT juga menemukan bahwa membutuhkan waktu yang lebih lama untuk



memasang dan melepas TCC dibanding alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas (hingga 14 menit, $p < 0,01$).^{59,60} Kami menyimpulkan bahwa preferensi pasien dan dokter terhadap alat tersebut sebanding.

Empat RCT melaporkan mengenai biaya dari penggunaan TCC atau alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas. Satu RCT berkualitas rendah melaporkan biaya alat/material TCC lebih murah daripada alat *offloading* yang tidak dapat dilepas (\$20 vs \$35, $p < 0,01$).⁶¹ Tiga RCT lainnya yang berkualitas tinggi melaporkan biaya terapi lebih rendah pada alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas daripada TCC.^{23,59,60} Satu RCT melaporkan bahwa biaya alat/material lebih murah (\$158 vs \$211, $p = \text{tidak dilaporkan}$),⁵⁹ RCT lainnya melaporkan keseluruhan terapi *offloading* (mis. alat/material, pergantian gips, *dressing*, upah teknisi gips) jauh lebih murah secara signifikan (\$162 vs \$727), $p < 0,001$,⁶⁰ dan yang ketiga biaya terapi rata-rata per harinya rendah secara signifikan (€83 vs €243, $p < 0,05$) dengan menggunakan alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas daripada TCC.²³ Analisis efektivitas biaya dari penilaian teknologi kesehatan menunjukkan bahwa biaya per pasien untuk pengobatan selama tiga bulan lebih rendah per pasiennya pada penggunaan alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas daripada TCC (\$876 vs \$1.137).³⁴ Ketika biaya dan probabilitas penyembuhan dinilai pada hingga 1000 pasien UKD, ditemukan bahwa TCC dapat menyembuhkan 15 ulkus lebih banyak (741 vs 726), namun dengan biaya \$260,420 lebih banyak daripada alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas (\$1.173 juta vs \$0.876 juta). Dengan demikian, dari perspektif berdasarkan populasi, disimpulkan bahwa untuk setiap 1 UKD yang disembuhkan dengan menggunakan TCC dibandingkan alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas, akan memerlukan biaya \$17.923, sehingga tidak akan lebih efektif secara biaya.³⁴ Studi yang sama juga menemukan pada analisis utilitas biaya bahwa biaya per pasien



selama enam bulan terapi lebih rendah pada alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas daripada TCC (\$2.431 vs \$2.924).³⁴ Kami menyimpulkan bahwa alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas, secara umum lebih efektif secara biaya daripada TCC.

Singkatnya, kami menilai kualitas bukti sedang karena 1 meta-analisis berkualitas tinggi yang menggunakan 3 RCT berkualitas tinggi telah menunjukkan hasil penyembuhan yang konsisten antara penggunaan TCC dan alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas, meski diperlukan studi yang lebih besar lagi untuk menilai kesamaan derajat. Selain itu, mengingat besarnya manfaat pada tekanan plantar, rendahnya KTD, preferensi lebih tinggi, dan biaya lebih rendah untuk alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas, kami menilai rekomendasi ini kuat. Namun, kami menyarankan untuk mendasari pemilihan penggunaan TCC atau alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas pada ketersediaan alat/material (sumber daya), keterampilan teknisi gips yang ada, kesesuaian alat untuk menyesuaikan tingkat deformitas kaki (mis. TCC dengan deformitas kaki berat), dan preferensi pasien.

PICO 3: Pada pasien dengan UKD plantar, apakah alat *offloading* setinggi lutut yang dapat dilepas lebih efektif untuk penyembuhan UKD, dibanding alat *offloading* lainnya yang dapat dilepas?



Rekomendasi 2: Pada pasien diabetes dengan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan atau tengah, yang memiliki kontraindikasi atau tidak dapat menoleransi penggunaan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas, pertimbangkan penggunaan alat *offloading* setinggi lutut yang dapat dilepas dengan *interface* alat kaki yang sesuai, sebagai pilihan terapi *offloading* kedua untuk membantu proses penyembuhan ulkus. Selain itu, anjurkan pasien untuk menggunakan alat tersebut dengan konsisten (Lemah; Rendah).

Alasan: Ada beberapa keadaan dimana alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas dikontraindikasikan (lihat alasan I pada rekomendasi I) atau tidak dapat ditoleransi oleh pasien, seperti ketika pasien menolak atau adanya keadaan/kondisi pasien yang menghalangi pasien untuk menggunakan alat tersebut (misalnya apabila pasien tidak dapat menggunakan alat *offloading* ketika bekerja). Penggunaan alat *offloading* setinggi lutut yang dapat dilepas dapat menjadi salah satu solusi.¹⁹ Alat setinggi lutut yang dapat dilepas bekerja untuk meredistribusi tekanan puncak dengan cara yang sama seperti alat setinggi lutut yang tidak dapat dilepas,^{6,10,19,33} meskipun sebuah studi menunjukkan adanya tekanan puncak yang lebih tinggi saat berjalan dengan penggunaan TCC yang dapat dilepas.⁶⁶ Alat setinggi lutut yang dapat dilepas juga lebih efektif dibandingkan dengan alat *offloading* setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas (contohnya alat bantu jalan setinggi pergelangan kaki, sepatu *offloading* pada kaki bagian depan, *half-shoes*, sepatu gips, atau sandal pasca-operasi).^{6,10,19,33}

Tinjauan sistematis kami³¹ mengidentifikasi sebuah studi meta-analisis berkualitas tinggi,³⁴ meliputi 2 studi RCT berkualitas rendah,^{38,43} yang menunjukkan bahwa angka kesembuhan ulkus plantar pada telapak kaki



bagian depan dengan penggunaan alat *offloading* setinggi lutut tidak berbeda dengan alat *offloading* setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas (*healing sandal* atau *half-shoe*) ($p=0,20$).³⁴ Studi RCT berkualitas tinggi yang terbaru juga menunjukkan bahwa angka kesembuhan ulkus plantar pada telapak kaki bagian depan dengan penggunaan alat setinggi lutut yang dapat dilepas (*TCC bivalve*) tidak berbeda dengan sepatu gips setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas atau sepatu *offloading* pada telapak kaki bagian depan, setelah 12 minggu ($p=0,703$) maupun 20 minggu penggunaan ($p=0,305$).²⁰ Namun, para penulis menekankan bahwa pada pemeriksaan *baseline*, secara signifikan kelompok yang menggunakan alat setinggi lutut yang dapat dilepas memiliki ulkus yang lebih dalam (University of Texas, grade 2) dibandingkan dengan kelompok yang menggunakan kedua alat setinggi pergelangan kaki ($p<0,05$).²⁰ Seluruh studi RCT yang telah dilakukan tidak memiliki kekuatan yang cukup untuk menilai kesetaraannya. Berdasarkan bukti yang ada saat ini, kami menyimpulkan bahwa alat *offloading* setinggi lutut dan pergelangan kaki yang dapat dilepas mempunyai efek yang sebanding pada proses penyembuhan UKD plantar neuropatik.

Oleh karena hasil kesembuhan yang sebanding pada alat yang berbeda, kami melakukan pengukuran dengan metode lain.¹¹ Sebuah studi RCT berkualitas tinggi²⁰ menemukan bahwa penurunan tekanan plantar, dibandingkan nilai *baseline* alas kaki standar, pada lokasi ulkus dengan penggunaan alat setinggi lutut yang dapat dilepas (*TCC bivalve*) lebih besar daripada penggunaan sepatu gips setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas atau sepatu *offloading* pada telapak kaki bagian depan (secara berurutan: 67% vs 47% vs 26%, $p=0,029$).²⁰ Beberapa studi potong lintang juga menemukan bahwa alat setinggi lutut yang dapat dilepas dapat menurunkan tekanan plantar pada telapak kaki bagian depan lebih besar dibandingkan dengan alat setinggi pergelangan kaki yang dapat



dilepas.^{53,54,64-67} Tiga studi RCT meneliti tentang aktivitas *weight-bearing*. Studi RCT pertama yang berkualitas tinggi tidak menemukan adanya perbedaan rata-rata jumlah langkah harian antara penggunaan alat setinggi lutut yang dapat dilepas (TCC *bivalve*) dan sepatu gips setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas atau alat sepatu *offloading* pada telapak kaki bagian depan (secara berurutan: 4.150 vs 3.514 vs 4.447, $p=0,71$),²⁰ tetapi perlu dicermati bahwa hasil pada studi ini tidak kuat. RCT lainnya yang berkualitas rendah menemukan adanya penurunan yang besar namun tidak signifikan pada jumlah langkah harian dengan penggunaan alat setinggi lutut yang dapat dilepas dibanding *half-shoe* setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas (768 vs 1.462 langkah, $p=0,15$).³⁸ RCT ketiga yang berkualitas rendah, menemukan penurunan signifikan pada jumlah langkah harian pada pasien yang menggunakan alat setinggi lutut yang dapat dilepas dibandingkan dengan *healing sandal* (1.404 vs 4.022, $p<0,01$).⁴³ Kami menyimpulkan bahwa alat setinggi lutut yang dapat dilepas lebih efektif mengurangi tekanan plantar pada lokasi ulkus dan aktivitas *weight-bearing* dibandingkan alat setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas, sehingga ketika digunakan memiliki potensi lebih besar untuk menyembuhkan ulkus plantar neuropatik pada telapak kaki bagian depan.

Kejadian tidak diharapkan (KTD) pada penggunaan alat *offloading* setinggi lutut yang dapat dilepas cenderung sama dengan alat setinggi lutut yang tidak dapat dilepas. Namun, alat *offloading* setinggi pergelangan kaki memiliki KTD lebih sedikit daripada alat *offloading* setinggi lutut, karena alat setinggi pergelangan kaki tidak memiliki dinding yang tinggi; sehingga lebih jarang menyebabkan abrasi, ulkus betis, ketidakseimbangan, dan masalah gait (gaya berjalan yang tidak normal).³³ Risiko penghentian terapinya juga lebih rendah.²⁰ Sebuah studi meta-analisis berkualitas tinggi



yang menggunakan dua RCT berkualitas rendah^{38,43} menemukan bahwa pasien lebih cenderung menghentikan penggunaan alat setinggi lutut yang dapat dilepas dibanding alat setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas ($p < 0,01$).³⁴ Sebuah studi RCT berkualitas tinggi tidak menemukan adanya perbedaan KTD antara alat setinggi lutut yang dapat dilepas dan sepatu gips yang dapat dilepas atau sepatu *offloading* pada telapak kaki bagian depan (Secara berurutan: 45% vs 30% vs 25%, $p = 0,377$).²⁰ Kejadian yang lebih banyak dilaporkan adalah titik tekan minor, lenting, dan abrasi; angka hospitalisasi dan kejadian jatuh juga lebih kecil (secara berurutan: 15% vs 5% vs 5%, $p = \text{tidak dilaporkan}$).²⁰ Sebuah studi RCT yang berkualitas rendah juga tidak menemukan adanya perbedaan dalam KTD untuk ulkus baru atau infeksi antara penggunaan alat setinggi lutut dan pergelangan kaki yang dapat dilepas (15% vs 13%, $p > 0,05$).⁴³ RCT ketiga dengan kualitas rendah melaporkan bahwa tidak ditemukan KTD pada kedua kelompok.³⁸ Kami menyimpulkan bahwa tidak ditemukan perbedaan yang jelas pada KTD antara alat *offloading* setinggi lutut dan pergelangan kaki yang dapat dilepas.

Kami mengidentifikasi satu RCT berkualitas rendah yang melaporkan preferensi pasien. Studi tersebut menunjukkan bahwa tidak ditemukan perbedaan pada kepuasan, kenyamanan, atau preferensi pasien untuk mengenakan alat *offloading* setinggi lutut maupun pergelangan kaki yang dapat dilepas ($p > 0,05$).⁴³ Studi yang sama juga melaporkan bahwa kelompok dengan alat setinggi lutut yang dapat dilepas lebih tidak patuh dibanding kelompok dengan alat setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas (11% vs 0% peserta dianggap tidak patuh menggunakan alat mereka dan dikeluarkan dari penelitian sebagai *drop out*, $p = \text{tidak dilaporkan}$).⁴³ Sebuah studi RCT berkualitas tinggi juga melaporkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap ketidakpatuhan dengan penggunaan



alat *offloading* setinggi lutut yang dapat dilepas dengan dua alat setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas (17% vs 5% vs 5% waktu, $p=0,236$).²⁰ Kami menyimpulkan bahwa pasien memiliki preferensi yang serupa pada alat setinggi lutut dan pergelangan kaki yang dapat dilepas. Ketidakpatuhan dalam pemakaian alat tidak jauh berbeda antar alat, meskipun harus ditekankan bahwa penelitian-penelitian tersebut tidak memiliki kekuatan untuk mendeteksi perbedaan ketidakpatuhan antar masing-masing alat.

Studi RCT berkualitas rendah melaporkan tentang biaya, dan menemukan bahwa biaya alat *offloading* setinggi lutut yang dapat dilepas (alat bantu jalan) lebih mahal dibanding alat *offloading* setinggi pergelangan kaki (*half-shoe*) (\$150-200 vs \$25-75, p =tidak dilaporkan).³⁸ Berdasarkan sebuah studi yang sudah lama, kami menyimpulkan bahwa biaya alat terapi lebih tinggi pada alat setinggi lutut yang dapat dilepas dibandingkan alat *offloading* setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas.

Kontraindikasi penggunaan alat *offloading* setinggi lutut yang dapat dilepas, berdasarkan pendapat para ahli, adalah adanya infeksi sedang dan iskemia sedang, atau infeksi berat, atau iskemia berat. Kami merujuk pada pedoman infeksi dan PAP IWGDF, serta glosarium IWGDF untuk definisi infeksi dan iskemia.^{27,28,46}

Sebagai kesimpulan, berdasarkan hasil penyembuhan yang serupa dalam sejumlah kecil studi terkontrol yang sebagian besar berkualitas rendah, tetapi secara konsisten unggul pada penurunan muatan tekanan plantar dan penurunan aktivitas berjalan sehingga memiliki potensi penyembuhan yang lebih superior pada studi-studi tersebut dan studi tidak terkontrol lainnya, kami menilai kualitas bukti pemilihan antara penggunaan alat setinggi lutut yang dapat dilepas dibandingkan dengan alat setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas cenderung rendah. Dengan mempertimbangkan manfaat kesembuhan, tidak adanya perbedaan pada



KTD atau preferensi pasien, angka ketidakpatuhan dan biaya terapi yang sedikit lebih tinggi pada alat *offloading* setinggi lutut yang dapat dilepas, kami lebih merekomendasikan alat *offloading* setinggi lutut yang dapat dilepas dibanding alat *offloading* setinggi pergelangan kaki, tetapi nilai rekomendasinya rendah. Meski demikian, karena alat tersebut dapat dilepas dan berpotensi menyebabkan ketidakpatuhan, kami menekankan bahwa pasien harus (berulang kali) diedukasi mengenai manfaat dari kepatuhan penggunaan alat tersebut untuk meningkatkan efektivitas alat dalam penyembuhan luka.⁵⁵

Rekomendasi 3: Pada pasien diabetes dengan ulkus plantar neuropatik pada telapak kaki bagian depan dan tengah, bila alat *offloading* setinggi lutut dikontraindikasikan atau tidak dapat ditoleransi, gunakan alat *offloading* setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas sebagai pilihan terapi *offloading* ketiga untuk membantu proses penyembuhan ulkus. Selain itu, anjurkan pasien untuk menggunakan alat dengan konsisten (Kuat; Rendah).

Alasan: Secara keseluruhan, bukti menunjukkan bahwa alat *offloading* setinggi lutut yang dapat dilepas maupun tidak dapat dilepas memberikan hasil klinis yang lebih baik atau lebih berpotensi menyembuhkan dibanding alat setinggi pergelangan kaki (lihat alasan pada rekomendasi 1 dan 2). Tetapi, alat setinggi lutut memiliki beberapa kontraindikasi (lihat alasan pada rekomendasi 1 dan 2) dan adanya intoleransi pada pasien, seperti ketidakstabilan gait terkait penggunaan alat, abrasi atau komplikasi lain dari gips atau dinding alat, atau penolakan pasien untuk menggunakan alat tersebut. Alasan lainnya dapat berupa ketidaksediaan alat *offloading* setinggi lutut. Pada kasus tersebut, dapat dipertimbangkan penggunaan



alat *offloading* setinggi pergelangan kaki. Alat tersebut termasuk alat bantu jalan setinggi pergelangan kaki, sepatu gips, *half shoes*, sepatu *offloading* untuk telapak kaki bagian depan, *healing shoes* paska operasi dan sepatu sementara yang dibuat khusus.

Tinjauan sistematis kami³¹ tidak mengidentifikasi adanya studi terkontrol yang secara spesifik membandingkan efektivitas kesembuhan, hasil kesembuhan lainnya, KTD, preferensi pasien atau biaya dari penggunaan alat setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas dengan alas kaki terapeutik konvensional atau standar, atau intervensi *offloading* lainnya.

Beberapa studi tidak terkontrol menunjukkan bahwa 70-96% ulkus plantar kaki dapat disembuhkan dalam jangka waktu 34-79 hari dengan penggunaan alat *offloading* setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas, apabila digunakan secara teratur.⁶⁸⁻⁷² Sejumlah studi potong lintang lainnya juga secara konsisten menemukan bahwa berbagai alat *offloading* setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas lebih efektif untuk menurunkan tekanan plantar pada telapak kaki bagian depan dibanding berbagai macam intervensi alas kaki lainnya (yang dibuat khusus, terapeutik, kedalaman ekstra, alas kaki konvensional atau standar).^{53,54,64,65,73-77} Tidak ditemukan studi yang meneliti aktivitas *weight-bearing* atau kepatuhan pasien, sehingga kami menyimpulkan bahwa alat setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas memiliki potensi kesembuhan lebih tinggi ketika digunakan dibanding alas kaki konvensional atau terapeutik atau alat intervensi *offloading* yang tidak setinggi lutut lainnya.

Perbedaan KTD penggunaan alat *offloading* setinggi pergelangan kaki dengan intervensi alas kaki tidak dilaporkan pada literatur. Berdasarkan pendapat para ahli, kami menyimpulkan bahwa alat *offloading* setinggi pergelangan kaki memiliki tingkat KTD yang rendah, dan sebanding



dengan alas kaki konvensional atau terapeutik. KTD dapat termasuk abrasi minor, lenting, masalah gait minor atau instabilitas, dan ulkus baru pada penggunaan sepatu gips, apabila pemasangannya kurang baik. Namun, harus diingat bahwa *half-shoe* dengan bentuk tradisional, yang hanya menopang kaki bagian tengah dan tumit,⁷¹ berbeda dari sepatu *offloading* telapak kaki bagian depan, dikontraindikasikan karena berisiko menyebabkan fraktur pada telapak kaki bagian tengah.

Dua studi mengenai preferensi pasien^{74,75} melaporkan bahwa pasien memiliki kenyamanan yang sama pada penggunaan alat bantu jalan setinggi pergelangan kaki dan alas kaki standar.⁷⁵ Akan tetapi, tingkat kenyamanan dengan penggunaan sepatu *offloading* untuk telapak kaki bagian depan yang lain lebih rendah dibanding penggunaan alas kaki standar.⁷⁴ Sebuah studi yang baru dilakukan melaporkan bahwa penggunaan alat bantu jalan setinggi pergelangan kaki memiliki tingkat kenyamanan pasien yang serupa dengan penggunaan sepatu atletik apabila sepatu pada kaki bagian kontralateral dinaikkan untuk mengkompensasi perbedaan panjang kaki.⁵³ Berdasarkan pendapat para ahli, pasien lebih memilih untuk menggunakan alat bantu jalan setinggi pergelangan kaki dibandingkan sepatu *offloading* untuk telapak kaki bagian depan, karena sepatu *offloading* untuk telapak kaki bagian depan memiliki *rocker outsole* negatif sehingga dapat menyebabkan masalah gait.

Kami tidak menemukan studi mengenai biaya. Biaya terapi mungkin lebih rendah untuk beberapa alat *offloading* setinggi pergelangan kaki (mis. sepatu gips, sepatu *offloading* untuk telapak kaki bagian depan), terutama jika alat tersebut tidak perlu diganti selama masa terapi. Namun, biaya untuk penggunaan alas kaki terapeutik diperkirakan lebih tinggi dibandingkan alat setinggi pergelangan kaki lainnya.



Kesimpulannya, semua bukti pada rekomendasi ini didapatkan dari studi potong lintang dan pendapat para ahli, sehingga kualitas bukti untuk rekomendasi ini dinilai cukup rendah. Kami menilai rekomendasi ini kuat dengan mempertimbangkan manfaat kesembuhan yang lebih tinggi dengan penggunaan alat setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas dibanding alas kaki konvensional atau terapeutik, hasil yang lebih baik pada tekanan plantar, rendahnya angka kejadian bahaya yang diharapkan, preferensi pasien, dan biaya. Terutama untuk negara-negara dengan sumber daya yang kurang atau kurangnya teknisi gips yang terlatih, alat setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas ini mungkin merupakan intervensi *offloading* yang sesuai untuk mengobati ulkus plantar neuropatik pada telapak kaki bagian depan.

ALAS KAKI

PICO 4: Pada pasien dengan UKD plantar, apakah alas kaki konvensional atau standar lebih efektif untuk penyembuhan UKD dibanding dengan intervensi *offloading* lainnya (non-bedah)?

Rekomendasi 4a: Pada penyandang diabetes dengan ulkus plantar neuropatik pada telapak kaki bagian depan atau tengah, instruksikan pasien untuk tidak menggunakan alas kaki konvensional atau standar sebagai terapi *offloading* untuk membantu proses penyembuhan ulkus, kecuali alat *offloading* yang disebutkan di atas tidak tersedia (Kuat; Sedang).



Alasan: Tidak ditemukan studi yang menunjukkan efektivitas dari penggunaan alas kaki terapeutik konvensional atau standar sebagai intervensi primer pada kesembuhan ulkus kaki plantar neuropatik. Pada studi yang menggunakan alas kaki tersebut sebagai intervensi pembandingan, dilaporkan bahwa alas kaki konvensional atau standar terbukti lebih inferior dibandingkan alat *offloading* lainnya (yang dibuat khusus atau pra-fabrikasi, yang tidak dapat maupun dapat dilepas, yang setinggi lutut maupun pergelangan kaki) dalam mengurangi tekanan mekanik dan menyembuhkan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan secara efektif. Dua studi meta-analisis berkualitas tinggi menemukan bahwa alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas 62-68% lebih mungkin menyembuhkan ulkus plantar neuropatik pada telapak kaki bagian depan daripada alas kaki terapeutik ($p < 0,01$).^{34,47} Studi meta-analisis berkualitas tinggi lainnya,³⁵ yang menggunakan dua studi RCT berkualitas rendah,^{49,78} melaporkan bahwa alat *offloading* yang dapat dilepas 76% lebih mampu menyembuhkan ulkus dibandingkan alas kaki terapeutik, meski perbedaannya tidak signifikan ($p = 0,184$).³⁵ Studi RCT berkualitas rendah yang tidak termasuk dalam studi meta-analisis tersebut tidak menemukan adanya perbedaan pada penggunaan TCC, alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas atau alas kaki yang dimodifikasi pada tingkat kesembuhan ($p = 0,99$) dan waktu penyembuhan ($p = 0,77$).⁶¹

Empat studi RCT berkualitas rendah melaporkan kejadian tidak diharapkan (KTD) pada penggunaan alas kaki terapeutik dan semuanya dibandingkan dengan TCC. Dua studi RCT menemukan proporsi kejadian abrasi atau ulkus baru yang sama-sama rendah pada penggunaan TCC (0-4%) dan alas kaki (0-4%, $p =$ tidak dilaporkan).^{61,79} Sementara, dua studi RCT lainnya menemukan proporsi kejadian infeksi yang lebih rendah pada penggunaan TCC (0-3%) dibanding alas kaki (19-26%) ($p < 0,05$).^{49,78} Satu



studi meta-analisis berkualitas tinggi melaporkan adanya penghentian terapi yang secara signifikan lebih banyak akibat gabungan dari beberapa KTD, pemberhentian sukarela atau tidak dapat melakukan *follow-up* pada pasien yang diterapi dengan TCC dibanding alas kaki terapeutik ($p=0,003$).³⁴

Sebuah studi RCT berkualitas rendah melaporkan mengenai preferensi pasien, dan tidak menemukan perbedaan preferensi pada pasien yang menggunakan TCC dengan pasien yang menggunakan alas kaki (p ="tidak signifikan").⁷⁹ Satu studi RCT berkualitas rendah melaporkan bahwa biaya material alas kaki yang dimodifikasi lebih rendah dibandingkan TCC dan alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas dalam mengobati pasien dengan ulkus kaki (secara berurutan: \$7 vs \$20 vs \$35; $p<0,01$) (61). Namun, penilaian yang sudah disebutkan sebelumnya menunjukkan bahwa alas kaki terapeutik jauh lebih tidak efektif secara biaya dibandingkan alat *offloading* yang tidak dapat dilepas (TCC dan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas) dan dapat dilepas (alat bantu jalan yang dapat dilepas) lainnya.³⁴

Secara keseluruhan, berdasarkan data yang didapat dari berbagai studi meta-analisis yang secara konsisten mendukung penggunaan alat *offloading* dibanding alas kaki terapeutik konvensional atau standar untuk penyembuhan ulkus plantar neuropatik pada telapak kaki bagian depan, kami menilai kualitas bukti yang didapat termasuk kualitas sedang. Berdasarkan kejadian KTD yang lebih berat, biaya yang lebih tinggi, dan preferensi pasien yang serupa pada penggunaan alas kaki terapeutik, kami menilai rekomendasi ini kuat.



TEKNIK OFFLOADING LAINNYA

PICO 5: Pada pasien dengan UKD plantar, apakah teknik *offloading* lainnya yang bukan dalam bentuk alat atau alas kaki efektif untuk penyembuhan UKD?

Rekomendasi 4b: Pada keadaan tidak tersedianya semua alat *offloading* yang telah disebutkan di atas, pertimbangkan penggunaan *felted foam* yang dikombinasi dengan alas kaki terapeutik konvensional atau standar yang sesuai ukuran sebagai pilihan terapi *offloading* keempat untuk membantu proses penyembuhan ulkus (Lemah; Rendah).

Alasan: Meskipun survei menunjukkan tingginya angka penggunaan teknik *offloading* lainnya (terutama *felted foam*) oleh dokter,^{17,18} bukti untuk mendukung bahwa teknik *offloading* lainnya efektif untuk menyembuhkan ulkus kaki plantar neuropatik masih terbatas.¹⁰ Teknik *offloading* lainnya didefinisikan sebagai intervensi yang dilakukan dengan tujuan untuk mengurangi tekanan mekanik dari area kaki yang spesifik, yang bukan merupakan alat *offloading*, alas kaki, atau pembedahan.

Tinjauan sistematis terbaru kami³¹ menemukan 3 studi terkontrol yang berkualitas rendah^{70,80,81} yang meneliti teknik *offloading* lainnya untuk penyembuhan ulkus plantar kaki neuropatik. Ketiga studi tersebut menganalisis mengenai lapisan *felted foam*.^{70,80,81} Tidak didapatkan studi terkontrol yang mengidentifikasi tirah baring, kruk, kursi roda, *dressing offloading*, debridemen kalus, latihan kekuatan dan peregangan kaki, atau latihan gait untuk menyembuhkan UKD dengan efektif.

Satu studi RCT berkualitas rendah menunjukkan waktu penyembuhan yang secara bermakna lebih pendek pada penggunaan *felted foam*



dengan sepatu paska-operasi dibanding dengan penggunaan *half-shoe* tanpa *felted foam*.⁸¹ Studi RCT berkualitas rendah lainnya menunjukkan tidak ditemukan perbedaan pengecilan ukuran ulkus di minggu ke-4, pada penggunaan *felted foam* yang disesuaikan dengan ukuran kaki untuk penggunaan sepatu paska operasi dibandingkan *felted foam* yang disesuaikan langsung pada sepatu paska-operasi.⁸⁰ Sebuah studi kohort retrospektif berkualitas rendah tidak menemukan adanya perbedaan kesembuhan ulkus atau waktu penyembuhan pada penggunaan *felted foam* yang disesuaikan dengan ukuran kaki untuk penggunaan sepatu paska-operasi, *felted foam* yang disesuaikan dengan sepatu paska-operasi, *walking splint* atau TCC.⁷⁰ Selain itu, dua studi potong lintang menemukan bahwa penggunaan *felted foam* pada sepatu paska-operasi dapat mengurangi tekanan plantar dalam satu minggu dibanding dengan hanya menggunakan sepatu paska-operasi saja.^{82,83} Kami menyimpulkan bahwa penggunaan *felted foam* bersamaan dengan alat *offloading* setinggi pergelangan kaki lebih efektif untuk mengurangi tekanan plantar dan menyembuhkan UKD plantar neuropatik dibanding dengan hanya memakai alat *offloading* saja. Selain itu, kami menilai adanya efektivitas yang serupa apabila *felted foam* dikenakan bersamaan dengan alas kaki terapeutik konvensional atau standar yang sesuai dengan ukuran, jika dibandingkan dengan hanya mengenakan alas kaki saja.

Dua studi terkontrol yang melaporkan KTD menemukan angka serupa pada KTD dengan penggunaan *felted foam* bersamaan dengan alat *offloading* setinggi pergelangan kaki dibandingkan dengan penggunaan alat setinggi pergelangan kaki saja, seperti luka/maserasi minor pada kulit (10% vs 20%) dan infeksi baru (25% vs 23%).^{80,81} Belum didapatkan studi terkontrol yang meneliti tentang preferensi pasien atau biaya; tetapi, pasien akan lebih memilih untuk menggunakan *felted foam* karena



mudah digunakan. Harga *felted foam* relatif murah, namun perlu sering diganti. Berdasarkan bukti yang didapat dari studi yang sudah dilakukan, *felted foam* dapat digunakan pada alat *offloading* setinggi pergelangan kaki atau apabila tidak tersedia alat *offloading* maka dapat digunakan sebagai tambahan pada alas kaki terapeutik konvensional atau standar yang sesuai ukuran. Kami mendefinisikan alas kaki yang sesuai ukuran sebagai alas kaki yang memiliki ruang yang cukup untuk bentuk kaki pasien serta *felted foam*. Hal ini memungkinkan terapi *offloading* untuk ulkus apabila alat *offloading* lainnya, seperti yang dijelaskan pada rekomendasi 1 dan 3, tidak tersedia. *Felted foam* yang disesuaikan dengan bentuk kaki maupun alas sepatu tidak memberikan hasil yang berbeda pada kesembuhan, meskipun kesesuaian *foam* pada kaki tentu lebih memberikan efek *offloading* apabila pasien tidak patuh dalam mengenakan sepatu.

Singkatnya, berdasarkan beberapa studi terkontrol berkualitas rendah, serta kesulitan dalam menentukan efek *felted foam* pada studi tersebut, kami menilai kualitas bukti yang didapat rendah. Manfaat yang dapat ditemukan pada penggunaan *felted foam* mungkin lebih banyak dibanding dengan efek sampingnya. Dengan kurangnya informasi mengenai biaya dan preferensi pasien, kami menilai kekuatan rekomendasi ini lemah. Berdasarkan bukti yang didapat dari studi dan pendapat ahli mengenai semua intervensi *offloading*, *felted foam* dapat menjadi tambahan untuk alat *offloading*, atau apabila alat *offloading* tidak tersedia maka *felted foam* dapat dikombinasikan dengan alas kaki terapeutik konvensional atau standar yang sesuai ukuran sebagai pilihan terapi *offloading* ke-4 untuk penyembuhan ulkus. Namun, tidak disarankan menggunakan *felted foam* sebagai modalitas pengobatan tunggal.



TEKNIK *OFFLOADING* PEMBEDAHAN

PICO 6: Pada pasien dengan UKD, apakah teknik *offloading* pembedahan efektif untuk menyembuhkan UKD dibandingkan intervensi *offloading* non-pembedahan?

Rekomendasi 5: Pada penyandang diabetes dengan ulkus plantar kaput metatarsal neuropatik, pertimbangkan pemanjangan tendon Achilles, reseksi kepala metatarsal, atau artroplasti sendi untuk membantu penyembuhan ulkus, jika terapi *offloading* non-bedah tidak berhasil (Lemah; Rendah).

Alasan: Teknik *offloading* pembedahan telah lama digunakan pada ulkus plantar yang dianggap sulit sembuh dengan intervensi *offloading* non-bedah.⁵⁸ Teknik tersebut merubah struktur kaki, sehingga memberikan solusi *offloading* yang lebih permanen pada area kaki dengan tekanan mekanik tinggi, meskipun pasien tidak patuh dalam menggunakan alat *offloading*. Namun, *offloading* pembedahan berpotensi meningkatkan risiko komplikasi.⁵⁸ *Offloading* pembedahan didefinisikan sebagai prosedur pembedahan yang dilakukan dengan tujuan untuk meringankan tekanan mekanik pada area kaki spesifik, termasuk pemanjangan tendon Achilles, reseksi kepala metatarsal, osteotomi, artroplasti, ostektomi, eksostektomi, fiksasi eksternal, transfer atau tenotomi tendon fleksor, dan *filler* jaringan seperti silikon atau lemak.

Pada tinjauan sistematis kami,³¹ kami mengidentifikasi satu studi meta-analisis berkualitas tinggi pada topik ini,⁸⁴ yang mencakup 2 studi RCT yaitu satu berkualitas tinggi⁸⁵ dan satu berkualitas rendah.⁸⁶ Studi tersebut meneliti tentang pemanjangan tendon Achilles dan



reseksi *gastrocnemius* sebagai tambahan dari TCC dibandingkan dengan penggunaan TCC saja.⁸⁴ Tidak ditemukan perbedaan pada proporsi ulkus yang sembuh atau waktu penyembuhan.⁸⁴ Studi RCT yang berkualitas tinggi menunjukkan efek yang kecil namun tidak signifikan secara statistik antara dilakukannya pemanjangan tendon Achilles bersamaan dengan penggunaan TCC dibandingkan dengan hanya penggunaan TCC saja pada pasien dengan penurunan kemampuan dorsifleksi pergelangan kaki, baik pada proporsi ulkus yang sembuh (100% v 88%, $p=0,12$) maupun waktu penyembuhan (40,8 hari v 57,5 hari, $p=0,14$).⁸⁵ Empat studi retrospektif tidak terkontrol menemukan penyembuhan ulkus 80-95% dalam 3 bulan dengan pemanjangan tendon Achilles.⁸⁷⁻⁹⁰

Sebuah studi RCT berkualitas tinggi menemukan bahwa kombinasi reseksi kepala metatarsal dengan penggunaan alas kaki terapeutik memiliki tingkat kesembuhan ulkus lebih tinggi (95% vs 79%, $p<0,05$) dan waktu penyembuhan lebih singkat (47 vs 130 hari, $p<0,05$) dibanding dengan penggunaan alas kaki terapeutik saja.⁹¹ Tiga studi kohort retrospektif terkontrol dengan kualitas rendah juga menemukan bahwa reseksi kepala metatarsal memiliki waktu penyembuhan yang lebih singkat (21-350 hari $p<0,05$) dibandingkan intervensi *offloading* non-bedah (alat bantu jalan yang dapat dilepas, *healing sandal* dan alas kaki terapeutik).⁹²⁻⁹⁴ Selain itu, enam studi tidak terkontrol menunjukkan efek positif dari reseksi kepala metatarsal tunggal atau *pan* dalam waktu penyembuhan ulkus kaput metatarsal neuropatik, pada pasien yang gagal diterapi dengan terapi non-pembedahan.⁹⁵⁻¹⁰⁰

Dua studi kohort retrospektif terkontrol berkualitas rendah menginvestigasi artroplasti sendi metatarsal-falangeal sebagai tambahan dari TCC dan menemukan waktu penyembuhan yang lebih singkat (24-43 hari, $p<0,05$) dibanding dengan alat *offloading* yang tidak dapat dilepas (TCC atau alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas).^{101,102} Empat studi



tidak terkontrol menunjukkan 91-100% ulkus jari kaki plantar, lateral, atau dorsal membaik dengan artroplastik sendi interfalangeal atau metatarsal-falangeal.¹⁰³⁻¹⁰⁶

Potensi bahaya dari teknik pembedahan adalah komplikasi paska-operasi, infeksi, masalah gait, neuro-osteartropati Charcot akut, ruptur tendon Achilles dan ulkus transfer.^{87,97,99} Studi terkontrol mengenai KTD memberikan hasil beragam,^{85,91-93,101,102} termasuk peningkatan signifikan ulkus tumit setelah dilakukan pemanjangan tendon Achilles dibandingkan dengan hanya menggunakan TCC saja (13% vs 0%, $p < 0,05$). Akan tetapi, didapatkan jumlah yang serupa pada kejadian abrasi (13% vs 18%), infeksi (3% vs 0%), amputasi (0% vs 3%), jatuh (7% vs 0%) dan kematian (10% vs 9%).⁸⁵ Kebanyakan studi lainnya membandingkan teknik pembedahan dengan alat *offloading* yang dapat dilepas atau alas kaki, dan menunjukkan hasil KTD yang tidak signifikan pada setiap intervensi, termasuk infeksi (5-40% vs 13-65%) dan amputasi (5-7% vs 10-13%) ($p > 0,05$).^{91-93,101} Satu studi terkontrol berkualitas tinggi terbaru mengenai reseksi kepala metatarsal menemukan penurunan signifikan angka hospitalisasi dan infeksi dibanding kontrol *offloading* non-bedah yang dijelaskan sebagai "non-weight bearing dan sepatu khusus" ($p < 0,05$).⁹⁴

Hanya ada satu studi terkontrol mengenai preferensi pasien, yang melaporkan ketidaknyamanan yang tinggi pada kelompok *offloading* pembedahan pada masa penyembuhan ($p < 0,05$), namun tingkat kepuasan kelompok tersebut lebih tinggi pasca terapi dibanding kelompok dengan alas kaki terapeutik ($p < 0,01$).⁹¹ Kami tidak menemukan penelitian terkontrol menegai biaya. Biaya terapi intervensi pembedahan secara umum lebih tinggi daripada terapi non-pembedahan, meskipun satu studi menemukan tidak ada perbedaan biaya antara reseksi kepala metatarsal dan terapi non-bedah untuk ulkus kaki plantar.⁹⁹



Singkatnya, ditemukan beberapa bukti yang mendukung teknik *offloading* pembedahan dibanding non-bedah untuk meningkatkan waktu penyembuhan ulkus kaki plantar yang sulit disembuhkan setelah terapi non-bedah yang tidak berhasil. Tetapi, berdasarkan jumlah studi terkontrol yang sedikit untuk masing-masing intervensi pembedahan, serta kualitas studi yang secara umum rendah dan manfaat yang beragam, kami menilai kualitas bukti dari rekomendasi ini rendah. Masih belum jelas apakah manfaat yang didapat lebih banyak daripada efek samping yang dapat terjadi, karena manfaat yang didapat hanya pada waktu penyembuhan dan bukan pada proposi kesembuhan. Pasien mungkin lebih memilih terapi pembedahan setelah terapi non-bedah jangka panjang dan tidak berhasil (seperti pada alat *offloading* setinggi lutut). Sehingga, kami menilai kekuatan rekomendasi ini lemah. Namun, kami merekomendasikan untuk mempertimbangkan teknik *offloading* pembedahan jika terapi *offloading* non-bedah tidak berhasil menyembuhkan ulkus kaki. Terapi *offloading* pembedahan dikontraindikasikan jika terdapat iskemia berat, sehingga harus diutamakan untuk mengatasi iskemia terlebih dahulu.

Rekomendasi 6: Pada pasien diabetes dengan ulkus plantar atau digitalis neuropatik, pertimbangkan menggunakan tenotomi fleksor digitalis untuk membantu penyembuhan ulkus, jika terapi *offloading* non-bedah tidak berhasil (Lemah; Rendah).

Alasan: Dua tinjauan sistematis terbaru mengidentifikasi keberhasilan tenotomi fleksor digitalis pada UKD.^{107,108} Kedua tinjauan mengidentifikasi lima studi tidak terkontrol yang sama¹⁰⁹⁻¹¹³ dan salah satu tinjauan mengidentifikasi studi yang ke-6 tidak terkontrol.¹¹⁴ Tinjauan sistematis yang lebih besar melaporkan rata-rata tingkat kesembuhan 97% dalam



±29.5 hari.¹⁰⁷ Sebagaimana besar studi yang meneliti KTD melaporkan adanya kejadian infeksi (2-7%), lesi transfer (5-16%), amputasi (2-9%) atau rekurensi ulkus (0-21%).¹⁰⁷ Tidak ada studi yang melaporkan preferensi pasien atau biaya.

Meskipun studi terkontrol masih sedikit, kami menganggap prosedur ini sebagai intervensi yang menjanjikan terutama untuk pasien dengan ulkus *hammertoe* dan digitalis yang keras yang tidak berhasil disembuhkan dengan terapi non-bedah. Namun, kualitas bukti dari rekomendasi ini lemah. Manfaat yang didapat dari tenotomi fleksor digitalis mungkin lebih banyak daripada potensi bahaya yang ada. Pasien dengan ulkus digitalis yang tidak sembuh dengan terapi non-bedah akan lebih memilih terapi tenotomi fleksor, yang dapat dilakukan pada saat rawat jalan, tanpa perlu imobilisasi. Biaya dan efektivitas biaya dari prosedur ini masih belum dievaluasi, sehingga kami menilai kekuatan rekomendasi ini lemah.

ULKUS LAINNYA

PICO 7: Pada pasien UKD plantar dengan komplikasi infeksi atau iskemia, intervensi *offloading* manakah yang efektif untuk penyembuhan UKD?

Rekomendasi 7a: Pada penyandang diabetes dengan ulkus plantar neuropatik pada telapak kaki bagian depan atau tengah dengan infeksi atau iskemia ringan, pertimbangkan penggunaan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas untuk membantu proses penyembuhan ulkus (Lemah; Rendah).



Rekomendasi 7b: Pada penyandang diabetes dengan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan atau tengah dengan infeksi dan iskemia ringan, atau dengan infeksi sedang, atau iskemia sedang, pertimbangkan penggunaan alat *offloading* setinggi lutut yang dapat dilepas untuk membantu proses penyembuhan ulkus (Lemah; Rendah).

Rekomendasi 7c: Pada penyandang diabetes dengan ulkus plantar neuropatik pada telapak kaki bagian depan atau tengah dengan infeksi dan iskemia sedang, atau dengan infeksi berat, atau iskemia berat, utamakan untuk mengatasi infeksi dan/atau iskemia terlebih dahulu, dan pertimbangkan penggunaan intervensi *offloading* yang dapat dilepas berdasarkan fungsi, status ambulatori dan tingkat aktivitas pasien untuk membantu proses penyembuhan ulkus (Lemah; Rendah).

Alasan: Kebanyakan ulkus plantar yang ditemukan pada praktik klinis tidak berupa ulkus neuropati saja, tetapi disertai infeksi dan/atau iskemia. Oleh karena kondisi neuropati dan tekanan mekanik sering menyebabkan dan mempengaruhi ulkus, perlu dilakukan *offloading*. Namun, tenaga kesehatan profesional harus lebih berhati-hati dalam memilih terapi *offloading* yang akan digunakan dan kapan menggunakannya jika ulkus sudah disertai komplikasi infeksi atau iskemia.

Seperti yang telah diidentifikasi pada Rekomendasi 1, penggunaan alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas dapat dipertimbangkan untuk penyembuhan ulkus plantar neuropatik pada kaki bagian depan dengan infeksi ringan, jumlah eksudat ringan-sedang atau iskemia ringan.^{34-36,39,45,52} Alat *Offloading* yang tidak dapat dilepas tidak boleh digunakan pada ulkus dengan infeksi sedang-berat, pada ulkus dengan banyak eksudat yang membutuhkan perawatan atau inspeksi luka lokal yang lebih sering, pada ulkus dengan iskemia sedang-berat yang



cenderung tidak membaik, atau pada ulkus dengan infeksi disertai iskemia ringan.^{34-36,39,45,52}

Alat *offloading* setinggi lutut yang dapat dilepas dapat dipertimbangkan pada ulkus dengan infeksi disertai iskemia ringan, pada ulkus dengan banyak eksudat, pada ulkus dengan infeksi atau iskemia sedang, atau pada semua kondisi yang membutuhkan perawatan atau inspeksi luka lokal yang lebih sering. Namun, jika pada ulkus plantar neuropatik pada telapak kaki bagian depan didapatkan komplikasi infeksi disertai iskemia sedang, atau dengan infeksi berat, atau iskemia berat, maka infeksi atau iskemia harus ditangani lebih dahulu dan intervensi *offloading* harus diaplikasikan berdasarkan fungsi, status ambulatori, dan tingkat aktivitas pasien.

Secara keseluruhan kualitas bukti rekomendasi ini rendah karena hanya didasari oleh beberapa studi observasional,^{39,45,47,48} interpretasi dari sub-kelompok kecil pasien dengan komplikasi tersebut pada studi terkontrol yang lebih besar,⁴⁹⁻⁵¹ dan pendapat para ahli, tetapi dengan catatan bahwa ulkus plantar ini masih membutuhkan *offloading* untuk penyembuhan.^{33,34} Selain itu, berdasarkan kurangnya bukti serta tidak adanya data mengenai manfaat dan efek samping dari tindakan, preferensi pasien, dan biaya, kekuatan rekomendasi ini lemah.

PICO 8: Pada pasien UKD plantar pada kaki bagian belakang, intervensi *offloading* manakah yang efektif untuk penyembuhan UKD?



Rekomendasi 8: Pada pasien diabetes dengan ulkus tumit plantar neuropatik, pertimbangkan penggunaan alat *offloading* setinggi lutut atau intervensi *offloading* lainnya yang menurunkan tekanan plantar pada tumit secara efektif dan dapat ditoleransi oleh pasien, untuk membantu proses penyembuhan ulkus. (Lemah; Rendah).

Alasan: Ulkus tumit plantar neuropatik lebih jarang ditemukan daripada ulkus pada telapak kaki bagian depan,¹¹⁵ tetapi dapat menjadi tantangan lebih sulit untuk terapi *offloading* dan penyembuhan.⁵⁸ Bukti yang didapatkan mengenai intervensi *offloading* untuk mengobati ulkus plantar pada kaki bagian belakang masih jarang.

Tinjauan sistematis kami yang terbaru³¹ hanya mengidentifikasi satu studi terkontrol yang secara spesifik melaporkan kesembuhan pada ulkus tumit plantar.⁷⁸ Studi RCT berkualitas rendah ini melaporkan bahwa ulkus yang diterapi *offloading* dengan TCC memiliki waktu penyembuhan lebih cepat daripada menggunakan alas kaki terapeutik (69 hari vs 107 hari), namun tidak terdapat laporan signifikansi secara statistik.⁷⁸ Studi RCT lainnya yang berkualitas tinggi membandingkan gips tumit *fiberglass* yang dibuat khusus disertai perawatan luka standar pada pasien dengan ulkus tumit, tetapi hampir semuanya non-plantar (72%).²¹ Peneliti tidak secara spesifik melaporkan ulkus tumit plantar.

Karena tingkat kesembuhan masih terbatas, kami melakukan penilaian lain mengenai *offloading* seperti yang sudah direkomendasikan sebelumnya¹¹ dan mengidentifikasi tiga studi terkontrol yang meneliti penurunan tekanan plantar. Satu studi RCT berkualitas tinggi menemukan penurunan tekanan tumit plantar yang sedikit lebih tinggi dari tekanan *baseline* kaki telanjang pada peserta yang menggunakan TCC dibandingkan dengan yang menggunakan alat bantu jalan setinggi lutut, namun perbedaan



ini tidak signifikan (54% vs 40%, $p=0,11$).⁶² RCT berkualitas tinggi lainnya menemukan peningkatan yang signifikan pada tekanan tumit plantar yang menjalani prosedur pemanjangan tendon Achilles disertai penggunaan TCC dibanding dengan penggunaan TCC saja (70.6 ± 28.1 vs 55.8 ± 30.7 N/cm², $p=0,018$).¹¹⁶ Studi terkontrol tidak teracak berkualitas rendah lainnya melaporkan adanya peningkatan 10% tekanan tumit plantar pada penggunaan intervensi alat bantu jalan setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas dari tekanan *baseline* penggunaan alas kaki konvensional.¹¹⁷

Beberapa studi potong lintang juga menginvestigasi efek intervensi *offloading* yang berbeda pada tekanan tumit plantar.^{65,66,118} Tiga studi meneliti perbandingan TCC dengan alat bantu jalan setinggi lutut dan menemukan hasil yang beragam. Satu studi menyatakan bahwa TCC memiliki penurunan tekanan tumit plantar yang sedikit lebih tinggi.¹¹⁸ Studi lainnya menemukan bahwa alat bantu jalan setinggi lutut lebih menurunkan tekanan tumit plantar,⁶⁵ dan studi ketiga menemukan bahwa keduanya sama dalam mengurangi tekanan.⁶⁶ Beberapa studi lainnya menemukan bahwa alat setinggi lutut yang dapat dilepas (alat bantu jalan dan TCC *bivalve*) memiliki penurunan tekanan tumit plantar yang sedikit lebih tinggi dibanding alat setinggi pergelangan kaki (alat bantu jalan, sepatu gips, sepatu *healing* paska operasi),^{65,67,76} namun tidak selalulu signifikan secara statisik.^{66,67} Studi lainnya menemukan bahwa alat setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas memiliki penurunan tekanan tumit plantar yang lebih besar dibanding alas kaki terapeutik dan standar.⁷⁴⁻⁷⁶ Sepatu penyokong tumit didesain khusus untuk menurunkan beban pada tumit, namun belum dilakukan uji efikasi untuk penurunan tekanan sampai saat ini.

Tidak ditemukan studi terkontrol yang meneliti KTD pada terapi ulkus tumit plantar. Tetapi, satu studi RCT menemukan peningkatan kejadian ulkus tumit plantar baru pada pasien yang menjalani prosedur pemanjangan



tendon Achilles disertai penggunaan TCC untuk menyembuhkan ulkus kaki bagian depan dibanding penggunaan TCC saja, tetapi tidak diketahui signifikansinya (13% vs 0%).⁸⁵ Sebaliknya, kami beranggapan bahwa KTD dari intervensi *offloading* lainnya akan serupa dengan KTD dari intervensi UKD bagian depan. Sehingga, kami menganggap alat setinggi lutut yang tidak dapat dan dapat dilepas memiliki angka insidensi bahaya yang rendah, namun berpotensi sedikit lebih tinggi daripada alat setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas. Tidak ditemukan studi yang melaporkan preferensi atau biaya tatalaksana ulkus tumit plantar.

Secara singkat, terdapat beberapa bukti yang menunjukkan bahwa penggunaan alat *offloading* setinggi lutut lebih efektif dalam hal waktu penyembuhan dan penurunan tekanan plantar pada tumit dibanding intervensi *offloading* lainnya. Namun, berdasarkan satu studi terkontrol berkualitas rendah yang membanding sub-kelompok dan beberapa studi tidak terkontrol, kami menilai kualitas bukti ini rendah. Mempertimbangkan manfaat yang kecil dalam hal waktu penyembuhan dan penurunan tekanan plantar dibanding intervensi *offloading* lainnya dan kurangnya data yang ada mengenai bahaya, preferensi pasien dan biaya, kami menilai kekuatan rekomendasi ini rendah, sehingga kami merekomendasikan untuk mempertimbangkan penggunaan alat *offloading* setinggi lutut atau intervensi *offloading* lainnya yang dapat memberikan penurunan tekanan plantar pada tumit yang lebih efektif.

PICO 9: Pada pasien UKD non-plantar, intervensi *offloading* manakah yang efektif untuk penyembuhan UKD?



Rekomendasi 9: Pada penyandang diabetes dengan ulkus kaki non-plantar, gunakan alat *offloading* setinggi pergelangan kaki yang dapat dilepas, modifikasi alas kaki, pemberi jarak jari kaki, atau ortosis, bergantung tipe dan lokasi ulkus kaki, untuk membantu proses penyembuhan ulkus (Kuat; Lemah).

Alasan: Secara keseluruhan, bukti yang tersedia mengenai pengobatan ulkus kaki non-plantar masih sedikit, meskipun UKD non-plantar sering terjadi dan membutuhkan bantuan pengurangan tekanan mekanik.¹¹⁵ Tinjauan sistematis kami yang terbaru³¹ mengidentifikasi satu studi terkontrol yang sebagian membahas topik ini.²¹ Studi RCT berkualitas tinggi ini membandingkan gips tumit *fiberglass* yang dibuat khusus sebagai tambahan dari terapi standar dengan yang menjalankan terapi standar saja, pada pasien yang sebagian besar (72%) memiliki UKD tumit non-plantar.²¹ Tidak ditemukan perbedaan pada kesembuhan ulkus, KTD, atau preferensi pasien, tetapi pada penggunaan gips tumit didapatkan pengeluaran biaya yang lebih tinggi.²¹ Meskipun mayoritas pasien yang dimasukkan di dalam studi RCT adalah pasien dengan UKD non-plantar, studi RCT tersebut tidak melaporkan hasil yang spesifik untuk UKD non-plantar.²¹

Oleh karena itu, sampai tersedianya bukti terbaru dan bergantung lokasi ulkus non-plantar, kami menyarankan berbagai modalitas yang dapat dipertimbangkan, termasuk alat *offloading* setinggi pergelangan kaki, modifikasi alas kaki konvensional atau terapeutik, pemberi jarak jari kaki, dan ortosis. Alas kaki tidak harus terapeutik, namun dapat termasuk alas kaki konvensional yang sesuai ukuran, atau dimodifikasi untuk mencegah kontak langsung dengan ulkus. Modalitas yang dipilih harus berdasarkan prinsip bahwa modalitas tersebut dapat mencegah tekanan mekanik



maupun kontak dengan ulkus, dan sesuai dengan ukuran kaki sehingga tidak menimbulkan lesi baru.

Berdasarkan studi RCT dan pendapat para ahli, kami memperkirakan potensi bahaya seperti lesi yang disebabkan langsung oleh modalitas lain pada kaki lebih minimal. Kami juga mengantisipasi bahwa pasien kemungkinan akan lebih memilih menggunakan modalitas ini untuk pengobatan ulkus kaki non-plantar, karena mereka harus lebih memberikan perawatan khusus untuk ulkus mereka dibandingkan dengan perawatan standar saja. Kami juga menyarankan biaya tambahan untuk menerapkan modalitas ini relatif rendah.

Singkatnya, dikarenakan kurangnya data, kami menilai kualitas bukti untuk rekomendasi ini rendah. Namun kami menilai kekuatan rekomendasi ini kuat. Hal ini berdasarkan pendapat kami bahwa dibandingkan dengan perawatan luka standar saja, modalitas ini dapat memberikan manfaat yang lebih banyak untuk penyembuhan UKD, penurunan tekanan mekanik, dan preferensi pasien, yang lebih besar daripada bahaya dan biayanya.

KONTROVERSI DAN PERTIMBANGAN

1. Sejak pedoman terakhir, TCC bukan lagi satu-satunya pilihan pengobatan standar baku emas yang dapat menyembuhkan ulkus plantar kaki depan dengan efektif. Alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas telah ditunjang dengan lebih banyak studi selama 4 tahun terakhir dan dibuktikan sama efektifnya dengan TCC. Hal ini telah mengubah pandangan tradisional tentang intervensi *offloading*, di mana perbandingan utamanya adalah TCC versus intervensi *offloading* lainnya, tetapi sekarang menjadi perangkat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas versus intervensi *offloading* lainnya. Hal ini memiliki implikasi positif untuk kondisi dimana bahan pembuatan gips



atau tenaga ahli penggunaan gips tidak tersedia. Pada kondisi-kondisi tersebut, bergantung pada preferensi dan kenyamanan pasien, dapat digunakan alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas.

2. Dalam sejumlah besar studi yang meneliti efektivitas TCC atau alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas, terdapat banyak versi, jenis, dan metode perangkat dan gips yang berbeda telah digunakan. Versi yang berbeda-beda ini berpotensi menghasilkan luaran yang berbeda dan biaya yang bervariasi. Diperlukan studi lebih lanjut untuk membandingkan versi gips atau alat bantu jalan yang satu sama lain, sehingga kita dapat mengambil keputusan lebih tepat mengenai jenis gips atau alat bantu jalan mana yang paling baik digunakan sebagai alat *offloading* setinggi lutut yang tidak dapat dilepas.
3. Demikian pula, terdapat banyak perangkat *offloading* berbeda yang didefinisikan sebagai “alat *offloading* setinggi pergelangan kaki” seperti alat bantu jalan setinggi pergelangan kaki, sepatu *offloading* kaki depan, sepatu gips, sandal kesehatan, sepatu kesehatan paska operasi, sepatu yang dibuat khusus, dll. Perangkat ini bisa merupakan alat yang digunakan tepat di atas pergelangan kaki atau di bawah pergelangan kaki, buatan pabrik atau dirancang khusus, dan dapat menghasilkan luaran yang berbeda dan biaya bervariasi. Diperlukan studi lebih lanjut untuk mempelajari efektivitas masing-masing perangkat *offloading* setinggi pergelangan kaki dalam penyembuhan ulkus kaki untuk menentukan alat mana yang paling efektif untuk penyembuhan ulkus dan mengurangi beban tekanan, sehingga kita juga dapat lebih tepat memutuskan alat *offloading* yang bisa dilepas mana yang paling baik untuk digunakan dalam praktik klinis.
4. Banyak RCT yang meneliti alat *offloading* tidak secara langsung mengukur sejauh mana tekanan mekanis dapat dikurangi dengan



penggunaan alat *offloading*. Padahal, pengukuran tersebut tidak hanya meningkatkan pemahaman kita mengenai peran alat *offloading*, melainkan juga luaran terapi. Dibutuhkan fokus lebih kuat pada pengukuran faktor-faktor yang berdampak pada tingkat stres mekanik yang menyebabkan perbedaan luaran kesembuhan, seperti tekanan plantar, gaya regangan, beban berat badan termasuk durasi berjalan dan berdiri, dan kepatuhan pasien menggunakan alat *offloading*.

5. Studi yang meneliti alat *offloading* telah berfokus hampir secara eksklusif pada terapi ulkus neuropatik pada plantar kaki depan tanpa komplikasi. Sedikit data yang tersedia tentang peran alat *offloading* dalam penyembuhan ulkus kaki plantar dengan komplikasi infeksi atau iskemia, ulkus kaki belakang, atau bahkan ulkus non-plantar, meski kejadian ulkus ini justru meningkat akhir-akhir ini dibandingkan beberapa tahun yang lalu. Kami telah membahas jenis ulkus kaki spesifik ini dalam PICO dan rekomendasi terpisah, yang mana sebagian besar didasarkan pada pendapat ahli. Sangat dibutuhkan studi berkualitas tinggi tentang penyembuhan ulkus selain ulkus neuropatik plantar kaki depan tanpa komplikasi.
6. Kepatuhan pasien terhadap intervensi yang diberikan sangat penting untuk penyembuhan ulkus kaki. Secara konsisten dilaporkan bahwa pasien yang tidak patuh terhadap intervensi memiliki luaran yang lebih buruk. Diperlukan lebih banyak penelitian dan praktik klinis yang lebih terfokus pada pengukuran dan perbaikan kepatuhan terhadap intervensi *offloading*.
7. Intervensi *offloading* pembedahan telah diterapkan untuk penyembuhan ulkus kaki, terutama pada pasien-pasien dimana intervensi *offloading* non-bedah lainnya gagal. Diperlukan lebih banyak RCT berkualitas tinggi mengenai prosedur *offloading* pembedahan untuk menentukan



efek intervensi bedah pada penyembuhan ulkus kaki, baik ulkus dengan maupun tanpa komplikasi.

8. Informasi mengenai bahaya dan efek samping sangat penting untuk menentukan apakah akan menggunakan intervensi *offloading* atau tidak, dan jika ya, intervensi yang mana. Sebagian besar RCT yang ada masih kurang kuat untuk menentukan apakah ada perbedaan efek samping antara intervensi *offloading* yang satu dengan yang lain. Sangat tidak memungkinkan juga untuk sebuah RCT menguji efek samping sebagai luaran utama. Akan tetapi, jika studi dimasa mendatang melaporkan efek samping dengan definisi yang sama, maka ada kemungkinan data-data tersebut bisa dikumpulkan dan diuji dalam sebuah meta-analisis yang lebih homogeny, sehingga dapat menjawab pertanyaan jenis intervensi mana yang menyebabkan efek samping lebih banyak atau lebih sedikit. Kami merekomendasikan studi dimasa mendatang untuk melaporkan efek samping yang terjadi berdasarkan definisi standar seperti yang direkomendasikan oleh Jeffcoate et al.¹¹
9. Aspek biaya dan efektivitas biaya juga kurang mendapat perhatian dalam studi-studi mengenai *offloading*, meskipun fakta telah menunjukkan bahwa pembiayaan menggunakan sistem klaim jaminan kesehatan terbukti lebih efektif. Beberapa studi mengenai efektivitas biaya telah dipublikasi sejak pedoman kami sebelumnya pada tahun 2015, namun masih dibutuhkan lebih banyak perhatian di aspek ini mengingat adanya beban biaya perawatan kesehatan yang akan terus berlanjut.
10. Mayoritas intervensi yang dibahas dalam pedoman ini berasal dari studi-studi dari negara ekonomi maju dengan iklim sedang. Beberapa intervensi kami dapat diaplikasikan secara luas di berbagai negara, namun beberapa intervensi lainnya masih membutuhkan panduan



lebih spesifik mengenai penggunaan *offloading* pada negara ekonomi berkembang dimana iklim dan/atau sumber daya mungkin menjadi salah satu faktor penentu jenis *offloading*, kepatuhan pasien, dan efikasi.

KATA PENUTUP

Beban pasien dan ekonomi dari penyakit kaki diabetes secara global dapat ditekan secara signifikan jika perawatan berbasis bukti diimplementasikan oleh tenaga profesional kesehatan dan tim multidisiplin yang bekerja di bidang ini. Bisa dibilang, penggunaan *offloading* untuk ulkus kaki adalah salah satu intervensi penting, atau bahkan paling penting, yang memiliki bukti ilmiah paling kuat terhadap penyembuhan ulkus kaki dan pengurangan beban global penyakit kaki diabetes. Kami berpikir bahwa mengaplikasikan rekomendasi *offloading* dalam pedoman ini untuk pengobatan ulkus kaki diabetes akan membantu para tenaga profesional dan tim kesehatan untuk memberikan perawatan yang lebih baik untuk pasien diabetes yang memiliki ulkus kaki dan risiko infeksi, rawat inap, dan amputasi.

Kami mendorong rekan-rekan kami, terutama yang bekerja di klinik kaki diabetes, untuk mempertimbangkan pengembangan beberapa bentuk surveilans (seperti registri, alur pelayanan) untuk memantau dan meningkatkan luaran terapi pada pasien dengan diabetes dan ulkus kaki. Kami juga mendorong rekan-rekan yang bergerak dibidang penelitian untuk mempertimbangkan poin-poin kontroversi dan pertimbangan utama kami dan melakukan studi dengan metologi kuat¹¹ di bidang *offloading* yang masih memiliki celah, sehingga dapat memberikan informasi lebih baik mengenai terapi *offloading* yang lebih efektif bagi pasien dengan diabetes dan ulkus kaki.



GLOSARIUM

- **Kejadian tidak diharapkan (KTD) terkait dengan tindakan *offloading*:** komplikasi umum atau lokal terkait intervensi yang berhubungan langsung atau tidak langsung terlepas dari keadaan yang serius atau tidak. Termasuk tapi tidak terbatas pada luka akibat jatuh, terbentuknya lesi pre-ulserasi baru (lecet, abrasi, dan lenting), formasi luka kaki diabetes baru seperti charcot akut, infeksi, perawatan di RS, amputasi dan kematian.
- **Kepatuhan terhadap intervensi *offloading*:** sejauh mana sikap pasien sepakat dengan rekomendasi pengobatan dari tenaga kesehatan secara kuantitatif, seperti total waktu penggunaan perangkat *offloading* intervensi ini dapat digunakan (contoh: % dari total waktu pasien menahan beban saat menggunakan perangkat *offloading* yang ditentukan).
- **Aktivitas ambulatori:** didefinisikan sebagai aktivitas menahan beban (rata-rata langkah kaki setiap harinya atau beban yang diterima pada lokasi yang spesifik oleh kaki saat berjalan (mis: *DFU site*))
- **Alat setinggi pergelangan kaki:** alat setinggi pergelangan kaki yang tidak lebih tinggi dari atas pergelangan kaki termasuk alat bantu jalan setinggi pergelangan kaki, sepatu *offloading* kaki depan terbuka, sepatu gips, terapi sandal saat penyembuhan, sepatu penyembuhan paska operasi dan sepatu sementara yang dibuat khusus.
- **Sepatu gips:** gips atau gips *fiberglass* yang bisa dilepas dan memanjang tepat di bawah atau sendi pergelangan kaki, dibentuk sesuai bentuk kaki dengan kontak dari total seluruh permukaan telapak kaki.
- **Ulkus kaki diabetes terkomplikasi:** ulkus kaki diabetes pada plantar yang mengalami komplikasi infeksi dan/atau iskemia.



- **Alas kaki konvensional:** alas kaki siap pakai tanpa properti atau pengukuran khusus untuk efek terapeutik yang diinginkan.
- **Insole (alas kaki) yang dibuat khusus:** Alas kaki yang dibuat khusus untuk setiap pasien menggunakan gambar 2D atau 3D dari contoh kaki dan dibuat dengan konstruksi lapisan yang banyak. Alas kaki ini juga dapat digabungkan dengan fitur lain seperti bantalan metatarsal atau *metatarsal bar*. Alas kaki ini dirancang sesuai dengan bentuk kaki setiap individu, sehingga dapat memberikan bantalan dan mendistribusikan tekanan plantar secara merata. Istilah “*insole*” juga dikenal sebagai “*insert*” atau “*linear*”.
- **Alas kaki yang dibuat khusus (secara medis):** alas kaki yang dibuat secara khusus untuk satu pasien apabila pasien tersebut tidak dapat menggunakan alas kaki medis yang sudah dibuat sebelumnya (pra-fabrikasi). Sepatu ini dibuat untuk mengakomodasi deformitas dan mengurangi tekanan pada area yang berisiko seperti permukaan plantar dan punggung kaki. Penilaian mendetail, pengukuran berulang, dan penggunaan cetakan dari kaki pasien diperlukan untuk pembuatan sepatu ini. Alas kaki ini termasuk *insole* yang dibuat khusus dan harus dipesan terlebih dahulu. Disebut juga sebagai alas kaki “*bespoke*” atau alas kaki ortopedik.
- **Sepatu sementara yang dibuat khusus:** sepatu khusus buatan tangan yang biasanya dibuat dalam jangka waktu singkat dan digunakan sementara untuk mengobati ulkus kaki. Sepatu dibuat sesuai dengan contoh kaki pasien agar dapat mengakomodasi deformitas dan mengurangi tekanan pada lokasi ulkus di permukaan plantar kaki.
- **Ulkus kaki terkait diabetes:** lihat dokumen definisi dan kriteria IWDGF.⁴⁶



- **Penyembuhan ulkus kaki diabetes (UKD):** didefinisikan sebagai jumlah atau persentase luka kaki diabetes yang sembuh dalam waktu yang sudah ditentukan (contoh: % Luka kaki diabetes setelah 12 minggu intervensi), atau waktu yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka kaki diabetes.
- **Alas kaki dengan kedalaman ekstra:** alas kaki pra-fabrikasi yang dibuat dengan kedalaman dan volume tambahan pada sepatu untuk mengakomodasi deformitas seperti jari kaki berbentuk cakar (*claw toes*) / *hammer toes* dan/atau untuk memberikan ruang pada *insole* yang tebal. Biasanya kedalaman yang ditambahkan minimal 5-milimeter (~3/16") dari alas kaki siap pakai (*off-the-shelf*). Kedalaman yang lebih besar lagi terdapat pada alas kaki kedalaman dobel atau kedalaman super ekstra.
- **Alas kaki:** didefinisikan secara luas sebagai semua jenis sepatu termasuk *insole*.
- **Sepatu *offloading* kaki bagian depan:** sepatu pra-fabrikasi yang dirancang khusus untuk ulkus kaki dibagian depan. Sepatu ini memiliki bentuk yang spesifik dengan alas yang tebal yang meninggikan bagian depan kaki, *rocker outsole*, dan penopang minimal pada kaki bagian depan. Sepatu ini biasanya dipakai hanya pada satu kaki saja.
- **Half-shoe:** sepatu yang dirancang untuk menurunkan tekanan pada kaki bagian depan. Bagian anterior dari sepatu dipotong dan hanya tersisa bagian tumit dan bagian tengahnya saja yang menahan beban.
- **Luka kaki diabetes yang telah sembuh:** lihat dokumen definisi dan kriteria IWGDF.⁴⁶
- **Sepatu tanpa bagian tumit:** sepatu yang dirancang untuk melepaskan beban pada tumit. Bagian tumit dihilangkan pada alas kaki dan bagian solnya dibuat sedemikian rupa sehingga tumit tidak terbebani saat berjalan.



- **Ortosis semi kaku dalam sepatu:** perangkat yang dipasang di dalam sepatu untuk mencapai penurunan tekanan dan alterasi fungsi kaki. Dapat berupa pra-fabrikasi atau yang dibuat khusus.
- **Alat *offloading* setinggi lutut:** alat yang dibuat sampai tepat di bawah lutut. (contoh: *knee-high total contact cast (TCC)*, *knee-high removable walker*).
- **Non-plantar:** lihat dokumen definisi dan kriteria IWGDF.⁴⁶
- **Alat *offloading* yang tidak dapat dilepas:** alat *offloading* yang tidak dapat dilepas oleh pasien (contoh: TCC, alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas)
- **Intervensi *offloading* non-bedah:** intervensi apapun yang dilakukan dengan tujuan untuk menghilangkan tekanan mekanik pada bagian kaki tertentu dan tidak melibatkan prosedur pembedahan (termasuk perangkat *off-loading*, alas kaki, dan teknik *offloading* lainnya).
- **Alat bantu jalan yang tidak dapat dilepas:** alat bantu jalan setinggi lutut yang tidak dapat dilepas dilapisi dengan gips *fiberglass* di sekelilingnya atau dengan Teknik lainnya (dikenal sebagai *instant total contact cast*).
- ***Offloading*:** menghilangkan tekanan secara mekanik dari bagian kaki tertentu.
- **Alat *offloading*:** perangkat yang dibuat khusus atau prefabrikasi dan dirancang dengan tujuan untuk menghilangkan tekanan mekanik dari bagian tertentu di kaki (misalnya: TCC, alat bantu jalan yang bisa atau tidak bisa dilepas, alat bantu jalan setinggi lutut, alat bantu jalan setinggi pergelangan kaki, ortosis setinggi pergelangan kaki, sandal yang dipakai saat penyembuhan luka, sepatu gips, sepatu *offloading* kaki bagian depan, dan lain-lain). Perhatikan bahwa ini tidak termasuk alas kaki.



- **Intervensi *offloading*:** setiap intervensi yang dibuat secara khusus dengan tujuan untuk menghilangkan tekanan secara mekanik dari daerah tertentu pada kaki (termasuk teknik *offloading* pembedahan, alat *offloading*, dan teknik *offloading* lainnya).
- **Teknik *offloading* lainnya:** teknik lain yang dilakukan dengan tujuan menghilangkan tekanan secara mekanik dari bagian tertentu pada kaki yang bukan merupakan teknik *offloading* pembedahan, alat *offloading* atau alas kaki (contoh: tirah baring, kruk, kursi roda, pembalut *offloading*, *felted foam*/bantalan, debridemen kalus, pelatihan ulang untuk cara berjalan [gait], edukasi pasien, dan lain-lain).
- **PICO:** proses PICO adalah teknik yang digunakan untuk menyusun pertanyaan secara klinis berbasis bukti. PICO adalah singkatan dari (P): *Population* (populasi), (I): *Intervention* (intervensi), (C): *Control* (kontrol), (O): *Outcome* (hasil).
- **Plantar:** lihat dokumen definisi dan kriteri IWGDF.⁴⁶
- **Tekanan plantar:** lihat dokumen definisi dan kriteri IWGDF.⁴⁶
- **Sepatu penyembuhan paska operasi:** sepatu pra-fabrikasi dengan bagian atas yang lebih lapang/memiliki ruang dan empuk untuk digunakan setelah tindakan operasi pada kaki.
- **Alat *offloading* yang dapat dilepas:** alat *offloading* yang dapat dilepas oleh pasien (contoh: alat bantu jalan, sepatu *offloading* kaki bagian depan, sepatu gips, sandal yang digunakan saat penyembuhan luka, dan lain-lain).
- **Rocker outsole:** alas sepatu yang kaku dengan transisi permukaan yang lancip sehingga dapat menggerakkan sepatu ke depan dengan mudah tanpa ekstensi dari sendi metatarsal-phalangeal.
- **Modifikasi sepatu:** modifikasi pada sepatu yang sudah ada dengan efek terapi yang diinginkan, misalnya untuk meredakan tekanan.



- **Alas kaki terapeutik standar:** sepatu siap pakai dengan efek terapeutik tanpa penyesuaian pada kaki pasien.
- **Intervensi *offloading* pembedahan:** prosedur atau teknik pembedahan yang dilakukan dengan tujuan untuk menghilangkan tekanan mekanik dari bagian kaki tertentu (contoh: pemanjangan tendon achilles, reseksi kepala metatarsal, osteotomi, artroplasti, ostektomi, eksostektomi, fikasasi eksternal, transfer atau tenotomi tendon fleksor, suntikan silikon, augmentasi jaringan, dan lain-lain).
- **Alas kaki terapeutik:** istilah umum untuk alas kaki yang dirancang memiliki beberapa efek terapeutik yang tidak didapatkan pada sepatu pada umumnya/sepatu konvensional. Sepatu atau sandal yang dibuat khusus, *insole* yang dibuat khusus, sepatu dengan kedalaman ekstra, dan alas kaki yang dibuat secara khusus sebagai alas kaki terapeutik.
- **Ortosis jari:** ortosis dalam sepatu untuk mencapai beberapa perubahan fungsi pada jari kaki.
- **Total Contact Cast/Gips kontak total (TCC):** cetakan sepatu yang dibuat secara khusus dan tidak dapat dilepas, dibentuk dengan baik, alas yang empuk, ukuran setinggi lutut yang berfungsi mempertahankan total kontak dengan seluruh permukaan plantar dan kaki bagian bawah. Gips sering digunakan bersama dengan sol yang dapat dipasang guna melindungi gips dan memudahkan saat berjalan.
- **Pengurangan area ulkus:** didefinisikan sebagai pengurangan area ulkus dari awal sampai jangka waktu tertentu (misalnya % pengurangan area luka dari 4 atau 6 minggu sejak awal periode observasi)¹
- **Luka kaki diabetes tanpa komplikasi:** luka kaki diabetes yang tidak mengalami infeksi maupun iskemia.



ACKNOWLEDGEMENTS

The authors and IWGDF Editorial Board wish to acknowledge the kind expert review of the clinical questions and guideline drafts by the following international experts: Zufiqarali Abbas, Tanzania; Abdul Basit, Pakistan; Heidi Corcoran, Hong Kong; Ryan Crews, United States of America; Yamile Jubiz, Colombia; Klaus Kirketerp-Moller, Denmark; Grace Spencer, Caribbean / St Maarten; Gulupar Srisawasdi, Thailand; Bashir Tarazi, Palestina; and Ioan Veresiu, Romania.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENTS

Production of the 2019 IWGDF Guidelines was supported by unrestricted grants from: Molnlycke Healthcare, Acelyt, ConvaTec, Urgo Medical, Edixomed, Klaveness, Reapplix, Podartis, Aurealis, SoftOx, Woundcare Circle, and Essity. These sponsors did not have any communication related to the systematic reviews of the literature or related to the guidelines with working group members during the writing of the guidelines, and have not seen any guideline or guideline-related document before publication.

All individual conflict of interest statement of authors of this guideline can be found at: <https://iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies/>



REFERENCES

1. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719-24.
2. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(24):2367-75.
3. Jeffcoate WJ, Vileikyte L, Boyko EJ, Armstrong DG, Boulton AJM. Current Challenges and Opportunities in the Prevention and Management of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*. 2018;41(4):645-52.
4. Lazzarini PA, Pacella RE, Armstrong DG, Van Netten JJ. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabetic Medicine*. 2018;35:1297-9.
5. Lazzarini PA, Hurn SE, Kuys SS, Kamp MC, Ng V, Thomas C, et al. The silent overall burden of foot disease in a representative hospitalised population *International Wound Journal*. 2017;14(4):716-28.
6. Bus SA. The Role of Pressure Offloading on Diabetic Foot Ulcer Healing and Prevention of Recurrence. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(3 Suppl):179S-87S.
7. Lazzarini PA, Crews RT, Van Netten JJ, Bus SA, Fernando ME, Chadwick PJ, et al. Measuring Plantar Tissue Stress in People With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Critical Concept in Diabetic Foot Management. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2019;0(0):1932296819849092.
8. Fernando ME, Crowther RG, Pappas E, Lazzarini PA, Cunningham M, Sangla KS, et al. Plantar pressure in diabetic peripheral neuropathy patients with active foot ulceration, previous ulceration and no history of ulceration: a meta-analysis of observational studies. *Plos One*. 2014;9(6):e99050.
9. Fernando M, Crowther R, Lazzarini P, Sangla K, Cunningham M, Buttner P, et al. Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)*. 2013;28(8):831-45.
10. Bus SA, van Deursen RW, Armstrong DG, Lewis JEA, Caravaggi CF, Cavanagh PR, et al. Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2016;32:99-118.
11. Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(9):781-8.
12. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K, on behalf of the International Working Group on the Diabetic F. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on



- the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2016;32:7-15.
13. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Löndahl M, et al. IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2016;32:75-83.
 14. Hinchliffe RJ, Brownrigg JRW, Apelqvist J, Boyko EJ, FitrIDGE R, Mills JL, et al. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2016;32:37-44.
 15. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2016;32:45-74.
 16. Wu SC, Jensen JL, Weber AK, Robinson DE, Armstrong DG. Use of pressure offloading devices in diabetic foot ulcers: do we practice what we preach? *Diabetes Care*. 2008;31(11):2118-9.
 17. Raspovic A, Landorf K. A survey of offloading practices for diabetes-related plantar neuropathic foot ulcers. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2014;7(1):35.
 18. Quinton T, Lazzarini P, Boyle F, Russell A, Armstrong D. How do Australian podiatrists manage patients with diabetes? The Australian diabetic foot management survey. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2015;8(1):16.
 19. Bus SA, Armstrong DG, van Deursen RW, Lewis JEA, Caravaggi CF, Cavanagh PR, et al. IWGDF guidance on footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2016;32:25-36.
 20. Bus SA, Netten JJv, Kottink AIR, Manning EA, Spraul M, Woittiez AJ, et al. The efficacy of removable devices to offload and heal neuropathic plantar forefoot ulcers in people with diabetes: a single-blinded multicentre randomised controlled trial. *International Wound Journal*. 2018;15(1):65-74.
 21. Jeffcoate W, Game F, Turtle-Savage V, Musgrove A, Price P, Tan W, et al. Evaluation of the effectiveness and cost-effectiveness of lightweight fibreglass heel casts in the management of ulcers of the heel in diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2017;21(34):1-92.
 22. Najafi B, Grewal GS, Bharara M, Menzies R, Talal TK, Armstrong DG. Can't Stand the Pressure: The Association Between Unprotected Standing, Walking, and Wound Healing in People With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;11(4):657-67.
 23. Piaggese A, Goretti C, Iacopi E, Clerici G, Romagnoli F, Toscanella F, et al. Comparison of Removable and Irremovable Walking Boot to Total Contact Casting in Offloading the Neuropathic Diabetic Foot Ulceration. *Foot Ankle Int*. 2016;37(8):855-61.
 24. Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, Sacco ICN, et al. IWGDF Guideline on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research & Reviews*. 2019;in press.



25. Rayman G, Vas PR, Dhataria KK, Driver VR, Hartemann A, Londahl M, et al. IWGDF Guideline on interventions to enhance healing of foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*. 2019;in press.
26. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate WJ, Mills JL, Morbach S, et al. IWGDF Guideline on the classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes/Metabolism Research & Reviews*. 2019;in press.
27. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, Aragon-Sanchez J, Diggle M, Embil JM, et al. IWGDF Guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research & Reviews*. 2019;in press.
28. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko E, Fitridge R, Hong JP, et al. IWGDF Guideline on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with a foot ulcer and diabetes. *Diabetes/Metabolism Research & Reviews*. 2019;in press.
29. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *Bmj*. 2016;353:i2089.
30. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.
31. Lazzarini PA, Jarl G, Gooday C, Viswanathan V, Caravaggi C, Armstrong DG, et al. Effectiveness of offloading interventions to heal foot ulcers and reduce mechanical stress in persons with diabetic foot ulcers: a systematic review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2019;in press.
32. Bus SA, Van Netten JJ, Apelqvist J, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, Schaper NC. Development and methodology of the 2019 IWGDF Guidelines. *Diabetes/Metabolism Research & Reviews*. 2019;in press.
33. Martins de Oliveira AL, Moore Z. Treatment of the diabetic foot by offloading: a systematic review. *J Wound Care*. 2015;24(12):560, 2-70.
34. Health Quality Ontario. Fibreglass Total Contact Casting, Removable Cast Walkers, and Irremovable Cast Walkers to Treat Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017;17(12):1-124.
35. Elraiyah T, Prutsky G, Domecq JP, Tsapas A, Nabhan M, Frykberg RG, et al. A systematic review and meta-analysis of off-loading methods for diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*. 2016;63(2):59S-68S e1-2.
36. Lewis J, Lipp A. Pressure-relieving interventions for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(1).
37. Morona JK, Buckley ES, Jones S, Reddin EA, Merlin TL. Comparison of the clinical effectiveness of different off-loading devices for the treatment of neuropathic foot



- ulcers in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews*. 2013;29(3):183-93.
38. Armstrong DG, van Schie CHM, Nguyen HC, Boulton AJM, Lavery LA, Harkless LB. Off-loading the diabetic foot wound - A randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1019-22.
 39. Nabuurs-Franssen MH, Huijberts MS, Slegers R, Schaper NC. Casting of recurrent diabetic foot ulcers: effective and safe? *Diabetes Care*. 2005;28(6):1493-4.
 40. Wukich DK, Motko J. Safety of total contact casting in high-risk patients with neuropathic foot ulcers. *Foot Ankle Int*. 2004;25(8):556-60.
 41. Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, Boulton AJM. Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds - A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2005;28(3):551-4.
 42. Caravaggi C, Sganzeroli A, Fabbi M, Cavaiani P, Pogliaghi I, Ferraresi R, et al. Nonwindowed nonremovable fiberglass offm-loading cast versus removable pneumatic cast (AircastXP diabetic walker) in the treatment of neuropathic noninfected plantar ulcers. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2577-8.
 43. Lavery LA, Higgins KR, La Fontaine J, Zamorano RG, Constantinides GP, Kim PJ. Randomised clinical trial to compare total contact casts, healing sandals and a shear-reducing removable boot to heal diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*. 2015;12(6):710-5.
 44. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. *Diabetic Medicine: A Journal Of The British Diabetic Association*. 2008;25(6):700-7.
 45. Nabuurs-Franssen MH, Slegers R, Huijberts MS, Wijnen W, Sanders AP, Walenkamp G, et al. Total contact casting of the diabetic foot in daily practice: a prospective follow-up study. *Diabetes Care*. 2005;28(2):243-7.
 46. IWGDF Editorial Board. IWGDF Definitions and Criteria 2019 [Available from: <https://iwgdfguidelines.org/definitions-criteria/>].
 47. Ha Van G, Michaux C, Parquet H, Bourron O, Pradat-Diehl P, Hartemann A. Treatment of chronic plantar ulcer of the diabetic foot using an irremovable windowed fibreglass cast boot: prospective study of 177 patients. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(7):691-8.
 48. Ha Van G, Siney H, Hartmann-Heurtier A, Jacqueminet S, Greau F, Grimaldi A. Nonremovable, windowed, fiberglass cast boot in the treatment of diabetic plantar ulcers: efficacy, safety, and compliance. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2848-52.
 49. Mueller MJ, Diamond JE, Sinacore DR, Delitto A, Blair VP, 3rd, Drury DA, et al. Total contact casting in treatment of diabetic plantar ulcers. Controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 1989;12(6):384-8.



50. Udovichenko O, Galstyan G. Efficacy of removable casts in difficult to off-load diabetic foot ulcers: a comparative study. *Diabetic Foot Journal*. 2006;9(4):204-8.
51. Van De Weg FB, Van Der Windt DA, Vahl AC. Wound healing: total contact cast vs. custom-made temporary footwear for patients with diabetic foot ulceration. *Prosthet Orthot Int*. 2008;32(1):3-11.
52. Tickner A, Klinghard C, Arnold JF, Marmolejo V. Total Contact Cast Use in Patients With Peripheral Arterial Disease: A Case Series and Systematic Review. *Wounds*. 2018;30(2):49-56.
53. Crews RT, Candela J. Decreasing an Offloading Device's Size and Offsetting Its Imposed Limb-Length Discrepancy Lead to Improved Comfort and Gait. *Diabetes Care*. 2018;41(7):1400-5.
54. Crews RT, Sayeed F, Najafi B. Impact of strut height on offloading capacity of removable cast walkers. *Clin Biomech (Bristol,Avon)*. 2012;27(7):725-30.
55. Crews RT, Shen BJ, Campbell L, Lamont PJ, Boulton AJ, Peyrot M, et al. Role and Determinants of Adherence to Off-loading in Diabetic Foot Ulcer Healing: A Prospective Investigation. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1371-7.
56. Wang C, Goel R, Rahemi H, Zhang Q, Lepow B, Najafi B. Effectiveness of Daily Use of Bilateral Custom-Made Ankle-Foot Orthoses on Balance, Fear of Falling, and Physical Activity in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Gerontology*. 2018.
57. Paton J, Hatton AL, Rome K, Kent B. Effects of foot and ankle devices on balance, gait and falls in adults with sensory perception loss: a systematic review. *JBI database of systematic reviews and implementation reports*. 2016;14(12):127-62.
58. Bus SA, Valk GD, van Deursen RW, Armstrong DG, Caravaggi C, Hlaváček P, et al. The effectiveness of footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in diabetes: a systematic review. *Diabetes/ Metabolism Research & Reviews*. 2008;24:S162-80.
59. Katz IA, Harlan A, Miranda-Palma B, Prieto-Sanchez L, Armstrong DG, Bowker JH, et al. A randomized trial of two irremovable off-loading devices in the management of plantar neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2005;28(3):555-9.
60. Piaggese A, Macchiarini S, Rizzo L, Palumbo F, Tedeschi A, Nobili LA, et al. An off-the-shelf instant contact casting device for the management of diabetic foot ulcers - A randomized prospective trial versus traditional fiberglass cast. *Diabetes Care*. 2007;30(3):586-90.
61. Miyan Z, Ahmed J, Zaidi SI, Ahmedani MY, Fawwad A, Basit A. Use of locally made off-loading techniques for diabetic plantar foot ulcer in Karachi, Pakistan. *International wound journal*. 2014;11(6):691-5.
62. Gutekunst DJ, Hastings MK, Bohnert KL, Strube MJ, Sinacore DR. Removable cast walker boots yield greater forefoot off-loading than total contact casts. *Clin Biomech (Bristol,Avon)*. 2011;26(6):649-54.



63. Lavery LA, Vela SA, Lavery DC, Quebedeaux TL. Reducing dynamic foot pressures in high-risk diabetic subjects with foot ulcerations. A comparison of treatments. *Diabetes Care*. 1996;19(8):818-21.
64. Fleischli JG, Lavery LA, Vela SA, Ashry H, Lavery DC. 1997 William J. Stickel Bronze Award. Comparison of strategies for reducing pressure at the site of neuropathic ulcers. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1997;87(10):466-72.
65. Götz J, Lange M, Dullien S, Grifka J, Hertel G, Baier C, et al. Off-loading strategies in diabetic foot syndrome—evaluation of different devices. *International Orthopaedics*. 2017;41(2):239-46.
66. Westra M, Netten Jv, Manning HA, Baal JGv, Bus SA. Effect of different casting design characteristics on offloading the diabetic foot. *Gait Posture*. 2018;64:90-4.
67. Begg L, McLaughlin P, Vicaretti M, Fletcher J, Burns J. Total contact cast wall load in patients with a plantar forefoot ulcer and diabetes. *J Foot Ankle Res*. 2016;9:2.
68. Dumont I, Tsirtsikolou D, Lepage M, Popielarz SM, Fayard A, Devemy F, et al. The Ransart boot – an offloading device for every type of diabetic foot ulcer? . *EWMA Journal*. 2010;10(2):46-50.
69. Dumont IJ, Lepeut MS, Tsirtsikolou DM, Popielarz SM, Cordonnier MM, Fayard AJ, et al. A proof-of-concept study of the effectiveness of a removable device for offloading in patients with neuropathic ulceration of the foot: the Ransart boot. *Diabet Med*. 2009;26(8):778-82.
70. Birke JA, Pavich MA, Patout CA, Jr., Horswell R. Comparison of forefoot ulcer healing using alternative off-loading methods in patients with diabetes mellitus. *Adv Skin Wound Care*. 2002;15(5):210-5.
71. Chantelau E, Breuer U, Leisch AC, Tanudjaja T, Reuter M. Outpatient treatment of unilateral diabetic foot ulcers with 'half shoes'. *Diabet Med*. 1993;10(3):267-70.
72. Hissink RJ, Manning HA, van Baal JG. The MABAL shoe, an alternative method in contact casting for the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *Foot Ankle Int*. 2000;21(4):320-3.
73. Bus SA, Maas JC, Otterman NM. Lower-extremity dynamics of walking in neuropathic diabetic patients who wear a forefoot-offloading shoe. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2017;50:21-6.
74. Bus SA, van Deursen RWM, Kanade RV, Wissink M, Manning EA, van Baal JG, et al. Plantar pressure relief in the diabetic foot using forefoot offloading shoes. *Gait & Posture*. 2009;29(4):618-22.
75. Bus SA, Waaijman R, Arts M, Manning H. The efficacy of a removable vacuum-cushioned cast replacement system in reducing plantar forefoot pressures in diabetic patients. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2009;24(5):459-64.
76. Nagel A, Rosenbaum D. Vacuum cushioned removable cast walkers reduce foot loading in patients with diabetes mellitus. *Gait Posture*. 2009;30(1):11-5.



77. Raspovic A, Landorf KB, Gazarek J, Stark M. Reduction of peak plantar pressure in people with diabetes-related peripheral neuropathy: an evaluation of the DH Pressure Relief Shoe. *J Foot Ankle Res.* 2012;5(1):25.
78. Ganguly S, Chakraborty K, Mandal PK, Ballav A, Choudhury S, Bagchi S, et al. A comparative study between total contact casting and conventional dressings in the non-surgical management of diabetic plantar foot ulcers. *J Indian Med Assoc.* 2008;106(4):237-9, 44.
79. Caravaggi C, Faglia E, De Giglio R, Mantero M, Quarantiello A, Sommariva E, et al. Effectiveness and safety of a nonremovable fiberglass off-bearing cast versus a therapeutic shoe in the treatment of neuropathic foot ulcers: a randomized study. *Diabetes Care.* 2000;23(12):1746-51.
80. Nubé VL, Molyneaux L, Bolton T, Clingan T, Palmer E, Yue DK. The use of felt deflective padding in the management of plantar hallux and forefoot ulcers in patients with diabetes. *The Foot.* 2006;16(1):38-43.
81. Zimny S, Schatz H, Pfohl U. The effects of applied felted foam on wound healing and healing times in the therapy of neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabet Med.* 2003;20(8):622-5.
82. Pabón-Carrasco M, Juárez-Jiménez JM, Reina-Bueno M, Coheña-Jiménez M. Behavior of provisional pressure-reducing materials in diabetic foot. *Journal of Tissue Viability.* 2016;25(2):143-9.
83. Raspovic A, Waller K, Wong WM. The effectiveness of felt padding for offloading diabetes-related foot ulcers, at baseline and after one week of wear. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;121:166-72.
84. Dallimore SM, Kaminski MR. Tendon lengthening and fascia release for healing and preventing diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Res.* 2015;8:33.
85. Mueller MJ, Sinacore DR, Hastings MK, Strube MJ, Johnson JE. Effect of Achilles tendon lengthening on neuropathic plantar ulcers. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A(8):1436-45.
86. Allam AM. Impact of Achilles tendon lengthening (ATL) on the diabetic plantar forefoot ulceration. *Egypt J Plast Reconstr Surg.* 2006;30:43-8.
87. Holstein P, Lohmann M, Bitsch M, Jorgensen B. Achilles tendon lengthening, the panacea for plantar forefoot ulceration? *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20 Suppl 1:S37-40.
88. Laborde JM. Neuropathic plantar forefoot ulcers treated with tendon lengthenings. *Foot Ankle Int.* 2008;29(4):378-84.
89. Lee TH, Lin SS, Wapner KL. Tendo-achilles lengthening and total contact casting for plantar forefoot ulceration in diabetic patients with equinus deformity of the ankle. *Operative Techniques in Orthopaedics.* 1996;6(4):222-5.



90. Laborde JM. Midfoot ulcers treated with gastrocnemius-soleus recession. *Foot Ankle Int.* 2009;30(9):842-6.
91. Piaggese A, Schipani E, Campi F, Romanelli M, Baccetti F, Arvia C, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Diabet Med.* 1998;15(5):412-7.
92. Armstrong DG, Fiorito JL, Leykum BJ, Mills JL. Clinical efficacy of the pan metatarsal head resection as a curative procedure in patients with diabetes mellitus and neuropathic forefoot wounds. *Foot Ankle Spec.* 2012;5(4):235-40.
93. Armstrong DG, Rosales MA, Gashi A. Efficacy of fifth metatarsal head resection for treatment of chronic diabetic foot ulceration. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2005;95(4):353-6.
94. Motamedi AK, Ansari M. Comparison of Metatarsal Head Resection Versus Conservative Care in Treatment of Neuropathic Diabetic Foot Ulcers. *J Foot Ankle Surg.* 2017;56(3):428-33.
95. Giurini JM, Basile P, Chrzan JS, Habershaw GM, Rosenblum BI. Panmetatarsal head resection. A viable alternative to the transmetatarsal amputation. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1993;83(2):101-7.
96. Griffiths GD, Wieman TJ. Metatarsal head resection for diabetic foot ulcers. *Arch Surg.* 1990;125(7):832-5.
97. Molines-Barroso RJ, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Benoit-Montesinos JV, Alvaro-Afonso FJ. Analysis of transfer lesions in patients who underwent surgery for diabetic foot ulcers located on the plantar aspect of the metatarsal heads. *Diabet Med.* 2013;30(8):973-6.
98. Patel VG, Wieman TJ. Effect of metatarsal head resection for diabetic foot ulcers on the dynamic plantar pressure distribution. *Am J Surg.* 1994;167(3):297-301.
99. Wieman TJ, Mercke YK, Cerrito PB, Taber SW. Resection of the metatarsal head for diabetic foot ulcers. *Am J Surg.* 1998;176(5):436-41.
100. Petrov O, Pfeifer M, Flood M, Chagares W, Daniele C. Recurrent plantar ulceration following pan metatarsal head resection. *J Foot Ankle Surg.* 1996;35(6):573-7; discussion 602.
101. Armstrong DG, Lavery LA, Vazquez JR, Short B, Kimbriel HR, Nixon BP, et al. Clinical efficacy of the first metatarsophalangeal joint arthroplasty as a curative procedure for hallux interphalangeal joint wounds in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(12):3284-7.
102. Lin SS, Bono CM, Lee TH. Total contact casting and Keller arthroplasty for diabetic great toe ulceration under the interphalangeal joint. *Foot Ankle Int.* 2000;21(7):588-93.



103. Kim JY, Kim TW, Park YE, Lee YJ. Modified resection arthroplasty for infected non-healing ulcers with toe deformity in diabetic patients. *Foot Ankle Int.* 2008;29(5):493-7.
104. Johnson JE, Anderson SA. One stage resection and pin stabilization of first metatarsophalangeal joint for chronic plantar ulcer with osteomyelitis. *Foot Ankle Int.* 2010;31(11):973-9.
105. Rosenblum BI, Giurini JM, Chrzan JS, Habershaw GM. Preventing loss of the great toe with the hallux interphalangeal joint arthroplasty. *J Foot Ankle Surg.* 1994;33(6):557-60.
106. Tamir E, Tamir J, Beer Y, Kosashvili Y, Finestone AS. Resection Arthroplasty for Resistant Ulcers Underlying the Hallux in Insensate Diabetics. *Foot Ankle Int.* 2015;36(8):969-75.
107. Bonanno DR, Gillies EJ. Flexor Tenotomy Improves Healing and Prevention of Diabetes-Related Toe Ulcers: A Systematic Review. *J Foot Ankle Surg.* 2017;56(3):600-4.
108. Scott JE, Hendry GJ, Locke J. Effectiveness of percutaneous flexor tenotomies for the management and prevention of recurrence of diabetic toe ulcers: a systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2016;9:25.
109. Kearney TP, Hunt NA, Lavery LA. Safety and effectiveness of flexor tenotomies to heal toe ulcers in persons with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(3):224-6.
110. Laborde JM. Neuropathic toe ulcers treated with toe flexor tenotomies. *Foot Ankle Int.* 2007;28(11):1160-4.
111. Rasmussen A, Bjerre-Christensen U, Almdal TP, Holstein P. Percutaneous flexor tenotomy for preventing and treating toe ulcers in people with diabetes mellitus. *J Tissue Viability.* 2013;22(3):68-73.
112. Tamir E, Vigler M, Avisar E, Finestone AS. Percutaneous tenotomy for the treatment of diabetic toe ulcers. *Foot Ankle Int.* 2014;35(1):38-43.
113. van Netten JJ, Bril A, van Baal JG. The effect of flexor tenotomy on healing and prevention of neuropathic diabetic foot ulcers on the distal end of the toe. *J Foot Ankle Res.* 2013;6(1):3.
114. Tamir E, McLaren AM, Gadgil A, Daniels TR. Outpatient percutaneous flexor tenotomies for management of diabetic claw toe deformities with ulcers: a preliminary report. *Can J Surg.* 2008;51(1):41-4.
115. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with



- diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18-25.
- I 16. Maluf KS, Mueller MJ, Strube MJ, Engsberg JR, Johnson JE. Tendon Achilles lengthening for the treatment of neuropathic ulcers causes a temporary reduction in forefoot pressure associated with changes in plantar flexor power rather than ankle motion during gait. *J Biomech*. 2004;37(6):897-906.
- I 17. Strakhova GY, Gorokhov SV, Ulyanova IN, Galstyan GR. Clinical efficacy and safety of a new method for pressure off-load for patients with diabetic foot syndrome: Ankle-foot pneumoorthosis with TM Orlett. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(4):66-71.
- I 18. Armstrong DG, Stacpoole-Shea S. Total contact casts and removable cast walkers. Mitigation of plantar heel pressure. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1999;89(1):50-3.

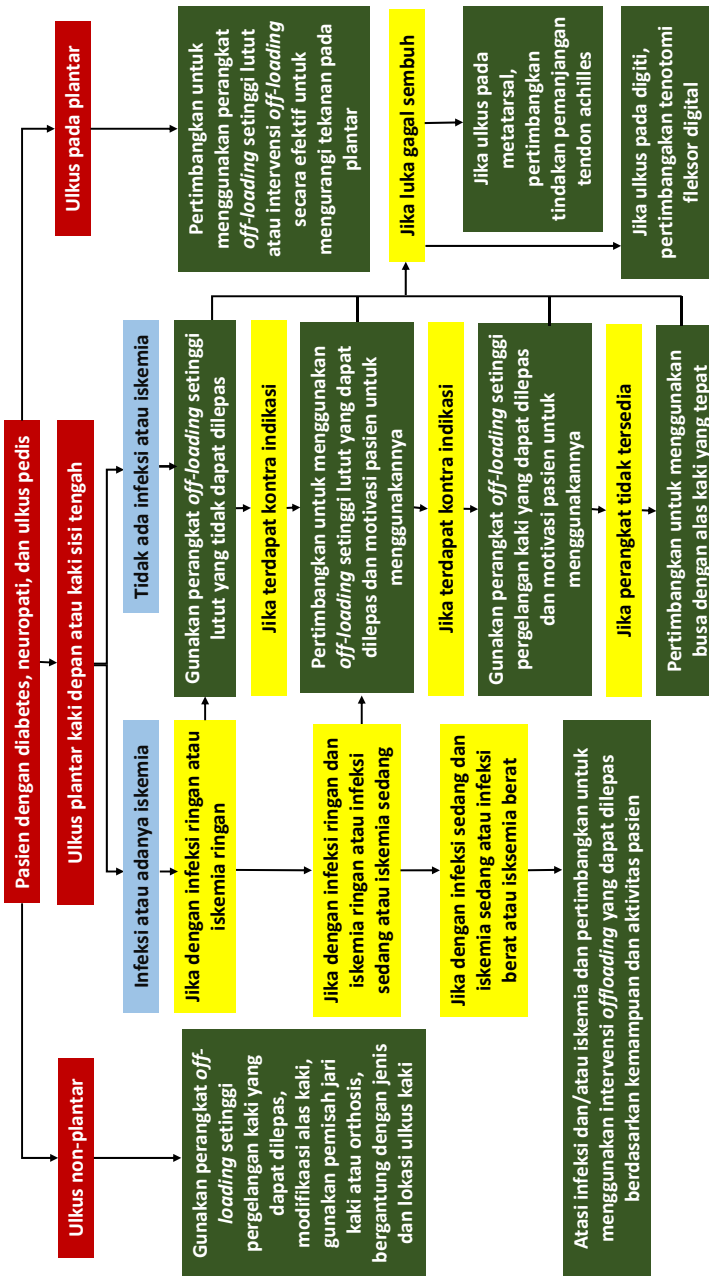
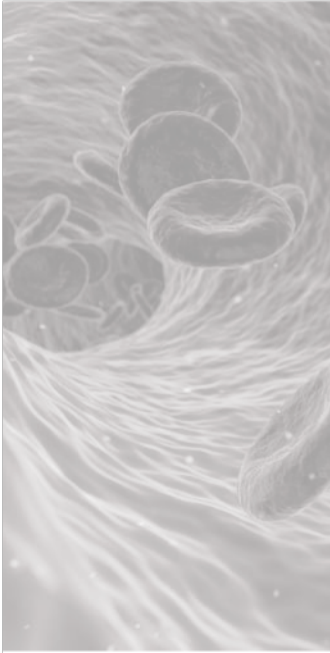


Diagram 1. Algoritma penggunaan offloading yang direkomendasikan untuk pasien diabetes dengan ulkus kaki



BAB 4 **Pedoman IWGDF** **tentang Diagnosis,** **Manajemen, dan** **Prognosis Penyakit** **Arteri Perifer** **pada Ulkus Kaki** **Diabetes**



Bagian dari Pedoman IWGDF 2019
mengenai Pencegahan dan Tatalaksana
Kaki Diabetes

Penulis

Robert J. Hinchliffe,¹ Rachael O. Forsythe,² Jan Apelqvist,³ Ed J. Boyko,⁴ Robert Fitridge,⁵ Joon Pio Hong,⁶ Konstantinos Katsanos,⁷ Joseph L. Mills,⁸ Sigrid Nikol,⁹ Jim Reekers,¹⁰ Maarit Venermo,¹¹ R. Eugene Zierler,¹² Nicolaas C. Schaper¹³; on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF).

Institusi

¹Bristol Centre for Surgical Research, University of Bristol, Bristol, UK

²British Heart Foundation / University of Edinburgh Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland, UK

³Department of Endocrinology, University Hospital of Malmö, Sweden

⁴Seattle Epidemiologic Research and Information Centre-Department of Veterans Affairs Puget Sound Health Care System and the University of Washington, Seattle, Washington, USA

⁵Vascular Surgery, The University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia

⁶Asan Medical Center University of Ulsan, Seoul, Korea

⁷Patras University Hospital School of Medicine, Rion, Patras, Greece

⁸SALSA (Southern Arizona Limb Salvage Alliance), University of Arizona Health Sciences Center, Tucson, Arizona, USA

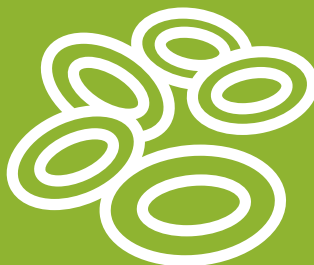
⁹Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg, Germany

¹⁰Department of Vascular Radiology, Amsterdam Medical Centre, The Netherlands

¹¹Helsinki University Hospital, University of Helsinki, Finland

¹²Department of Surgery, University of Washington, Seattle, Washington, USA

¹³Div. Endocrinology, MUMC+, CARIM and CAPHRI Institute, Maastricht, The Netherlands



Kata Kunci

Kaki diabetes, ulkus kaki, pedoman, penyakit arteri perifer, pembedahan, diagnosis, prognosis, penyakit vaskular



ABSTRAK

International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) telah menerbitkan pedoman berbasis bukti tentang pencegahan dan pengelolaan penyakit kaki diabetes sejak 1999. Pedoman ini membahas tentang diagnosis, pengelolaan, dan prognosis penyakit arteri perifer (PAP) pada ulkus kaki diabetes (UKD) dan memperbarui pedoman IWGDF sebelumnya.

Sebanyak 50% pasien diabetes dengan ulserasi kaki mempunyai penyakit arteri perifer, yang secara bermakna dapat meningkatkan risiko kejadian penyakit kardiovaskular. Kita tahu bahwa diagnosis, pengelolaan, dan prognosis pasien ini sangat berbeda dengan pasien diabetes yang tidak menderita PAP, namun hanya ada sedikit penelitian berkualitas baik yang membahas masalah penting pada pasien ini.

Kami mengikuti metodologi GRADE untuk merancang pertanyaan klinis dan hasilnya dalam format PICO, untuk melakukan tinjauan sistematis terhadap literatur medis-ilmiah, dan untuk menulis rekomendasi serta alasannya. Rekomendasi didasarkan pada kualitas bukti yang ditemukan dalam tinjauan sistematis, pendapat ahli di mana bukti tidak tersedia, pertimbangan manfaat dan efek samping, preferensi pasien, kelayakan dan penerapan, serta biaya yang terkait dengan tindakan intervensi.

Dalam buku ini kami menyajikan buku pedoman tahun 2019 yang telah diperbarui antara lain: tentang diagnosis, prognosis, dan pengelolaan PAP pada pasien diabetes dengan ulkus kaki. Selain itu kami juga menyarankan beberapa topik tambahan yang penting untuk menjadi minat penelitian selanjutnya.



REKOMENDASI

1. Periksa kaki semua pasien dengan diabetes setiap tahun untuk mengetahui adanya penyakit arteri perifer, bahkan pada pasien tanpa ulkus kaki. Minimal, pemeriksaan ini harus mencakup anamnesis yang relevan dan perabaan denyut kaki. (Kekuatan rekomendasi: Kuat; Kualitas bukti: Rendah)
2. Lakukan pemeriksaan klinis (dengan anamnesis dan palpasi denyut nadi kaki) pada semua pasien dengan diabetes dan ulkus kaki untuk melihat adanya penyakit arteri perifer. (Kuat; Rendah)
3. Karena pemeriksaan klinis tidak dapat mengeksklusi adanya penyakit arteri perifer (PAP) pada sebagian besar pasien diabetes dengan ulkus kaki, lakukan evaluasi Doppler arteri kaki disertai dengan pemeriksaan tekanan sistolik pergelangan kaki (*ankle systolic pressure*) dan *ankle-brachial index* (ABI) sistolik atau tekanan sistolik jari kaki dan *toe-brachial index* (TBI). Tidak ada satu modalitas tertentu yang terbukti optimal dan tidak ada nilai ambang batas definitif yang dapat mengeksklusi diagnosis PAP. Akan tetapi, diagnosis PAP lebih kecil kemungkinannya pada pasien dengan ABI 0.9 – 1.3, TBI ≥ 0.75 , dan gambaran trifasik pada pemeriksaan Doppler kaki. (Kuat; Rendah)
4. Lakukan setidaknya satu dari tes-tes berikut ini, yaitu *screening* yang dapat dilakukan di samping tempat tidur, pada pasien dengan ulkus kaki diabetes dan PAP, yang mana setiap parameter ini dapat memberikan prediksi kesembuhan pasien minimal sebanyak 25%: tekanan perfusi kulit ≥ 40 mmHg, tekanan ibu jari kaki ≥ 30 mmHg, atau tekanan oksigen transkutan (TcPO₂) ≥ 25 mmHg. (Kuat; Sedang)
5. Gunakan sistem klasifikasi WIfI (*Wound – Ischemia – foot Infection / Luka – Iskemia – Infeksi kaki*) sebagai upaya stratifikasi risiko amputasi dan efektivitas revaskularisasi pada pasien dengan ulkus kaki diabetes dan PAP. (Kuat; Sedang)



6. Selalu pertimbangkan pencitraan vaskular darurat, dan revaskularisasi, pada pasien dengan ulkus kaki diabetes dan tekanan pergelangan kaki <50mmHg, ABI <0,5, tekanan jari kaki <30 mmHg atau TcPO₂ <25 mmHg. (Kuat; Rendah)
7. Selalu pertimbangkan pencitraan vaskular pada pasien dengan ulkus kaki diabetes, terlepas dari hasil *screening*, apabila ulkus tidak sembuh dalam 4-6 minggu pemberian terapi standar. (Kuat; Rendah)
8. Selalu pertimbangkan revaskularisasi pada pasien dengan ulkus kaki diabetes dan PAP, terlepas dari hasil *screening*, bila ulkus tidak sembuh dalam 4-6 minggu pemberian terapi standar. (Kuat; Rendah).
9. Jangan beranggapan bahwa mikroangiopati diabetes, jika ada, merupakan penyebab luaran yang buruk pada pasien dengan ulkus kaki diabetes. Selalu pertimbangkan kemungkinan lain penyebab luaran yang buruk. (Kuat; Rendah)
10. Gunakan salah satu modalitas berikut untuk mendapatkan informasi anatomi saat mempertimbangkan revaskularisasi ekstremitas bawah: USG Dupleks berwarna; angiografi tomografi terkomputasi; angiografi resonansi magnetik; atau angiografi substraksi digital intra-arterial. Lakukan evaluasi seluruh sirkulasi arteri ekstremitas bawah dengan visualisasi mendetail pada arteri di bawah lutut dan telapak kaki, pada bidang anteroposterior dan lateral. (Kuat; Rendah)
11. Saat melakukan revaskularisasi pada pasien dengan ulkus kaki diabetes, usahakan untuk dapat mengembalikan aliran darah langsung ke minimal satu arteri kaki, sebaiknya arteri yang memasok daerah ulkus. Setelah prosedur, evaluasi efektivitas terapi dengan pengukuran perfusi yang objektif. (Kuat; Rendah)
12. Karena kurangnya bukti untuk menentukan apakah teknik revaskularisasi endovaskular, operasi terbuka, atau metode *hybrid* yang lebih unggul, buatlah keputusan berdasarkan faktor individu,



seperti distribusi morfologi PAP, adanya vena autogenus, komorbiditas pasien, dan sumber daya lokal. (Kuat; Rendah)

13. Setiap pusat kesehatan yang menangani pasien dengan ulkus kaki diabetes wajib memiliki tenaga ahli dan akses cepat untuk fasilitas diagnostik dan terapeutik PAP, termasuk kemampuan untuk melakukan teknik endovaskular dan operasi *bypass*. (Kuat; Rendah)
14. Pastikan bahwa setelah prosedur revaskularisasi pada pasien dengan ulkus kaki diabetes, pasien dirawat oleh tim multidisiplin sebagai bagian dari rencana perawatan yang komprehensif. (Kuat; Rendah)
15. Segera nilai dan tangani pasien dengan tanda atau gejala PAP dan infeksi kaki diabetes, karena pasien-pasien tersebut berisiko sangat tinggi untuk amputasi mayor. (Kuat; Sedang)
16. Hindari melakukan revaskularisasi pada pasien yang, dari sudut pandang pasien, memiliki rasio risiko-manfaat prosedur yang kurang menguntungkan. (Kuat; Rendah)
17. Lakukan manajemen risiko kardiovaskular intensif untuk setiap pasien dengan diabetes dan ulkus kaki iskemik, termasuk dukungan untuk berhenti merokok, pengobatan hipertensi, kontrol glikemik, dan terapi statin, serta clopidogrel atau aspirin dosis rendah. (Kuat; Rendah)



PENDAHULUAN

Beban global diabetes telah meningkat pesat selama dekade terakhir dan banyak badan internasional sekarang menganggap diabetes sebagai keadaan darurat kesehatan masyarakat. Para profesional kesehatan dan pasien menjadi semakin sadar akan komplikasi kronik akibat diabetes. Meski ada peningkatan kesadaran terhadap program skrining dan pembentukan tim interdisipliner khususnya di banyak negara maju, peningkatan jumlah penderita diabetes masih mencapai 4 kali lipat dibandingkan tahun 1980. Saat ini diperkirakan prevalensi ulkus kaki diabetes di populasi seluruh dunia sekitar 3%¹ pada kohort berbasis komunitas, dengan angka amputasi yang bervariasi di seluruh dunia.²

Di negara berpenghasilan menengah dan tinggi, diperkirakan 50% pasien ulkus kaki diabetes juga mengalami penyakit arteri perifer (PAP).^{3,4} Sedangkan di negara berpenghasilan rendah, lebih banyak di temukan pasien diabetes dengan ulkus neuropatik.^{5,6} Banyak pasien diabetes dengan PAP tidak terdiagnosis sampai terjadi kerusakan jaringan yang parah, karena banyak pasien yang tidak memiliki gejala klinis klasik PAP seperti klaudikasio atau nyeri saat istirahat.^{7,8} Pemeriksaan diagnostik yang ada mungkin kurang dapat diandalkan karena adanya komplikasi neuropati perifer, sudah terjadi kalsifikasi arteri medial,⁹ dan adanya edema perifer di tungkai bawah. Namun, pada pasien UKD, penting untuk mengidentifikasi adanya PAP sedini mungkin, karena adanya PAP dapat menyebabkan risiko penyembuhan ulkus yang memanjang, infeksi, dan amputasi mayor ekstremitas bawah, serta peningkatan risiko morbiditas kardiovaskular dan mortalitas secara keseluruhan.¹⁰⁻¹⁴ Prognosis lebih buruk pada pasien UKD dengan PAP yang membutuhkan amputasi, dibandingkan dengan banyak penderita kanker, dimana hingga 50% diantaranya meninggal dalam 5 tahun.^{4,15}



Ada beberapa pedoman untuk pengelolaan pasien dengan PAP dan iskemia tungkai kronik (CLTI). Namun, Sebagian besar studi mengenai luaran PAP tidak memasukkan subkelompok diabetes, walaupun kemungkinan banyak pasien dalam studi tersebut sebenarnya memiliki diabetes. Selain itu, banyak studi yang melaporkan PAP dengan diabetes, namun tidak mengevaluasi kondisi lain yang sering dijumpai pada pasien diabetes seperti adanya neuropati perifer, ulkus, infeksi, atau faktor lain yang berkontribusi terhadap luaran yang buruk.¹⁶

Penyandang diabetes dengan PAP merepresentasikan suatu subkelompok khusus, yang memiliki manifestasi klinis, riwayat perjalanan penyakit, dan hasil pengobatan atau luaran yang berbeda-beda. Banyak pasien yang datang sudah disertai dengan kehilangan jaringan yang parah namun tidak menimbulkan gejala yang bermakna, sampai akhirnya terjadi kehilangan tungkai bawah. Karakteristik lebih lanjut dijelaskan dalam Tabel I. Dengan demikian dibutuhkan penelitian lebih lanjut pada kelompok ini.

Tabel I:⁷⁴

| Karakteristik pasien PAP dengan diabetes dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes |
|---|
| • Prevalensi lebih tinggi |
| • Dijumpai pada usia yang lebih muda |
| • Sumbatan pada pembuluh darah lebih banyak (multisegmental dan bilateral) |
| • Lokasi lebih distal |
| • Lebih sering pada kalsifikasi medial |
| • Pembentukan kolateral yang lebih minimal |
| • Progresi lebih cepat dengan risiko amputasi lebih tinggi |

Pedoman ini merupakan pembaruan dari Pedoman IWGDF sebelumnya tentang PAP,¹⁷ dan merupakan bagian dari Pedoman IWGDF tentang pencegahan dan pengelolaan penyakit kaki diabetes



yang bertujuan untuk memberikan rekomendasi berbasis bukti tentang diagnosis, prognosis, dan manajemen PAP pada pasien dengan ulkus kaki dan diabetes.

METODE

Dalam pedoman ini kami telah mengikuti metodologi GRADE, yang disusun berdasarkan pertanyaan klinis dalam format PICO (Pasien – Intervensi – Perbandingan – Hasil), tinjauan sistematis, dan penilaian bukti yang tersedia, diikuti dengan mengembangkan rekomendasi dan alasannya^{18,19}.

Pertama, kelompok kerja multidisiplin yang terdiri dari ahli independen (penulis pedoman ini) dipilih oleh Dewan Redaksi IWGDF. Anggota kelompok kerja menyusun pertanyaan klinis, yang direvisi setelah berkonsultasi dengan pakar eksternal dari berbagai wilayah geografis dan Dewan Redaksi IWGDF. Tujuannya adalah untuk memastikan relevansi pertanyaan untuk dokter dan tenaga kesehatan lainnya dalam memberikan informasi yang berguna tentang diagnosis, prognosis, dan manajemen PAP pada pasien dengan diabetes dan ulkus kaki. Kami juga merumuskan apa yang kami anggap sebagai luaran penting yang relevan untuk perawatan sehari-hari, menggunakan serangkaian luaran yang didefinisikan oleh Jeffcoate et al¹⁶ sebagai panduan referensi.

Kedua, kami meninjau literatur secara sistematis untuk menjawab pertanyaan klinis yang disepakati. Untuk setiap luaran yang dapat dinilai, kami menilai kualitas bukti berdasarkan risiko bias studi yang disertakan, ukuran efek, adanya inkonsistensi, dan bukti bias publikasi (jika ada). Kami kemudian menilai kualitas bukti sebagai 'tinggi', 'sedang' atau 'rendah'. Tinjauan sistematis yang mendukung pedoman ini diterbitkan secara terpisah^{20,21,22}.



Ketiga, kami merumuskan rekomendasi untuk menjawab setiap pertanyaan klinis. Tujuan kami adalah memberikan rekomendasi yang jelas, spesifik, dan tidak ambigu mengenai intervensi mana yang harus dipilih, untuk pasien yang mana, dan dalam keadaan apa. Menggunakan sistem GRADE, kami memberikan alasan bagaimana kami membuat setiap rekomendasi, berdasarkan bukti dari tinjauan sistematis kami^{20,21,22}, pendapat ahli apabila tidak tersedia bukti yang cukup, dan pertimbangan yang cermat dari manfaat dan kerugian terapi, preferensi pasien, dan biaya (pemanfaatan sumber daya) terkait dengan metode intervensi atau diagnostik tertentu^{18,19}. Berdasarkan faktor-faktor ini, kami menilai kekuatan setiap rekomendasi sebagai 'kuat' atau 'lemah', dan memutuskan untuk mendukung atau menentang metode intervensi atau diagnostik tertentu. Semua rekomendasi kami (dengan alasannya) ditinjau oleh ahli internasional yang sama yang meninjau pertanyaan klinis, serta oleh anggota Dewan Redaksi IWGDF.

Penjelasan lebih rinci tentang metode pengembangan dan penulisan pedoman dapat dibaca di dokumen 'Pengembangan dan Metodologi Pedoman IWGDF'²³.

DIAGNOSIS

PICO: Pada pasien dengan diabetes tanpa ulkus kaki, apa saja gejala dan tanda (pemeriksaan klinis) yang harus dicermati oleh klinisi untuk dapat mengidentifikasi ada tidaknya PAP?



Rekomendasi 1: Lakukan pemeriksaan kaki pada semua pasien diabetes setiap tahun, untuk mengetahui adanya PAP, walaupun tanpa ulserasi kaki. Pemeriksaan minimal harus meliputi anamnesis yang relevan dan pemeriksaan denyut nadi arteri dorsalis pedis dan tibialis posterior. (Kuat; Rendah)

Alasan: Rekomendasi ini sejalan dengan rekomendasi internasional lainnya tentang penanganan diabetes, yang merekomendasikan skrining PAP tahunan pada penyandang diabetes.²⁴⁻²⁶ Selain denyut nadi kaki tidak teraba adekuat, kondisi klinis lain yang harus diwaspadai adalah: adanya *bruit* pada arteri femoralis dan penurunan waktu pengisian vena.^{8,27} Tanda dan gejala PAP, seperti klaudikasio, tidak terabanya nadi, dan ABI yang rendah, merupakan prediktor terjadinya ulkus di masa mendatang pada sebuah tinjauan sistematis terbaru,²⁸ namun tanda-tanda klasik ini bisa tidak ditemukan pada pasien dengan PAP dan UKD, sehingga pasien tersebut harus lebih sering ditinjau. Pasien dengan PAP juga memiliki risiko kardiovaskular yang meningkat, sehingga makin menambah pentingnya dilakukan pemeriksaan rutin setiap tahunnya.²⁹

PICO: Pada penyandang diabetes dengan ulkus kaki, apa saja gejala dan tanda yang harus dicermati oleh klinisi untuk dapat mengidentifikasi ada tidaknya PAP?

Rekomendasi 2: Lakukan pemeriksaan klinis (anamnesis yang relevan dan palpasi arteri dorsalis pedis dan tibialis posterior) pada semua pasien diabetes dengan ulserasi kaki untuk mengetahui adanya PAP. (Kuat; Rendah)



Alasan: Hanya sedikit data yang melaporkan akurasi pemeriksaan klinis untuk mengidentifikasi PAP pada pasien diabetes dengan ulkus kaki. Meski anamnesis dan pemeriksaan fisik yang baik dapat menunjukkan adanya PAP pada pasien diabetes dengan ulkus kaki, sensitivitasnya terlalu rendah untuk dapat menyingkirkan dengan pasti kemungkinan PAP pada semua pasien. Banyak pasien dengan diabetes dan PAP hanya menunjukkan sedikit gejala atau gejala atipikal.⁷ Berdasarkan pengalaman kami, pasien bahkan dapat mengalami kehilangan jaringan berat namun tidak menunjukkan gejala bermakna. Hal ini mungkin berkaitan dengan adanya neuropati dan hilangnya sensasi nyeri. Pengukuran suhu kaki juga kurang dapat diandalkan karena adanya pira arteri-vena yang dapat menyebabkan suhu kaki relatif hangat.³⁰ Palpasi denyut nadi kaki seharusnya dapat menjadi kunci pada pemeriksaan fisik, namun denyut nadi yang teraba juga tidak selalu berarti bahwa pasien tidak mengalami PAP. Contohnya, pada pasien di layanan kesehatan primer, usia >50 tahun, yang dilakukan skrining kaki, lebih dari 2/3 pasien dengan PAP memiliki denyut nadi yang teraba.³¹ Bahkan ditangan seorang dokter yang handal sekalipun, denyut nadi dapat tetap teraba meski pasien memiliki iskemia yang signifikan.³² Oleh sebab itu, evaluasi yang lebih objektif harus dilakukan pada semua pasien dengan ulkus kaki.

PICO: Pada pasien dengan diabetes dan ulkus kaki, pemeriksaan *point-of-care testing* (POCT) apa yang memiliki kemampuan terbaik untuk mendiagnosis atau mengeksklusi adanya PAP, baik untuk pemeriksaan tunggal maupun kombinasi?



Rekomendasi 3: Karena pemeriksaan klinis tidak dapat diandalkan untuk menyingkirkan PAP pada kebanyakan pasien diabetes dengan UKD, lakukan pemeriksaan kombinasi *portable* USG Doppler kaki dengan *proof sensor* 5 sampai 10 Hz, disertai pemeriksaan *ankle brachial index* (ABI) atau *toe brachial index* (TBI). Tidak ada modalitas tunggal yang terbukti optimal untuk mendiagnosis PAP dan tidak ada nilai ambang definitif dimana PAP dapat dieksklusi. Namun, pada ABI 0,9-1,3, TBI \geq 0,75, dan adanya bentuk gelombang trifasik pada layar monitor USG Doppler, kemungkinan terjadinya PAP kecil. (Kuat; Rendah)

Alasan: Sebagai tambahan dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, evaluasi yang objektif harus dilakukan pada semua pasien dengan ulkus kaki. Seperti yang telah dibahas pada tinjauan sistematis kami,²⁰ ABI ($<0,9$) merupakan pemeriksaan yang bermanfaat untuk mendeteksi PAP. Meski demikian, nilai ABI $>0,9$ belum dapat menyingkirkan PAP. Kebanyakan pasien dengan PAP dan ulkus kaki juga mengalami neuropati perifer (otonom), yang berhubungan erat dengan kalsifikasi pada dinding medial arteri tungkai bawah (*Mönckeberg sclerosis*). Hal ini menyebabkan arteri kaki menjadi kaku dan nilai ABI meningkat, sehingga membuat hasil pemeriksaan ABI tidak akurat.⁹ Harus diingat bahwa kalsifikasi dinding medial ini tidak serta merta menyebabkan stenosis arteri dan menghambat aliran darah.^{29,33} Adanya gelombang trifasik pada pemeriksaan USG Doppler tampaknya dapat memberikan bukti lebih kuat untuk menyingkirkan PAP. Prinsip yang sama juga berlaku untuk pemeriksaan TBI, dimana PAP kemungkinan besar tidak akan ditemukan pada TBI $\geq 0,75$.²⁰ Pemeriksaan TBI memberikan informasi lebih banyak daripada ABI, terutama pada pasien dengan PAP berat di bawah pergelangan kaki.³⁴ Sayangnya, tekanan jari kaki juga dapat meningkat akibat faktor yang serupa dengan ABI (misalnya



kalsifikasi arteri digiti). Tidak terdapat bukti yang cukup kuat mendukung penggunaan 1 jenis pemeriksaan POCT untuk mendeteksi PAP pada semua pasien dengan diabetes dan ulkus kaki.³⁵ Namun, studi terbaru menunjukkan bahwa TBI dan gelombang tibial (gelombang yang diukur pada malleolus medial, dorsalis pedis, dan arteri peroneus/setengah betis kaki) merupakan 2 pemeriksaan non-invasif yang paling bermanfaat untuk skrining.^{36,37} Akurasi diagnosis tentu akan meningkat dengan penggunaan >1 jenis pemeriksaan.^{35,38,39}

Tidak ada data definitif yang menyatakan batasan nilai ambang absolut atau nilai normal dari hasil pemeriksaan non-invasif pada pasien dengan diabetes dan ulkus kaki. Studi sebelumnya pernah menggunakan batasan nilai normal dan tidak normal pada penggunaan pemeriksaan non-invasif, namun tidak didapatkan cukup informasi mengenai penggunaan batasan tersebut pada studi lain. Kami beranggapan bahwa kemungkinan PAP sangat kecil pada pasien dengan ABI 0,9-1,3, TBI \geq 0,75, dan adanya gambaran gelombang trifasik pada USG Doppler; meskipun hal ini juga masih tetap harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan definitif apabila hasilnya meragukan.

Semua pemeriksaan POCT harus dilakukan oleh tenaga kesehatan terlatih dan dilakukan dengan metode yang terstandar. Tidak ada cukup bukti yang menyatakan bahwa 1 jenis pemeriksaan lebih unggul daripada pemeriksaan lainnya. Oleh sebab itu, tenaga medis harus memahami kegunaan, keterbatasan, ketersediaan, dan SOP setempat, sehingga dapat memutuskan modalitas mana yang akan digunakan, baik sebagai modalitas diagnostik tunggal maupun kombinasi.



PROGNOSIS

PICO: Pada pasien UKD dengan PAP, apa saja gejala, pemeriksaan fisik, atau pemeriksaan POCT yang dapat memprediksi kesembuhan atau kemungkinan amputasi?

Rekomendasi 4: Lakukan minimal 1 dari pemeriksaan di bawah ini pada pasien UKD dengan PAP: tekanan perfusi kulit ≥ 40 mmHg; tekanan jari kaki ≥ 30 mmHg; atau tekanan oksigen transkutan ($TcPO_2$) ≥ 25 mmHg. Hasil yang positif pada masing-masing pemeriksaan menunjukkan kemungkinan kesembuhan minimal 25%. (Kuat; Sedang)

Rekomendasi 5: Gunakan sistem klasifikasi WIfI (*Wound / Ischaemia / foot Infection*) sebagai cara untuk melakukan stratifikasi risiko amputasi dan manfaat revaskularisasi pada pasien UKD dengan PAP. (Kuat; Sedang)

Rekomendasi 6: Pada pasien UKD dengan tekanan pergelangan kaki < 50 mmHg, ABI $< 0,5$, tekanan jari kaki < 30 mmHg, atau $TcPO_2 < 25$ mmHg, segera lakukan pemeriksaan pencitraan vaskular (seperti USG Doppler, CT Angiografi, atau Angiografi) untuk merencanakan tindakan revaskularisasi (Kuat; Rendah)

Rekomendasi 7: Pertimbangkan untuk melakukan pencitraan vaskular pada pasien UKD yang tidak sembuh dalam 4 – 6 minggu walaupun sudah dilakukan perawatan yang optimal, terlepas dari hasil pemeriksaan POCT. (Kuat; Rendah).



Rekomendasi 8: Pertimbangkan untuk tindakan revaskularisasi pada pasien UKD dengan PAP yang tidak sembuh dalam 4 – 6 minggu walaupun sudah dilakukan perawatan yang optimal, terlepas dari hasil pemeriksaan POCT. (Kuat; Rendah).

Rekomendasi 9: Jangan selalu menganggap komplikasi mikroangiopati diabetes sebagai penyebab utama gangguan penyembuhan luka pada pasien UKD, pertimbangkan adanya kemungkinan lain sebagai penyebab gangguan penyembuhan. (Kuat; Rendah)

Alasan: Dalam tinjauan sistematis kami, pemeriksaan yang paling bermanfaat untuk memprediksi prognosis kesembuhan ulkus kaki adalah tekanan perfusi kulit (≥ 40 mmHg), tekanan jari kaki (≥ 30 mmHg), $TcPO_2 \geq 25$ mmHg.²¹ Pada lebih dari 1 studi, disimpulkan bahwa hasil positif pemeriksaan tersebut meningkatkan kemungkinan sembuh sebesar 25%. Dengan adanya variasi PAP baik secara distribusi, severitas, maupun gejala, bukan hal yang mengejutkan bila tidak ada satu pemeriksaan tunggal yang memiliki tingkat akurasi konsisten untuk memprediksi kesembuhan.

Sebagian besar data yang ada hanya didasarkan pada analisis univariat. Pemeriksaan PAP dalam studi-studi tersebut harus diinterpretasikan sesuai dengan adanya faktor perancu lain yang mungkin mempengaruhi hasil. Pasien dengan tekanan jari kaki <30 mmHg atau $TcPO_2 <25$ mmHg memiliki prognosis kesembuhan kecil dan risiko amputasi meningkat, sehingga kami menyarankan untuk segera melakukan pencitraan vaskular dan pertimbangkan tindakan revaskularisasi pada pasien-pasien tersebut. ABI memiliki nilai yang sangat kecil untuk dapat memprediksi kesembuhan ulkus,⁴⁰ namun ABI $<0,5$ dan/atau tekanan pergelangan kaki <50 mmHg secara bermakna menunjukkan risiko amputasi yang lebih besar. Pencitraan



dan tindakan segera juga harus dipertimbangkan pada pasien dengan PAP dan tekanan yang tinggi, apabila ditemukan faktor lain yang cenderung memperburuk prognosis, seperti infeksi atau ulkus yang luas.⁴¹ Studi terbaru menunjukkan bahwa angiografi perfusi dapat memprediksi risiko amputasi mayor dini namun hal ini masih harus dikonfirmasi lebih lanjut.⁴² Secara keseluruhan, setiap pemeriksaan selalu memiliki nilai diagnostik dan prognostik yang terbatas, sehingga tidak ada pemeriksaan yang dapat secara pasti menyingkirkan PAP sebagai faktor tidak sembuhya ulkus kaki yang tidak berespon terhadap terapi optimal. Oleh sebab itu, pencitraan vaskular harus tetap dilakukan pada pasien-pasien yang tidak membaik dengan terapi optimal, agar kita dapat menentukan apakah pasien akan mendapatkan keuntungan dari tindakan revaskularisasi. Pada sebuah studi observasional, semakin cepat tindakan revaskularisasi dilakukan (<8 minggu), maka kemungkinan sembuh dari ulkus kaki iskemik akan semakin besar.⁴³ Selain itu, sebuah studi retrospektif juga melaporkan bahwa pasien diabetes yang baru dilakukan tindakan revaskularisasi >2 minggu sejak pertama kali terdiagnosis secara bermakna memiliki risiko amputasi lebih besar.⁴⁴ Studi-studi ini menyimpulkan bahwa pendekatan agresif dengan revaskularisasi dini dapat memperbaiki luaran, namun tidak berarti bahwa tindakan-tindakan tersebut juga tanpa risiko.²² Memang pendekatan agresif tampaknya lebih menjanjikan, namun 50% pasien UKD dengan PAP yang tidak menjalani revaskularisasi ternyata juga bisa sembuh.¹⁰ Oleh sebab itu, harus ditinjau pendekatan yang cocok untuk masing-masing pasien, karena tidak ada satu pendekatan yang bisa digunakan untuk segala kondisi.

Kami merekomendasikan revaskularisasi untuk dipertimbangkan pada semua pasien dengan diabetes, PAP, dan ulkus kaki—terlepas dari hasil pemeriksaan POCT, bila ulkus tidak membaik dalam waktu 4-6



minggu setelah terapi optimal. Karena adanya beberapa faktor yang dapat menyebabkan tidak sembuhnya ulkus, mustahil kita dapat menentukan kapan harus menghentikan terapi konservatif sebelum melakukan pencitraan dan beralih ke intervensi vaskular. Pada sebuah analisis *post hoc* disebutkan bahwa pada pasien ulkus kaki neuropatik tanpa komplikasi, jangka waktu 4 minggu sudah cukup untuk dapat memprediksi apakah pasien berespon baik terhadap terapi konservatif atau tidak.⁴⁵ Berdasarkan opini ahli, kami merekomendasikan pencitraan vaskular yang dilanjutkan dengan tindakan revaskularisasi untuk dipertimbangkan pada ulkus neuro-iskemik yang tidak membaik dalam 6 minggu dan tidak didapatkan penyebab lain yang mungkin menjadi penghambat penyembuhan.

Kesembuhan ulkus berkaitan erat dengan derajat defisit perfusi dan karakteristik lain dari kaki dan pasien, seperti besarnya jaringan yang hilang, adanya infeksi, beban mekanik pada ulkus, dan adanya komorbid (misalnya gagal jantung atau gagal ginjal).⁴⁶ Seperti yang sudah dibahas dalam panduan klasifikasi IWGDF,⁴⁷ sistem klasifikasi *wound, ischaemia, and foot infection (WIfI)* dapat memandu klinisi untuk menentukan risiko amputasi dan potensi keuntungan tindakan revaskularisasi. Sistem ini mengklasifikasikan ulkus, derajat iskemia dari hasil pemeriksaan non-invasif, dan derajat infeksi berdasarkan klasifikasi IWGDF/IDSA. Sistem WIfI disusun berdasarkan konsensus para ahli dan divalidasi pada populasi diabetes dan non-diabetes.⁴⁸ Sistem skoring ini dirangkum pada Tabel 2, didiskusikan pada pedoman klasifikasi kami, dan dapat diunduh dengan bebas dalam bentuk aplikasi kalkulator.^{47,49} Pada akhirnya, tingkat kesembuhan pasien bergantung pada kualitas layanan kesehatan.



Tabel 2: ⁴⁸

| Derajat luka | UKD | Gangren |
|--------------|---|--|
| 0 | Tidak ada luka | Tidak ada gangren |
| | <i>Deskripsi klinis: kehilangan jaringan minor. Dapat diselamatkan dengan amputasi digiti sederhana (1-2 jari) atau melibatkan kulit.</i> | |
| 1 | Ulkus kecil dan dangkal pada tungkai distal atau kaki; tidak didapatkan tulang terbuka, kecuali terbatas pada phalanx distal | Tidak ada gangren |
| | <i>Deskripsi klinis: kehilangan jaringan minor. Dapat diselamatkan dengan amputasi digiti sederhana (1-2 jari) atau melibatkan kulit.</i> | |
| 2 | Ulkus yang lebih dalam disertai tulang, sendi, atau tendon yang terbuka; umumnya tidak melibatkan tumit; ulkus tumit dangkal tanpa keterlibatan kalkaneus | Gangren terbatas pada jari kaki |
| | <i>Deskripsi klinis: kehilangan jaringan mayor yang dapat diselamatkan dengan amputasi digiti multipel (≥ 3) atau amputasi transmetatarsal standar (TMA) \pm keterlibatan kulit.</i> | |
| 3 | Ulkus dalam dan luas yang melibatkan kaki depan dan/atau tengah; ulkus tumit yang dalam dengan atau tanpa keterlibatan kalkaneus | Gangren luas yang melibatkan kaki depan dan/atau tengah; nekrosis tumit yang dalam disertai keterlibatan kalkaneus |
| | <i>Deskripsi klinis: kehilangan jaringan luas yang hanya dapat diselamatkan dengan rekonstruksi kaki kompleks atau TMA non-tradisional (Chopart atau Lisfranc); membutuhkan flap atau manajemen luka kompleks untuk kerusakan jaringan lunak besar.</i> | |

| Derajat Iskemia | ABI | Tekanan sistolik arteri dorsalis pedis atau tibialis posterior (mmHg) | TcPO ₂ (mmHg) |
|-----------------|-------------|---|--------------------------|
| 0 | $\geq 0,80$ | > 100 | ≥ 60 |
| 1 | 0,6 – 0,79 | 70 - 100 | 40 - 59 |
| 2 | 0,4 - 0,59 | 50 - 70 | 30 - 39 |
| 3 | $\leq 0,39$ | < 50 | < 30 |



| Derajat Infeksi Kaki | Manifestasi klinis |
|----------------------|--|
| 0 | Tidak ada gejala atau tanda infeksi Adanya infeksi didefinisikan sebagai adanya minimal 2 dari kriteria berikut: <ul style="list-style-type: none"> • Pembengkakan atau indurasi lokal • Eritema > 0,5 hingga ≤ 2 cm di sekitar ulkus • Nyeri atau nyeri tekan lokal • Hangat pada perabaan • Ada cairan purulen (cairan yang kental, berwarna opak keputihan, atau sekresi sanguineus) |
| 1 | Infeksi lokal yang hanya melibatkan kulit dan jaringan subkutan (tanpa melibatkan jaringan yang lebih dalam dan tanpa disertai tanda sistemik seperti yang dijelaskan di bawah). Pastikan tidak ada faktor lain yang dapat menyebabkan respons inflamasi kulit (seperti trauma, gout, Charcot neuro-osteartropati akut, fraktur, trombosis, atau stasis vena). |
| 2 | Infeksi lokal (seperti dijelaskan di atas) disertai eritema > 2 cm, atau keterlibatan struktur yang lebih dalam dari kulit dan jaringan subkutan (misalnya abses, osteomyelitis, artritis septik, atau fasciitis), dan tidak didapatkan tanda inflamasi sistemik (seperti yang dijelaskan di bawah) |
| 3 | Infeksi lokal (seperti dijelaskan di atas) disertai tanda SIRS, yang termanifestasi sebagai 2 atau lebih kriteria berikut: <ul style="list-style-type: none"> • Suhu > 38 °C or < 36 °C • Denyut nadi > 90 kali/menit • Laju pernafasan > 20 kali/menit atau PaCO₂ < 32 mm Hg • Jumlah sel darah putih > 12.000 or < 4.000 cu/mm atau didapatkan 10% bentuk imatur (<i>band</i>) |

SIRS = systemic inflammatory response signs

Di masa yang lalu, mikroangiopati dianggap sebagai penyebab penting tidak sembuhnya UKD. Akan tetapi, tidak ada bukti yang cukup kuat untuk mendukung pernyataan ini, dan PAP tetap merupakan penyebab utama terjadinya gangguan perfusi pada kaki pasien dengan diabetes.⁵⁰



Kendati demikian, harus diingat juga bahwa PAP bukan merupakan satu-satunya penyebab turunnya perfusi kaki. Penyebab lain seperti edema dan infeksi juga dapat menyebabkan penurunan oksigenasi jaringan dan semua penyebab ini juga harus ditangani dengan tepat.^{51,52}

TATALAKSANA

PICO: Pada pasien diabetes dengan UKD, apakah modalitas diagnostik yang dapat memberikan informasi paling bermanfaat mengenai lokasi anatomis vaskular pasien, ketika akan melakukan tindakan revaskularisasi?

Rekomendasi 10: Gunakan salah satu di antara modalitas pemeriksaan radiologi berikut untuk menentukan keterlibatan struktur anatomi kaki saat akan dilakukan tindakan revaskularisasi ekstremitas bawah: seperti *USG colour Doppler*; *computed tomographic angiography (CTA)*; *magnetic resonance angiography (MRA)*; atau, *intraarterial digital subtraction angiography (DSA)*. Gunakan modalitas tersebut untuk memvisualisasi secara detail sirkulasi arteri bawah lutut dan telapak kaki, menggunakan bidang anteroposterior dan lateral. (Kuat; Rendah)

Alasan: Kita membutuhkan pencitraan yang tepat untuk dapat menentukan pasien mana yang memerlukan revaskularisasi arteri tungkai bawah dan prosedur revaskularisasi terbaik mana yang tepat untuk dilakukan. Sangat tidak disarankan untuk melakukan tindakan revaskularisasi hanya dengan bergantung sepenuhnya pada pemeriksaan klinis. Pencitraan radiologi dapat memberikan gambaran struktur anatomi arteri-arteri tungkai bawah, termasuk distribusi dan derajat stenosis atau oklusi. Detail gambaran arteri-arteri di bawah lutut, terutama telapak kaki, merupakan hal yang penting diketahui pada pasien dengan diabetes.



Metode yang dapat digunakan adalah USG Duplex, MRA, CTA, dan DSA.⁵⁰

Secara singkat, USG Duplex berwarna (CDUS) dapat memberikan detail anatomis dan fisiologis aliran darah pada arteri tertentu. Dengan pemeriksaan sekuensial dari arteri abdomen hingga tibia, kita dapat mengevaluasi keseluruhan struktur tungkai bawah. Meski demikian, adanya kelainan multi-segmen yang difus, kalsifikasi, dan edema dapat mengganggu interpretasi pemeriksaan. CDUS lebih unggul karena merupakan pemeriksaan non-invasif, namun memerlukan alat yang canggih dan harus dilakukan oleh tenaga ahli. Alhasil, CDUS tidak dapat dilakukan rutin sebagai skrining. Pada pemeriksaan CTA, bahan kontras berbasis yodium akan disuntikkan secara intravena, sehingga gambaran pembuluh darah dari arteri ginjal hingga kaki dapat terlihat. Adanya kalsifikasi berat dapat mengganggu interpretasi arteri yang lebih kecil, khususnya pada arteri kecil tungkai bawah. Selain itu, pemberian bahan kontras juga dapat menyebabkan reaksi alergi dan nefropati (*contrast-induced nephropathy*), terutama pada pasien yang memang sudah memiliki gangguan ginjal atau jantung. Pada pemeriksaan MRA dengan kontras (CE-MRA), gadolinium digunakan sebagai bahan kontras. CE-MRA dapat memindai aorta abdominalis hingga arteri telapak kaki. CE-MRA memiliki keunggulan karena menggunakan bahan kontras yang kecil kemungkinannya menyebabkan nefrotoksitas. Akan tetapi, terdapat kekurangan pada pasien dengan stent, akurasi pemeriksaan CE-MRA akan berkurang karena resolusi spasial yang terbatas dan adanya artefak. Penggunaan CE-MRA pada pasien dengan implan (misalnya pada pasien dengan *pacemaker*), klaustrofobia, dan pasien dengan insufisiensi ginjal berat (klirens kreatinin < 30 ml/menit) juga terbatas. Bahan kontras gadolinium merupakan kontraindikasi relatif pada pasien dengan insufisiensi ginjal karena memiliki risiko menyebabkan fibrosis sistemik nefrogenik. Bahan



kontras baru yang tidak berbasis gadolinium, seperti oksida besi dengan partikel super-paramagnetik yang sangat kecil (yang memiliki banyak manfaat resonansi magnetik), dapat menjadi alternatif bahan kontras yang lebih aman untuk digunakan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal.⁵³

DSA intra-arteri masih dianggap sebagai baku emas pencitraan arteri karena resolusi spasialnya yang tinggi. Metode ini memiliki kelebihan karena dapat sekaligus digunakan untuk melakukan terapi endovaskuler, namun juga memiliki kekurangan karena menggunakan bahan kontras berbasis yodium dan merupakan metode diagnostik yang invasif (karena memiliki potensi menyebabkan komplikasi saat dilakukan pungsi arteri).

Tenaga medis harus memperhatikan kelebihan dan kekurangan masing-masing metode yang sudah dijelaskan di atas, beserta manfaat dan risikonya bagi masing-masing pasien. Metode pemeriksaan yang dipilih sangat tergantung pada kondisi dan kontraindikasi masing-masing pasien, ketersediaan alat, dan kemampuan tenaga ahli.

PICO: Apa saja tujuan dan metode revaskularisasi dan tatalaksana lanjutan pada pasien diabetes dengan UKD disertai PAP?

Rekomendasi II: Tujuan tindakan revaskularisasi pada pasien UKD dengan PAP adalah untuk mengembalikan aliran darah minimal pada salah satu arteri yang langsung menuju ke daerah luka. Setelah tindakan prosedur selesai, maka lakukan evaluasi perfusi jaringan dengan pengukuran yang objektif. (Kuat; Rendah)

Alasan: Perjalanan penyakit pasien diabetes dengan UKD disertai PAP masih samar, namun 2 studi yang melaporkan pasien diabetes dengan iskemia tungkai yang tidak dilakukan revaskularisasi menyebutkan bahwa



kemungkinan dapat menyelamatkan tungkai tersebut adalah sekitar 50% dalam 1 tahun.^{10,54} Setelah dilakukan tindakan revaskularisasi, kebanyakan studi melaporkan persentase selamatnya tungkai meningkat menjadi 80-85% dan kesembuhan ulkus menjadi >60% dalam 12 bulan.²² Kualitas bukti ini rendah karena batasan populasi yang kurang jelas, adanya variasi indikasi untuk intervensi, dan adanya beberapa faktor perancu. Pasien yang menjalani terapi revaskularisasi tentu memiliki risiko mortalitas peri-operatif yang meningkat; dan populasi dengan risiko mortalitas terbesar adalah populasi pasien dengan diabetes, PAP, dan gagal ginjal stadium akhir. Populasi-populasi tersebut memiliki risiko mortalitas peri-operatif sebesar 5%, risiko mortalitas 1 tahun sebesar 40%, dan angka penyelamatan tungkai sebesar 70% dalam 1 tahun.²²

Di waktu silam, tujuan dilakukannya revaskularisasi pada pasien PAP adalah untuk memberikan aliran darah ke daerah telapak kaki, menggunakan pembuluh darah terbaik yang masih ada. Akan tetapi, di masa kini, pendekatan dengan metode angiosome telah banyak digunakan, meskipun masih banyak pro dan kontra.^{55,56} Berdasarkan teori ini, telapak kaki dapat dibagi menjadi beberapa bagian 3 dimensi, sesuai dengan suplai aliran darah arterinya. Metode ini terbagi menjadi 2, yaitu revaskularisasi direk dan indirek. Revaskularisasi direk bertujuan untuk memperbaiki aliran darah melalui arteri yang secara langsung menyuplai area angiosome ulkus, sedangkan revaskularisasi indirek bertujuan untuk memperbaiki aliran darah melalui arteri kolateral di area angiosome yang bersebelahan. Revaskularisasi angiosome direk dianggap lebih efektif daripada sekedar memperbaiki pembuluh terbaik yang masih ada, karena pembuluh darah tersebut mungkin tidak mensuplai area ulkus. Pada sebuah studi retrospektif mengenai terapi endovaskuler pada pasien UKD, disebutkan bahwa revaskularisasi angiosome indirek memberikan hasil lebih buruk



daripada revaskularisasi direk.⁵⁷ Akan tetapi, belum ada studi yang dapat menunjukkan efektivitas konsep angiosome secara keseluruhan pada pasien diabetes, karena studi yang ada memiliki batasan definisi yang berbeda-beda dan masih tingginya faktor yang dapat menyebabkan bias.^{55,58-60} Pasien diabetes biasanya memiliki arteri kontralateral yang buruk, sehingga usaha memperbaiki aliran arteri yang langsung menyuplai area ulkus merupakan pendekatan terbaik yang dapat dilakukan.⁵⁶ Keberhasilan membuka satu atau lebih arteri yang teroklusi tidak berarti bahwa kita juga berhasil memperbaiki kondisi pasien secara klinis. Oleh sebab itu, sebelum mengakhiri tindakan endovaskuler, pastikan aliran darah ke area ulkus sudah membaik secara klinis. Bila memungkinkan, dapat juga dilakukan perbaikan pada beberapa arteri sekaligus, dengan setidaknya satu arteri yang secara langsung menyuplai area ulkus.⁵⁵

Efektivitas tindakan revaskularisasi harus dievaluasi dengan pemeriksaan perfusi yang objektif. Kami belum menyediakan target tekanan perfusi yang harus dicapai dalam panduan ini, karena belum ada bukti kuat yang memberikan batasan tertentu. Kami sebelumnya merekomendasikan target tekanan perfusi kulit ≥ 40 mmHg, tekanan jari kaki > 30 mmHg, $TcPO_2 \geq 25$ mmHg untuk tindakan revaskularisasi dianggap efektif.¹⁷ Akan tetapi, saat ini, kami merekomendasikan revaskularisasi harus ditujukan untuk memperbaiki sebanyak mungkin perfusi ke telapak kaki, sehingga jumlah pembuluh darah yang diperbaiki tentu akan bervariasi antar pasien. Tekanan perfusi kulit akan meningkat bertahap dalam beberapa minggu setelah revaskularisasi, sedangkan pemeriksaan $TcPO_2$ sebaiknya dilakukan minimal 1-3 minggu setelah tindakan.⁶¹



Rekomendasi 12: Studi yang menunjukkan apakah tindakan intervensi endovaskular, operasi terbuka, atau kombinasi keduanya yang lebih unggul masih terbatas, sehingga pemilihan terapi sebaiknya berdasarkan kondisi masing-masing individu, seperti distribusi kelainan morfologis pembuluh darah yang dijumpai, kondisi vena dari pasien yang bersangkutan sebagai pengganti arteri yang di operasi, adanya komorbid yang menyertai, serta ketersediaan tenaga ahli terkait. (Kuat; Rendah)

Rekomendasi 13: Setiap rumah sakit yang merawat pasien dengan UKD harus memiliki tenaga ahli yang berkaitan dengan PAP dan mempunyai akses cepat untuk melakukan diagnosis dan terapi, termasuk tindakan intervensi endovaskular dan operasi *bypass*. (Kuat; Rendah)

Rekomendasi 14: Pastikan bahwa setelah melakukan prosedur revaskularisasi pada pasien dengan UKD, pasien tetap ditangani oleh tim multidisiplin yang dapat melakukan perawatan lebih lanjut secara komprehensif. (Kuat; Rendah)

Rekomendasi 15: Segera lakukan prosedur diagnostik dan terapi pada pasien dengan gejala dan tanda PAP disertai infeksi kaki diabetes, karena kelompok ini mempunyai risiko sangat tinggi untuk mengalami amputasi ekstremitas mayor. (Kuat; Sedang)

Alasan: Belum ada konsensus yang mendukung pendekatan revaskularisasi mana yang terbaik bagi pasien diabetes dengan ulkus kaki. Pada tinjauan sistematis kami, kami menemukan bahwa tingkat kesembuhan maupun amputasi setara antara intervensi endovaskular dan operasi terbuka.²² Masing-masing teknik memiliki kelebihan dan kekurangan. Operasi *bypass*



vena distal dapat meningkatkan aliran darah ke telapak kaki, namun membutuhkan anestesi umum dan pembuluh darah vena yang pas untuk menjadi saluran *bypass*. Prosedur endovaskular memiliki banyak kelebihan dari segi logistik, namun terkadang dibutuhkan juga intervensi yang kompleks untuk dapat mendapatkan aliran darah yang adekuat di telapak kaki. Kegagalan intervensi endovaskular yang dilanjutkan dengan operasi terbuka justru dapat berujung pada luaran yang lebih buruk.⁶² Selama beberapa dekade terakhir, terdapat banyak kemajuan teknik endovaskular, anestesi, dan perawatan peri-operatif yang akhirnya dapat meningkatkan luaran terapi. Meskipun studi BASIL (*bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg*) sering digunakan sebagai panduan revaskularisasi pada pasien dengan iskemia tungkai,⁶³ studi kohort ini hanya melibatkan sedikit pasien diabetes dan tidak berfokus pada pasien ulkus. Kelompok pasien diabetes juga tidak dianalisis secara terpisah. Oleh karena itu, studi tersebut tidak dapat digunakan sebagai panduan bagi pasien diabetes, ulkus kaki, dan PAP. Akhirnya, kombinasi operasi terbuka dan intervensi endovaskular lebih sering dipilih. Jadi, kami merekomendasikan bahwa pada setiap pasien yang membutuhkan tindakan revaskularisasi tungkai bawah, intervensi endovaskular, operasi terbuka, maupun kombinasi keduanya harus tetap dipertimbangkan. Oleh karena tidak ada satu jenis pendekatan yang bisa digunakan untuk semua pasien dengan diabetes, ulkus kaki, dan PAP, penting sekali untuk pusat kesehatan dapat menyediakan tenaga ahli dan fasilitas yang dapat melakukan baik operasi terbuka maupun intervensi endovaskular.

Seperti yang sudah kami bahas di bagian lain, perbaikan perfusi kaki hanya merupakan salah satu bagian tatalaksana ulkus kaki yang harus dilakukan oleh tim multidisiplin.⁶⁴ Oleh karena itu, tindakan revaskularisasi harus menjadi bagian dari manajemen komprehensif, yang juga berisi



komponen penting lainnya, termasuk: perawatan infeksi, debridemen luka rutin, *offloading* biomekanik, kontrol gula darah, dan tatalaksana penyakit komorbid.⁶⁴ Pasien dengan infeksi kaki memiliki risiko amputasi lebih tinggi, sehingga infeksi ini harus dipandang sebagai kegawatdaruratan medis. Insiden amputasi mayor dalam 1 tahun bagi pasien dengan infeksi kaki dilaporkan mencapai 44%.⁶⁵ Penundaan tindakan dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang cepat dan sepsis yang mengancam nyawa,⁶⁶ seperti yang sudah kami deskripsikan dalam pedoman tatalaksana infeksi kami. Pada pasien dengan infeksi dalam, seperti abses kaki, yang membutuhkan drainase segera, atau pasien dengan kerusakan jaringan (*gangrene*) luas yang membutuhkan eksisi sebagai upaya kontrol infeksi, hal pertama yang harus segera dilakukan adalah drainase karena bertujuan untuk mencegah sepsis.¹⁴ Drainase harus disertai pemberian antibiotik yang agresif (pemberian inisial antibiotik spektrum luas) dan rasional (pemberian antibiotik berdasarkan hasil kultur jaringan)¹⁴—*time is tissue* bagi pasien dengan infeksi kaki. Ketika sepsis sudah berhasil diatasi dan pasien sudah stabil, lakukan evaluasi arteri untuk persiapan revaskularisasi (harus dilakukan dalam beberapa hari). Ketika aliran pembuluh darah sudah membaik dan infeksi sudah teratasi, lakukan tindakan definitif untuk mengembalikan fungsi kaki. Hal ini mungkin membutuhkan rekonstruksi jaringan lunak dan tulang. Pada pasien dengan gangguan perfusi berat dan kehilangan jaringan luas, namun tanpa disertai infeksi, debridemen atau amputasi yang luas sebaiknya tidak dilakukan sebelum perfusi diperbaiki.

PICO: Pada pasien dengan UKD dan PAP, apakah terdapat kondisi-kondisi tertentu dimana tindakan revaskularisasi tidak boleh dilakukan?



Rekomendasi 16: Hindari melakukan tindakan revaskularisasi pada pasien UKD dengan PAP yang sekiranya mempunyai angka keberhasilan rendah atau dirasa tindakan revaskularisasi tidak akan membawa manfaat. (Kuat; Rendah)

Alasan: Revaskularisasi sebaiknya tidak dikerjakan apabila kemungkinan besar luka tidak akan membaik atau tindakan amputasi mayor tidak dapat dihindari. Penyakit komorbid meningkatkan risiko kematian akibat penggunaan zat anestesia; demikian pula operasi rekonstruksi mayor yang juga meningkatkan risiko komplikasi peri-operatif. Beberapa kondisi pasien yang kurang diuntungkan dengan tindakan revaskularisasi adalah: usia lanjut, pasien rentan yang memiliki harapan hidup rendah, status fungsional yang buruk, selalu terbaring di tempat tidur, mengalami kerusakan jaringan luas yang menyebabkan gangguan fungsional permanen pada kaki, dan memiliki kemungkinan tidak mampu mobilisasi setelah tindakan revaskularisasi. Keputusan melakukan amputasi atau pendekatan paliatif harus dibuat berdasarkan persetujuan pasien dan hasil diskusi tim multi-disiplin, yang meliputi seorang dokter bedah vaskular atau dokter spesialis lain yang memiliki keahlian di bidang intervensi vaskular.⁶⁷

Pada pasien-pasien dengan potensi manfaat dan risiko yang belum jelas, harus selalu diingat bahwa beberapa ulkus iskemik berat dapat sembuh meski tanpa revaskularisasi. Dua studi observasional menunjukkan angka kesembuhan hingga 50% (dengan atau tanpa amputasi minor) pada pasien yang tidak dilakukan revaskularisasi (baik karena kondisi terlalu rentan atau karena tindakan revaskularisasi tidak memungkinkan secara teknis).¹⁰



Ada beberapa teknik lain yang sudah diteliti untuk pasien dengan diabetes, PAP, dan ulkus yang tidak dapat dilakukan revaskularisasi. Teknik ini meliputi arterialisasi vena dan terapi kompresi pneumatik intermiten.^{68,69} Sayangnya, belum ada bukti kuat yang merekomendasikan penggunaan teknik tersebut pada pasien yang tidak dapat dilakukan revaskularisasi.

PICO: Pada pasien diabetes dengan ulkus kaki dan PAP, apakah mungkin bagi kita untuk dapat menurunkan risiko kejadian kardiovaskular di masa mendatang?

Rekomendasi 17: Lakukan pengelolaan intensif terhadap risiko kardiovaskular untuk setiap pasien dengan diabetes dan ulkus kaki iskemik, termasuk dukungan untuk berhenti merokok, pengobatan hipertensi, kontrol glikemia, dan penggunaan obat statin, serta clopidogrel atau aspirin dosis rendah. (Kuat; Rendah)

Alasan: Pasien dengan diabetes, PAP, dan ulkus memiliki angka mortalitas rata-rata dalam 5 tahun sekitar 50%, utamanya akibat risiko kejadian kardiovaskular yang meningkat.⁷⁰ Sejalan dengan pedoman lain,^{25,26} kami merekomendasikan pengelolaan komprehensif terhadap faktor risiko kardiovaskular pada pasien dengan diabetes dan PAP.

Pasien harus selalu didukung untuk dapat berhenti merokok, menjaga tekanan darah normal, dan menjaga kontrol glikemik tetap baik, sesuai rekomendasi pedoman hipertensi dan diabetes. Sebagai tambahan, terapi statin dan anti-platelet juga harus diberikan pada semua pasien. Strategi ini sudah terbukti mampu menurunkan angka mortalitas dalam 5 tahun pada pasien dengan ulkus neuro-iskemik.⁷¹ Tidak ada bukti yang secara spesifik menyebutkan jenis anti-platelet apa yang lebih superior untuk



pasien diabetes dengan PAP dan ulkus. Akan tetapi, beberapa pedoman terbaru lebih merekomendasikan penggunaan clopidogrel daripada aspirin pada manajemen pasien dengan PAP.²⁶ Pada sebuah subanalisis terbaru mengenai penggunaan anti-platelet dan anti-koagulan dilaporkan bahwa kombinasi aspirin dengan anti-koagulan oral rivaroxaban lebih efektif menurunkan kejadian mayor terhadap tungkai dibanding dengan penggunaan aspirin saja pada pasien dengan PAP. Akan tetapi, strategi ini juga berisiko meningkatkan perdarahan (tidak fatal).⁷² Meski 45% pasien memiliki diabetes, tidak ada informasi jelas mengenai angka ulkus kaki dan luaran pasien-pasien ini tidak dianalisis terpisah. Kami tidak menguraikan efek terapi penurunan lipid, anti diabetes, atau anti-koagulan pada penyembuhan ulkus dan kejadian amputasi, karena kami merasa bahwa bukti yang ada di bidang-bidang tersebut masih terbatas.

PRIORITAS PENELITIAN MASA DEPAN

Tinjauan sistematis kami telah menunjukkan bahwa ada kekurangan data kontemporer berkualitas tinggi tentang subkelompok khusus pasien diabetes, UKD, dan PAP.⁷³ Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengatasi masalah seputar manajemen yang tepat, termasuk diagnosis, prognosis dan memutuskan; apakah, kapan, dan bagaimana melakukan revaskularisasi. IWGDF dan EWMA pada tahun 2016 menerbitkan rincian inti yang diperlukan dalam perencanaan dan pelaporan studi intervensi untuk pencegahan dan pengelolaan UKD, termasuk yang memiliki PAP.¹⁶ Pedoman ini dapat berfungsi sebagai peta jalan untuk meningkatkan kualitas studi yang dipublikasikan di area ini.

Selain itu, ada sejumlah bidang minat utama lainnya yang perlu mendapat perhatian lebih lanjut:



1. Bagaimana perjalanan penyakit UKD dan PAP yang ditangani dengan terapi konservatif optimal?
2. Kombinasi tes diagnostik yang seperti apa, yang dapat memprediksi kesembuhan secara optimal pada pasien UKD dan PAP?
3. Apa peran metode baru penilaian perfusi (termasuk mikrosirkulasi) sebagai pertimbangan revaskularisasi pada pasien dengan UKD dan PAP?
4. Apakah revaskularisasi pencegahan memiliki peran bagi pasien diabetes dengan kondisi kaki yang masih baik namun berisiko tinggi mengalami ulserasi / amputasi?
5. Apakah pendekatan revaskularisasi sesuai angiosom lebih efektif daripada pendekatan terhadap pembuluh darah terbaik pada pasien dengan UKD?
6. Apakah arterialisasi vena efektif untuk menyembuhkan ulkus atau mencegah amputasi pada pasien yang tidak dapat dilakukan revaskularisasi standar?
7. Apakah terapi medis baru seperti terapi sel punca atau sel mononuklear darah tepi efektif untuk menyembuhkan pasien dengan DFU dan PAP yang tidak dapat dilakukan revaskularisasi standar?



ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the following external expert reviewers for their review of our PICO's and guideline for clinical relevance: Stephan Morbach (Germany), Heidi Corcoran (Hongkong), Vilma Urbančič (Slovenia), Rica Tanaka (Japan), Florian Dick (Switzerland), Taha Wassila (Egypt), Abdul Basit Pakistan), Yamile Jubiz (Colombia), Sriram Narayanan (Singapore), Eduardo Alvarez (Cuba).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENTS

Production of the 2019 IWGDF Guidelines was supported by unrestricted grants from: Molnlycke Healthcare, Acelity, ConvaTec, Urgo Medical, Edixomed, Klaveness, Reaplix, Podartis, Aurealis, SoftOx, Woundcare Circle, and Essity. These sponsors did not have any communication related to the systematic reviews of the literature or related to the guidelines with working group members during the writing of the guidelines, and have not seen any guideline or guideline-related document before publication.

All individual conflict of interest statement of authors of this guideline can be found at: <https://iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies/>



REFERENCES

1. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017;49(2):106-116. doi:10.1080/07853890.2016.1231932.
2. Narres M, Kvitkina T, Claessen H, Droste S, Schuster B, Morbach S, Rūmenapf G, Van Acker K, Icks A. Incidence of lower extremity amputations in the diabetic compared with the non-diabetic population: A systematic review. Grabowski A, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0182081. doi:10.1371/journal.pone.0182081.
3. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Schaper N. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18-25. doi:10.1007/s00125-006-0491-1.
4. Morbach S, Furchert H, Groeblichhoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke G-T, Klemp U, Roden T, Icks A, Haastert B, Ruemenapf G, Abbas ZG, Bharara M, Armstrong DG. Long-Term Prognosis of Diabetic Foot Patients and Their Limbs. *Dia Care*. 2012;35(10):2021-2027. doi:10.2337/dc12-0200.
5. Rigato M, Pizzol D, Tiago A, Putoto G, Avogaro A, Fadini GP. Characteristics, prevalence, and outcomes of diabetic foot ulcers in Africa. A systemic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;142:63-73. doi:10.1016/j.diabres.2018.05.016.
6. Younis BB, Shahid A, Arshad R, Khurshid S, Ahmad M, Yousaf H. Frequency of foot ulcers in people with type 2 diabetes, presenting to specialist diabetes clinic at a Tertiary Care Hospital, Lahore, Pakistan. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):53. doi:10.1186/s12902-018-0282-y.
7. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Chan C, Schneider JR, Mandapat AL, Martin G, McDermott MM. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Dia Care*. 2002;25(1):113-120.
8. Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon D, Stensel V, Prigeon RL, Smith DG. Diagnostic utility of the history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50(6):659-668. doi:10.1016/S0895-4356(97)00005-X.
9. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial Arterial Calcification and Diabetic Neuropathy. *BMJ*. 1982;284(6320):928-930.
10. Elgzyri T, Larsson J, Thörne J, Eriksson K-F, Apelqvist J. Outcome of ischemic foot ulcer in diabetic patients who had no invasive vascular intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46(1):110-117. doi:10.1016/j.ejvs.2013.04.013



11. Spreen MI, Gremmels H, Teraa M, Sprengers RW, Verhaar MC, van Eps RGS, de Vries J-PPM, Mali WPTM, van Overhagen H, Grp PS, Grp JS. Diabetes Is Associated With Decreased Limb Survival in Patients With Critical Limb Ischemia: Pooled Data From Two Randomized Controlled Trials. *Dia Care*. 2016;39(11):2058-2064. doi:10.2337/dc.16-0850.
12. Richter L, Freisinger E, Lueders F, Gebauer K, Meyborg M, Malyar NM. Impact of diabetes type on treatment and outcome of patients with peripheral artery disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(6):504-510. doi:10.1177/1479164118793986.
13. Blinc A, Kozak M, Šabovič M, Božič Mijovski M, Stegnar M, Poredoš P, Kravos A, Barbič-Žagar B, Stare J, Pohar Perme M. Survival and event-free survival of patients with peripheral artery disease undergoing prevention of cardiovascular disease. *Int Angiol*. 2017;36(3):216-227. doi:10.23736/S0392-9590.16.03731-7.
14. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggie M, Embil J, et al. IWGDF Guideline on the Diagnosis and Treatment of Foot Infection in People with Diabetes. *Diab Metab Res Rev*, in press
15. Junrungsee S, Kosachunhanun N, Wongthanee A, Rerkasem K. History of foot ulcers increases mortality among patients with diabetes in Northern Thailand. *Diabet Med*. 2011;28(5):608-611. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03262.x.
16. Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC, International Working Group on the Diabetic Foot and the European Wound Management Association. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):781-788. doi:10.1016/S2213-8587(16)30012-2.
17. Hinchliffe RJ, Brownrigg JRW, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Schaper NC, International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;32 Suppl 1:n/a-n/a. doi:10.1002/dmrr.2698.
18. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schunemann HJ, GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ : British Medical Journal*. 2016;353:i2089. doi:10.1136/bmj.i2089.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
20. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diab Metab Res Rev*, in press



21. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, FitrIDGE R, Hong JP, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diab Metab Res Rev*, in press
22. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, FitrIDGE R, Hong JP, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diab Metab Res Rev*, in press.
23. Bus SA, Van Netten JJ, Apelqvist J, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, Schaper NC. Development and methodology of the 2019 IWGDF Guidelines. *Diabetes Metab Res Rev*.
24. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, Driver VR, Frykberg R, Carman TL, Marston W, Mills JL Sr., Murad MH. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *YMVA*. 2016;63(2):3S–21S. doi:10.1016/j.jvs.2015.10.003.
25. Hart T, Milner R, Cifu A. Management of a Diabetic Foot. *JAMA*. 2017;318(14):1387-1388. doi:10.1001/jama.2017.11700.
26. National Institute for Health, Excellence C. *NICE Guidelines [CG119] Diabetic Foot Problems*. 2011.
27. McGee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia - A critical review. *Arch Intern Med*. 1998;158(12):1357-1364.
28. Soares MM, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Ribeiro MD. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(7):574-600. doi:10.1002/dmrr.2319.
29. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA. Inter-society consensus for the management of peripheral artery disease (TASC II). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007;33(1):S1-S75.
30. Rayman G, Hassan A, Tooke JE. Blood-Flow in the Skin of the Foot Related to Posture in Diabetes-Mellitus. *BMJ*. 1986;292(6513):87-90.
31. Collins TC, Suarez-Almazor M, Peterson NJ. An absent pulse is not sensitive for the early detection of peripheral artery disease. *Fam Med*. 2006;38(1):38-42.
32. Andros G, Harris RW, Dulawa LB, Oblath RW, Sallescunha SX. The Need for Arteriography in Diabetic-Patients with Gangrene and Palpable Foot Pulses. *Arch Surg*. 1984;119(11):1260-1263.
33. Chantelau E, Lee KM, Jungblut R. Association of Below-Knee Atherosclerosis to Medial Arterial Calcification in Diabetes-Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1995;29(3):169-172.
34. Randhawa MS, Reed GV, Grafmiller K, Gornik HL, Shishehbor MH. Prevalence of Tibial Artery and Pedal Arch Patency by Angiography in Patients With Critical Limb Ischemia and Noncompressible Ankle Brachial Index. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(5). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004605.



35. Wukich DK, Shen W, Raspovic KM, Suder NC, Baril DT, Avgerinos E. Noninvasive Arterial Testing in Patients With Diabetes: A Guide for Foot and Ankle Surgeons. *Foot Ankle Int.* 2015;36(12):1391-1399. doi:10.1177/1071100715593888.
36. Vriens B, D'Abate F, Ozdemir BA, Fenner C, Maynard W, Budge J, Carradice D, Hinchliffe RJ. Clinical examination and non-invasive screening tests in the diagnosis of peripheral artery disease in people with diabetes-related foot ulceration. *Diabet Med.* 2018;35(7):895-902. doi:10.1111/dme.13634.
37. Tehan PE, Barwick AL, Sebastian M, Chuter VH. Diagnostic accuracy of resting systolic toe pressure for diagnosis of peripheral artery disease in people with and without diabetes: a cross-sectional retrospective case-control study. *J Foot Ankle Res.* 2017;10(1). doi:10.1186/s13047-017-0236-z.
38. Barshes NR, Flores E, Belkin M, Kougas P, Armstrong DG, Mills JLS. The accuracy and cost-effectiveness of strategies used to identify peripheral artery disease among patients with diabetic foot ulcers. *YMVA.* 2016;64(6):1682-. doi:10.1016/j.jvs.2016.04.056.
39. Bunte MC, Jacob J, Nudelman B, Shishehbor MH. Validation of the relationship between ankle-brachial and toe-brachial indices and infragenicular arterial patency in critical limb ischemia. *Vasc Med.* 2015;20(1):23-29. doi:10.1177/1358863X14565372.
40. Wang Z, Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, Tsapas A, Prokop L, Mills JLS, Murad MH. A systematic review and meta-analysis of tests to predict wound healing in diabetic foot. *YMVA.* 2016;63(2):29S-U99. doi:10.1016/j.jvs.2015.10.004.
41. Ince P, Game FL, Jeffcoate WJ. Rate of healing of neuropathic ulcers of the foot in diabetes and its relationship to ulcer duration and ulcer area. *Dia Care.* 2007;30(3):660-663. doi:10.2337/dc06-2043.
42. Schreuder SM, Nieuwdorp M, Koelemay MJW, Bipat S, Reekers JA. Testing the sympathetic nervous system of the foot has a high predictive value for early amputation in patients with diabetes with a neuroischemic ulcer. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1):e000592. doi:10.1136/bmjdr-2018-000592.
43. Elgzyri T, Larsson J, Nyberg P, Thörne J, Eriksson K-F, Apelqvist J. Early Revascularization after Admittance to a Diabetic Foot Center Affects the Healing Probability of Ischemic Foot Ulcer in Patients with Diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(4):440-446. doi:10.1016/j.ejvs.2014.06.041.
44. Noronen K, Saarinen E, Alback A, Venermo M. Analysis of the Elective Treatment Process for Critical Limb Ischaemia with Tissue Loss: Diabetic Patients Require Rapid Revascularisation. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2017;53(2):206-213. doi:10.1016/j.ejvs.2016.10.023.
45. Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Dia Care.* 2003;26(6):1879-1882. doi:10.2337/diacare.26.6.1879.




46. Gershater MA, Londahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, Apelqvist J. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52(3):398-407. doi:10.1007/s00125-008-1226-2.
47. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate WJ, Mills JL, Morbach S, et al. IWGDF Guideline on the classification of diabetic foot ulcers. *Diab Metab Res Rev*, in press.
48. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, Andros G, Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Committee. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *Journal of Vascular Surgery*. 2014;59(1):220–34.e1–2. doi:10.1016/j.jvs.2013.08.003.
49. Alliance STSALS. <https://diabeticfootonline.com/2015/09/15/download-the-wifi-threatened-limb-score-theres-an-app-for-that/>.
50. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepäntalo M, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Hinchliffe RJ. Diagnosis and treatment of peripheral artery disease in diabetic patients with a foot ulcer: A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. Schaper N, Houtum W, Boulton A, eds. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1(S1):218-224. doi:10.1002/dmrr.2255.
51. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Smith DG, Davignon DR, Pecoraro RE. Predictors of transcutaneous oxygen tension in the lower limbs of diabetic subjects. *Diabet Med*. 1996;13(6):549-554. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199606)13:6<549::AID-DIA126>3.0.CO;2-R.
52. Pinzur MS, Stuck R, Sage R, Osterman H. Transcutaneous Oxygen-Tension in the Dysvascular Foot with Infection. *Foot Ankle*. 1993;14(5):254-256.
53. Lehrman ED, Plotnik AN, Hope T, Saloner D. Ferumoxytol-enhanced MRI in the peripheral vasculature. *Clin Radiol*. 2019;74(1):37-50. doi:10.1016/j.crad.2018.02.021.
54. Lepäntalo M, Mätzke S. Outcome of unreconstructed chronic critical leg ischaemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 1996;11(2):153-157. doi:10.1016/S1078-5884(96)80044-X.
55. Stimpson AL, Dilaver N, Bosanquet DC, Ambler GK, Twine CP. Angiosome Specific Revascularisation: Does the Evidence Support It? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. August 2018. doi:10.1016/j.ejvs.2018.07.027.
56. Jongsma H, Bekken JA, Akkersdijk GP, Hoeks SE, Verhagen HJ, Fioole B. Angiosome-directed revascularization in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2017;65(4):1208–1219.e1. doi:10.1016/j.jvs.2016.10.100.
57. Lo ZJ, Lin Z, Pua U, Quek LHH, Tan BP, Punamiya S, Tan GWL, Narayanan S, Chandrasekar S. Diabetic Foot Limb Salvage-A Series of 809 Attempts and Predictors for Endovascular Limb Salvage Failure. *Annals of Vascular Surgery*. 2018;49:9-16. doi:10.1016/j.avsg.2018.01.061.



58. Khor BYC, Price P. The comparative efficacy of angiosome-directed and indirect revascularisation strategies to aid healing of chronic foot wounds in patients with co-morbid diabetes mellitus and critical limb ischaemia: a literature review. *J Foot Ankle Res.* 2017;10(1). doi:10.1186/s13047-017-0206-5.
59. Alexandrescu V, Hubermont G. The challenging topic of diabetic foot revascularization: does the angiosome-guided angioplasty may improve outcome. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2012;53(1):3-12.
60. Lejay A, Georg Y, Tartaglia E, Gaertner S, Geny B, Thaveau F, Chakfe N. Long-Term Outcomes of Direct and Indirect Below-The-Knee Open Revascularization Based on the Angiosome Concept in Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia. *Annals of Vascular Surgery.* 2014;28(4):983-989. doi:10.1016/j.avsg.2013.08.026.
61. Caselli A, Latini V, Lapenna A, Di Carlo S, Pirozzi F, Benvenuto A, Uccioli L. Transcutaneous oxygen tension monitoring after successful revascularization in diabetic patients with ischaemic foot ulcers. *Diabet Med.* 2005;22(4):460-465. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01446.x.
62. Meecham L, Patel S, Bate GR, Bradbury AW. Editor's Choice - A Comparison of Clinical Outcomes Between Primary Bypass and Secondary Bypass After Failed Plain Balloon Angioplasty in the Bypass versus Angioplasty for Severe Ischaemia of the Limb (BASIL) Trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2018;55(5):666-671. doi:10.1016/j.ejvs.2018.02.015.
63. Bradbury AW, Ruckley CV, Fowkes F, Forbes JF. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005. doi:10.1016/S0140-6736(05).
64. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA. IWGDF Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. *Diab Metab Res Rev, in press.*
65. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggese A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Acker K, Baal J, Merode F, Ferreira I, Huijberts M. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral artery disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia.* 2008;51(5):747-755. doi:10.1007/s00125-008-0940-0.
66. Fisher TK, Scimeca CL, Bharara M, Mills JLS, Armstrong DG. A Stepwise Approach for Surgical Management of Diabetic Foot Infections. *Journal of the American Podiatric Medical Association.* 2010;100(5):401-405. doi:10.7547/1000401.
67. Dunning T. Integrating palliative care with usual care of diabetic foot wounds. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1(3):303-310. doi:10.1002/dmrr.2758.
68. Schreve MA, Vos CG, Vahl AC, de Vries JPPM, Kum S, de Borst GJ, Ünlü Ç. Venous Arterialisation for Salvage of Critically Ischaemic Limbs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2017;53(3):387-402. doi:10.1016/j.ejvs.2016.11.007.



69. Moran PS, Teljeur C, Harrington P, Ryan M. A systematic review of intermittent pneumatic compression for critical limb ischaemia. *Vasc Med.* 2015;20(1):41-50. doi:10.1177/1358863X14552096.
70. Hinchliffe RJ, Brownrigg JRV, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, FitrIDGE R, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Schaper NC, International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;32 Suppl 1:n/a–n/a. doi:10.1002/dmrr.2705.
71. Young MJ, McCardle JE, Randall LE, Barclay JL. Improved survival of diabetic foot ulcer patients 1995-2008: possible impact of aggressive cardiovascular risk management. *Dia Care.* 2008;31(11):2143-2147. doi:10.2337/dc08-1242.
72. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Stoerk S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogosova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S, Investigators C. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2018;391(10117):219-229. doi:10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
73. Ali SR, Ozdemir BA, Hinchliffe RJ. Critical Appraisal of the Quality of Evidence Addressing the Diagnosis, Prognosis, and Management of Peripheral Artery Disease in Patients With Diabetic Foot Ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56(3):401-408. doi:10.1016/j.ejvs.2018.05.009
74. Schaper NC, Kitslaar P. Peripheral vascular disease in diabetes mellitus, Chapter 84, 1515-1527. In: *International Textbook of Diabetes Mellitus*, Editors DeFronzo, Ferannini, Zimmet and Keen, John Wiley and Sons, 2004.



BAB 5 Pedoman IWGDF mengenai Diagnosis dan Tatalaksana Infeksi pada Penyandang Diabetes



Bagian dari Pedoman IWGDF 2019
mengenai Pencegahan dan Tatalaksana
Kaki Diabetes

Penulis

Benjamin A. Lipsky,¹ Éric Senneville,² Zulfiqarali G. Abbas,³ Javier Aragón-Sánchez,⁴ Mathew Diggles,⁵ John M. Embil,⁶ Shigeo Kono,⁷ Lawrence A. Lavery,⁸ Matthew Malone,⁹ Suzanne A. van Asten,¹⁰ Vilma Urbančič-Rovan,¹¹ Edgar J.G. Peters¹²; on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF).

Institusi

¹Department of Medicine, University of Washington, Seattle, USA; Green Templeton

College, University of Oxford, Oxford, UK

²Gustave Dron Hospital, Tourcoing, France

³Abbas Medical Centre, Muhimbili University of Health and Allied Sciences, Dar es Salaam, Tanzania

⁴La Paloma Hospital, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

⁵Alberta Public Laboratories, University of Alberta Hospital, Canada

⁶University of Manitoba, Winnipeg, Canada

⁷WHO-collaborating Centre for Diabetes, National Hospital Organization, Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan

⁸Department of Plastic Surgery, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

⁹South West Sydney Local Health District; Western Sydney University, School of Medicine, Infectious Diseases and Microbiology, Sydney, Australia

¹⁰Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

¹¹University Medical Centre, University of Ljubljana Faculty of Medicine, Ljubljana, Slovenia

¹²Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Department of Internal Medicine; Infection and Immunity Institute, De Boelelaan, Amsterdam, The Netherlands



Kata Kunci

Kaki diabetes, ulkus kaki, pedoman, infeksi, diagnosis, osteomielitis, mikrobiologi



ABSTRAK

Pedoman ini membahas mengenai diagnosis dan penatalaksanaan infeksi kaki pada penyandang diabetes, serta pembaharuan pedoman infeksi IWGDF 2015. Berdasarkan PICO yang dikembangkan oleh komite infeksi, bersamaan dengan pengulas dan konsultan internal maupun eksternal, serta berdasarkan pada tinjauan sistematis mengenai diagnosis infeksi (baru) dan penatalaksanaan infeksi (diperbarui dari 2015), kami membuat 27 rekomendasi. Rekomendasi ini mencakup berbagai aspek dalam mendiagnosis infeksi jaringan lunak dan tulang, termasuk penggunaan klasifikasi untuk mendiagnosis infeksi dan tingkat keparahannya. Dalam topik ini, kami telah memperbarui untuk pertama kalinya sejak 15 tahun yang lalu. Dalam topik ini kami juga mengevaluasi infeksi kaki diabetes berdasarkan pemeriksaan mikrobiologi yang meliputi cara mengumpulkan sampel dan memprosesnya untuk mengidentifikasi penyebab kuman patogen. Kami juga akan membahas terapi infeksi jaringan lunak dan tulang, termasuk cara memilih terapi antibiotik empirik (berdasarkan pengalaman), indikasi dan waktu yang tepat tindakan pembedahan, serta terapi tambahan (adjuvan) yang sesuai untuk infeksi pada kaki diabetes. Pada pedoman ini, kami juga menambahkan empat tabel dan satu figur baru yang berbeda dari pedoman tahun 2015. Diharapkan para pembaca dapat menggunakan prinsip-prinsip diagnosis dan tatalaksana infeksi kaki diabetes dalam praktik sehari-hari. Untuk mengetahui lebih dalam, dasar-dasar pengambilan keputusan dalam rekomendasi dapat melihat sumber rujukan di naskah asli IWDGF.



REKOMENDASI PENGELOLAAN INFEKSI KAKI DIABETES (IKD)

1. a) Diagnosis IKD ditegakkan berdasarkan kondisi klinis, yaitu adanya gejala dan tanda inflamasi lokal atau sistemik (seperti demam, bengkak, nyeri, tungkai terasa hangat, serta nyeri saat penekanan atau adanya peningkatan suhu badan serta pada pemeriksaan darah terdapat leukositosis, peningkatan *C-reactive protein* (CRP)). (Kuat; Rendah).
b) Evaluasi derajat keparahan IKD berdasarkan kriteria *Infectious Diseases Society of America (ISDA)/International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)*. (Kuat; Sedang).
2. Pertimbangkan rawat inap pada semua pasien diabetes dengan infeksi kaki berat dan pasien dengan infeksi sedang yang kompleks atau berkaitan dengan morbiditas yang relevan. (Kuat; Rendah).
3. Pada pasien diabetes yang dicurigai mengalami infeksi kaki (dimana pemeriksaan klinis meragukan atau tidak dapat diinterpretasi), pertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan biomarker inflamasi serum, seperti CRP, laju sedimentasi eritrosit, dan mungkin prokalsitonin sebagai faktor pendukung dalam menegakkan diagnosis. (Lemah; Rendah).
4. Tidak disarankan melakukan pengukuran suhu kaki secara elektronik maupun hasil kultur mikroba kuantitatif karena belum terbukti berguna sebagai metode untuk menegakkan diagnosis IKD. (Lemah; Rendah).
5. Pada pasien diabetes dengan suspek osteomielitis pada kaki, kami merekomendasikan untuk menggunakan kombinasi tes *probe-to-bone*, laju sedimentasi eritrosit (atau CRP dan/atau prokalsitonin), dan foto radiologi polos sebagai pertimbangan awal untuk mendiagnosis osteomielitis. (Kuat; Sedang).



6. a) Pasien diabetes dengan suspek ostemielitis pada kaki, bila foto radiologi polos, temuan klinis, serta hasil laboratorium menunjang diagnosis osteomielitis, tidak disarankan melakukan pemeriksaan radiologi lebih lanjut untuk menegakkan diagnosis osteomielitis. (Kuat; Lemah).
b) Apabila diagnosis osteomielitis masih meragukan, pertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan radiologis lebih lanjut, seperti pencitraan resonansi magnetik (*MRI scan*),¹⁸ *F-FDG- positron emission tomography/computed tomography* (CT scan), atau skintigrafi leukosit (dengan atau tanpa CT). (Kuat; Sedang).
7. Pasien diabetes dengan suspek ostemielitis pada kaki (dimana penegakkan diagnosis pasti atau penentuan kuman penyebab diperlukan untuk pemilihan terapi), lakukan pengambilan sampel tulang yang didapat dari lokasi sekitar luka melalui tindakan (biopsi perkutan atau pembedahan) untuk mengultur mikroorganisme tulang yang terkait dan mendapatkan gambaran histopatologi jika memungkinkan. (Kuat; Rendah).
8. a) Lakukan pemeriksaan kultur dari spesimen yang terkait pada semua luka yang terinfeksi secara klinis untuk menentukan patogen kausatif. (Kuat; Rendah).
b) Untuk IKD pada jaringan lunak, sampel untuk pemeriksaan kultur harus diambil secara aseptik melalui tindakan kuretase atau biopsi dari ulkus. (Kuat; Sedang).
9. Tidak disarankan untuk menggunakan pemeriksaan mikrobiologi molekular (seperti PCR atau *gen-expert*) daripada kultur konvensional sebagai tahap awal untuk mengidentifikasi patogen penyebab pada pasien dengan IKD. (Kuat; Rendah).



10. Gunakan antibiotik yang telah terbukti efektif dalam uji terkontrol acak yang telah dipublikasikan dan sesuai untuk menangani pasien yang ditangani. Beberapa jenis antibiotik yang umum digunakan antara lain: penisilin, sefalosporin, karbapenem, metronidazol (dengan kombinasi antibiotik lainnya), klindamisin, linezolid, daptomisin, fluorokuinolon, atau vankomisin, tetapi bukan tigesiklin. (Kuat;Tinggi).
11. Untuk menangani IKD, pilih antibiotik berdasarkan: kemungkinan kuman patogen penyebab dan tes sensitivitas terhadap antibiotiknya; derajat infeksi secara klinis; bukti publikasi mengenai efikasi jenis antibiotik pada IKD; risiko kejadian tidak diharapkan, termasuk dampak kolateral pada flora komensal; kemungkinan interaksi obat; ketersediaan agen/obat; dan harga obat. (Kuat; Sedang).
12. Berikan antibiotik parenteral pada awal pengobatan bagi pasien dengan IKD derajat berat. Pertimbangkan untuk mengubah regimen terapi menjadi per oral apabila secara klinis kondisi pasien membaik, tidak terdapat kontraindikasi pemberian terapi oral, dan jenis antibiotik yang diharapkan tersedia. (Kuat; Rendah).
13. Pada pasien dengan IKD derajat ringan sampai sedang, berikan terapi antibiotik per oral, baik pada saat pertama kali datang maupun saat klinis membaik pasca pemberian terapi antibiotik parenteral. (Lemah; Rendah)
14. Tidak disarankan menggunakan antibiotik topikal untuk mengobati IKD derajat ringan. (Lemah; Sedang).
15. a) Berikan terapi antibiotik pada pasien kaki diabetes dengan infeksi kulit atau jaringan lunak selama 1 sampai 2 minggu. (Kuat;Tinggi).
b) Lanjutan pemberian antibiotik sampai 3 – 4 minggu, jika infeksi membaik tetapi meluas dan penyembuhannya lebih lama dari yang diharapkan, atau jika pasien memiliki penyakit arteri perifer yang berat. (Lemah; Rendah).



- c) Jika tanda-tanda infeksi tidak membaik dalam 4 minggu pemberian antibiotik yang sesuai, lakukan evaluasi ulang serta pertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan diagnostik lebih lanjut terkait infeksi atau mengganti dengan antibiotik lain. (Kuat; Rendah).
16. Pada pasien dengan IKD ringan yang tidak memiliki riwayat konsumsi antibiotik dalam waktu dekat dan tinggal di daerah beriklim sedang, gunakan antibiotik empiris untuk kuman Gram positif aerob (streptokokus beta-hemolitik dan *Staphylococcus aureus*). (Kuat; Rendah).
17. Pada pasien yang tinggal di daerah beriklim tropis/subtropis atau pernah mendapat terapi antibiotik dalam beberapa minggu terakhir, dengan PAP berat atau IKD sedang sampai berat, disarankan untuk menggunakan antibiotik empiris yang mencakup kuman Gram positif, kuman Gram negatif terisolasi, dan kemungkinan kuman anaerob obligat. Setelah itu, pertimbangkan ulang penggunaan antibiotik berdasarkan respons klinis serta hasil kultur dan sensitivitas. (Lemah; Rendah).
18. Pengobatan empiris yang ditujukan untuk *Pseudomonas aeruginosa* biasanya tidak diperlukan di daerah beriklim sedang, tetapi dapat dipertimbangkan jika kuman *P. aeruginosa* telah diisolasi dari kultur luka sebelumnya atau pada daerah beriklim tropis/subtropis (setidaknya pada infeksi sedang atau berat). (Lemah; Rendah).
19. Jangan mengobati ulkus kaki yang tidak terinfeksi secara klinis dengan terapi antibiotik sistemik atau lokal dengan tujuan menurunkan risiko infeksi atau membantu penyembuhan ulkus. (Kuat; Rendah).
20. Segera berkonsultasi dengan spesialis bedah pada kasus infeksi berat, atau infeksi sedang dengan gangren yang luas, jaringan nekrotik yang terinfeksi, tanda-tanda abses yang dalam (di bawah fascia) atau sindrom kompartemen (penekanan yang biasanya terjadi di daerah jari-jari), atau iskemia ekstremitas bawah yang berat. (Kuat; Rendah).



21. a) Pada pasien diabetes dengan osteomielitis daerah kaki bagian depan tanpa komplikasi, yang tidak memiliki indikasi dilakukan tindakan pembedahan, pertimbangkan pemberian terapi antibiotik tanpa reseksi tulang. (Kuat; Sedang).
b) Pada pasien kemungkinan osteomielitis kaki diabetes yang disertai infeksi jaringan lunak, lakukan evaluasi untuk tindakan pembedahan serta pemantauan intensif pasca operasi. (Kuat; Sedang).
22. Pilih jenis antibiotik yang sudah terbukti dalam uji klinis untuk osteomielitis kaki diabetes. (Kuat; Rendah).
23. a) Pemberian antibiotik untuk kaki diabetes dengan osteomielitis tidak boleh lebih dari 6 minggu. Jika secara klinis tidak menunjukkan adanya perbaikan dalam 2 – 4 minggu pertama, pertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan kultur bakteri dari spesimen tulang, tindakan reseksi tulang melalui pembedahan, atau mengganti jenis antibiotik. (Kuat; Sedang).
b) Berikan antibiotik pada pasien kaki diabetes dengan osteomielitis selama beberapa hari apabila tidak didapatkan infeksi jaringan lunak dan sudah dilakukan reseksi tulang yang terinfeksi. (Lemah; Rendah).
24. Pada kasus kaki diabetes dengan osteomielitis yang membutuhkan terapi awal parenteral, pertimbangkan untuk merubah regimen terapi antibiotik menjadi per oral yang memiliki bioavailabilitas tinggi setelah 5 – 7 hari, jika kuman sensitif dan pasien tidak memiliki kontraindikasi terhadap antibiotik oral yang tersedia. (Lemah; Sedang).
25. a) Pada saat melakukan reseksi tulang yang mengalami osteomielitis kaki diabetes perlu dipertimbangkan pemeriksaan kultur kuman dari spesimen tulang tersebut dan jika memungkinkan lakukan pemeriksaan histopatologi dari tulang yang tereseksi untuk mengidentifikasi adanya risiko infeksi tulang residual. (Lemah; Sedang).



- b) Jika spesimen kultur yang diambil secara aseptik saat operasi menunjukkan adanya kuman patogen, atau pemeriksaan histopatologi menunjukkan adanya osteomielitis, pemberian antibiotik dapat dilanjutkan sampai 6 minggu. (Kuat; Sedang).
- 26. Terapi oksigen hiperbarik atau oksigen topikal sebagai terapi adjuvan pada pengobatan kaki diabetes dengan infeksi tidak diperkenankan, jika indikasinya hanya untuk mengobati infeksi. (Lemah; Rendah).
- 27. Untuk mengatasi infeksi pada kaki diabetes:
 - a) Tidak diperkenankan penggunaan faktor stimulasi koloni granulosit sebagai adjuvan (Lemah; Sedang) dan,
 - b) Tidak diperkenankan secara rutin menggunakan antiseptik topikal, preparat perak, madu, terapi bakteriofag, atau penggunaan terapi luka tekanan negatif (NPWT) (dengan atau tanpa instilasi). (Lemah; Rendah).



PENDAHULUAN

Prevalensi diabetes di dunia terus meningkat setiap tahunnya, sehingga menyebabkan peningkatan insiden komplikasi kaki diabetes, termasuk infeksi.¹ Infeksi kaki diabetes (IKD) berhubungan erat dengan angka morbiditas yang lebih tinggi, kunjungan ke pusat layanan kesehatan, perawatan luka, terapi antibiotik, dan tindakan pembedahan yang lebih banyak, dan, biaya perawatan yang lebih mahal.^{2,3} IKD merupakan komplikasi diabetes yang paling sering menyebabkan pasien harus dirawat di rumah sakit dan merupakan faktor penyebab amputasi tungkai bawah yang paling umum dijumpai.⁴⁻⁶ Luaran pada pasien UKD yang terinfeksi cenderung kurang baik. Pada 1 studi prospektif dilaporkan bahwa dalam 1 tahun, hanya 46% pasien yang membaik (namun 10% pasien tersebut mengalami infeksi berulang ditahun berikutnya), 15% pasien meninggal, dan 17% pasien membutuhkan amputasi tungkai bawah.⁵ Oleh sebab itu, tidak mengejutkan bila dalam 10 tahun terakhir, IKD menjadi topik yang paling sering diperbincangkan.⁷

Pengelolaan IKD membutuhkan perhatian khusus, baik untuk menegakkan diagnosis, mengambil sampel jaringan untuk kultur, memilih antibiotik yang tepat, menentukan apakah pasien memerlukan tindakan pembedahan, dan merawat pasien secara keseluruhan. Pendekatan berbasis bukti yang sistematis tentu akan memberikan luaran yang jauh lebih baik, terutama untuk meningkatkan kesembuhan dan menekan komplikasi seperti amputasi tungkai bawah. Pendekatan ini tentu sebaiknya dilakukan oleh tim multidisiplin, yang, sebisa mungkin, melibatkan seorang dokter spesialis penyakit infeksi atau mikrobiologi klinis.⁸ Tim ini harus bekerja sama untuk dapat memberikan perawatan luka (seperti pembersihan luka dan debridemen), terapi *offloading*, tatalaksana vaskular, dan kontrol metabolik yang optimal.



Beberapa pedoman tersedia untuk membantu klinisi menangani IKD. Suatu panel berisi ahli penyakit infeksi oleh IWGDF telah memublikasi dokumen pedoman setiap empat tahun sekali sejak 2004.⁹ Pedoman ini memperbarui format dan konten dari pedoman yang terakhir dipublikasi pada tahun 2016.⁹ Pedoman ini menggabungkan informasi dari banyak tinjauan sistematis oleh ahli infeksi, diperbarui dari tinjauan sistematis tahun 2016 mengenai intervensi IKD¹⁰ dan berbagai tinjauan baru mengenai isu yang berkaitan dengan kaki diabetes. Kami telah sedikit memodifikasi sistem klasifikasi derajat infeksi pada kaki diabetes (lihat tabel 1) dari yang pertama kali dikembangkan oleh IWGDF dan IDSA pada tahun 2004.^{11,12} Pada pedoman ini, kami membagi rekomendasi menjadi berkaitan dengan diagnosis, pemeriksaan mikrobiologi, dan tatalaksana (antibiotik, pembedahan, dan adjuvan).

LATAR BELAKANG

Infeksi didefinisikan sebagai proses invasi dan multiplikasi mikroorganisme dalam tubuh penjamu, yang menyebabkan reaksi inflamasi dan biasanya diikuti dengan kerusakan jaringan. Hampir seluruh kejadian IKD terjadi pada luka terbuka. Karena luka terbuka sendiri pada dasarnya dikolonisasi oleh mikroorganisme, penegakkan diagnosis infeksi tidak bisa hanya didasarkan pada hasil kultur. Diagnosis IKD ditegakkan apabila ada manifestasi klinis proses inflamasi di bawah malleolus pada pasien dengan diabetes. Meski demikian, pada pasien dengan komplikasi kaki diabetes, tanda dan gejala inflamasi sering kali disamarkan oleh adanya neuropati perifer, PAP, atau disfungsi imun. IKD biasanya diawali dengan kerusakan kulit, biasanya akibat trauma atau ulserasi, yang paling sering terjadi pada pasien dengan neuropati perifer atau PAP.¹³ Adanya iskemia tungkai akan meningkatkan risiko infeksi pada UKD^{4,14-16} dan



memperburuk luaran pasien dengan UKD yang terinfeksi,^{4,17,18} meskipun iskemia tungkai sendiri jarang menjadi penyebab utama terjadinya UKD. Ulkus kaki pada pasien diabetes cenderung menjadi kronik, meningkatkan tekanan biomekanik, kejadian hiperglikemia, gangguan metabolik, inflamasi persisten, apoptosis, dan iskemia.^{19,20} Faktor-faktor predisposisi yang dapat menyebabkan infeksi kaki meliputi: adanya ulkus yang dalam, kronik atau rekuren, atau diakibatkan trauma; gangguan imunologi akibat diabetes, terutama disfungsi neutrofil; atau gagal ginjal kronik.^{14,16,21-24} Walaupun hanya terbatas di beberapa studi, adanya riwayat hiperglikemia kronik juga dapat menyebabkan IKD dan menyebabkan infeksi menjadi progresif atau destruktif (*necrotizing*).^{25,26}

Meskipun sebagian besar IKD cenderung tampak superfisial saat pertama kali muncul, mikro-organisme dapat menyebar ke jaringan subkutan, termasuk fascia, tendon, otot, sendi, dan tulang. Anatomi kaki, yang terbagi menjadi beberapa kompartemen terpisah namun saling berhubungan, akan mempermudah penyebaran infeksi ke daerah proksimal.²⁷ Respon inflamasi yang terjadi dapat menyebabkan peningkatan tekanan kompartemen melebihi tekanan kapiler, sehingga dapat menyebabkan nekrosis jaringan iskemik dan semakin memperburuk infeksi.^{28,29} Adanya tendon di dalam kompartemen justru memfasilitasi penyebaran infeksi proksimal, yang biasanya akan menyebar dari daerah dengan tekanan tinggi ke daerah dengan tekanan lebih rendah. Faktor virulensi bakteri juga berperan dalam proses infeksi ini.^{30,31}

Gejala sistemik (seperti demam dan menggigil), peningkatan leukosit, atau gangguan metabolik yang bermakna jarang ditemukan pada pasien dengan IKD; namun bila ditemukan, menunjukkan derajat infeksi yang lebih berat dan kemungkinan besar mengancam tungkai atau bahkan nyawa.^{4,32,33} Bila tidak terdiagnosis dan ditangani dengan tepat, IKD cenderung menjadi



progresif, bahkan dalam waktu singkat.³⁴ Oleh sebab itu, seorang konsultan yang sudah berpengalaman (atau tim) harus mengevaluasi pasien dengan IKD derajat berat secara optimal dalam 24 jam pertama.³⁵ Akumulasi sekresi purulen, terutama bila disertai peningkatan tekanan atau nekrosis, membutuhkan dekompresi dan drainase segera (dalam waktu 24 jam). Reseksi tulang (reseksi terbatas untuk menghindari amputasi) terkadang bermanfaat untuk menangani osteomielitis. Akan tetapi, biasanya justru infeksi jaringan lunak yang lebih membutuhkan terapi antibiotik dan tindakan pembedahan segera.

Tujuan dokumen ini adalah untuk memberikan pedoman diagnosis dan tatalaksana IKD. Pedoman ini ditujukan untuk penggunaan praktis klinisi, berdasarkan semua bukti ilmiah yang tersedia.

METODE

Pada pedoman ini, kami mengikuti metodologi GRADE, yang disusun berdasarkan pertanyaan klinis dalam format PICO (*Patient-Intervention-Comparison-Outcome*), pencarian literatur sistematis dan penilaian bukti yang tersedia, diikuti dengan pengembangan rekomendasi serta alasannya.^{36,37}

Pertama, tim multidisiplin ahli independen (penulis pedoman ini) dibentuk oleh dewan editorial IWGDF. Para anggota tim menyusun pertanyaan-pertanyaan klinis, yang kemudian direvisi setelah berkonsultasi dengan para ahli eksternal dari berbagai wilayah geografis dan Dewan Editorial IWGDF. Tujuannya adalah untuk memastikan relevansi pertanyaan bagi klinisi dan tenaga kesehatan lainnya dalam memberikan informasi yang berguna mengenai pencegahan ulkus kaki pada penyandang diabetes yang berisiko. Kami juga merumuskan yang kami anggap penting dan relevan untuk perawatan sehari-hari, dengan menggunakan serangkaian hasil yang dijelaskan Jeffcoate et al.³⁸ sebagai panduan referensi.



Kedua, kami meninjau kepustakaan secara sistematis untuk menjawab pertanyaan klinis yang telah disepakati. Untuk masing-masing hasil yang didapat, kami menilai kualitas bukti berdasarkan risiko bias dari studi yang termasuk, ukuran efek, adanya inkonsistensi, dan bukti bias publikasi (jika sesuai). Kami kemudian menilai kualitas bukti sebagai ‘tinggi’, ‘sedang’ atau ‘rendah’. Tinjauan sistematis yang mendukung pedoman ini dipublikasikan secara terpisah.^{39,40}

Ketiga, kami merumuskan rekomendasi untuk mengatasi setiap pertanyaan klinis. Tujuannya adalah untuk memberikan rekomendasi yang jelas, spesifik dan tidak ambigu, untuk siapa dan dalam situasi apa. Dengan menggunakan sistem GRADE, kami memberikan dasar bagaimana kami membentuk setiap rekomendasi, berdasarkan bukti dari tinjauan sistematis kami^{39,40}, opini ahli ketika bukti tidak tersedia, dan pertimbangan manfaat dan bahaya preferensi pasien, kelayakan dan penerapan, serta biaya (pemanfaatan sumber daya) yang terkait dengan intervensi atau metode diagnostik.^{36,37} Berdasarkan faktor tersebut, kami menilai kekuatan setiap rekomendasi sebagai ‘kuat’ atau ‘lemah’, dan digunakan untuk mendukung atau menentang intervensi atau metode diagnostik tertentu. Semua rekomendasi kami (berserta alasannya) ditinjau oleh para pakar internasional (yang juga meninjau pertanyaan klinis), serta oleh anggota Dewan Editorial IWGDF.

Bagi yang ingin mencari penjelasan lebih rinci mengenai metode untuk mengembangkan dan menulis pedoman ini dapat merujuk ke dokumen ‘Pedoman pengembangan dan metodologi IWGDF’.⁴¹



REKOMENDASI PENGELOLAAN KAKI DIABETES DENGAN INFEKSI

Beberapa rekomendasi di bawah ini kami sarikan berdasarkan tinjauan kepustakaan dengan menggunakan metode evidence based berdasarkan referensi 10 tahun terakhir yang dilakukan oleh penulis. Untuk mengetahui lebih dalam cara pemilihan rekomendasi ini dapat dilihat naskah asli IWDGF 2019. Rekomendasi ini antara lain:

DIAGNOSIS

PICO Ia: Pada pasien dengan IKD, apakah derajat keparahan infeksi berdasarkan kriteria IWGDF/IDSA berkorelasi dengan peningkatan luaran yang tidak diharapkan (seperti rawat inap, infeksi yang tidak membaik, dan amputasi ekstremitas bawah)?

Rekomendasi I:

- a. Diagnosis IKD jaringan lunak ditegakkan secara klinis, yaitu adanya gejala dan tanda inflamasi lokal atau sistemik (seperti demam, bengkak, nyeri, tungkai terasa hangat, serta nyeri saat penekanan atau adanya peningkatan suhu badan serta pada pemeriksaan darah terdapat leukositosis dan peningkatan *C-reactive protein*). (Kuat; Rendah)
- b. Evaluasi derajat keparahan IKD berdasarkan kriteria *Infectious Diseases Society of America (ISDA)/International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)*. (Kuat; Sedang)



Alasan: Klinisi yang merawat pasien dengan UKD harus selalu mengevaluasi adanya infeksi dan derajat keparahannya. Pada dekade terakhir ini, banyak ahli telah merekomendasikan klasifikasi berdasarkan kriteria IWGDF/IDSA yang pertama kali dipublikasi tahun 2004. Terdapat 2 studi kohort prospektif yang sudah memvalidasi klasifikasi IKD IWGDF/IDSA ini, serta 1 studi kohort prospektif dan 4 studi kohort retrospektif yang memvalidasi kriteria IWGDF/IDSA sebagai bagian dari sistem klasifikasi kaki diabetes yang lebih besar. Studi-studi ini dan studi lainnya menunjukkan bahwa peningkatan derajat keparahan infeksi berhubungan dengan peningkatan marker inflamasi,⁴² risiko rawat inap, lama rawat inap, risiko amputasi ekstremitas bawah, dan risiko re-admisi.^{4,33,43,44} Kejadian sepsis jarang dilaporkan (mungkin tidak terdiagnosis) pada pasien dengan IKD, bahkan pada pasien dengan tanda dan gejala infeksi lokal yang luas. Oleh sebab itu, kami mempertimbangkan untuk mengganti kriteria IKD tidak berdasarkan tanda *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), melainkan berdasarkan kriteria infeksi lain, seperti *national early warning score* (NEWS) atau *quick sequential organ failure assessment* (qSOFA).⁴⁷ Meski demikian, kriteria tersebut cenderung digunakan untuk identifikasi dan prediksi luaran pasien dengan sepsis, dan belum ada data yang menunjang penggunaan kriteria tersebut untuk menggantikan kriteria SIRS pada pasien dengan IKD.

Dua klasifikasi yang umum digunakan untuk UKD, yaitu Wifl (luka, iskemia, infeksi kaki) dan SINBAD (situs, iskemia, neuropati, infeksi bakteri, dan kedalaman), yang menggunakan klasifikasi IWGDF/IDSA untuk menilai komponen infeksi, telah divalidasi dengan data pasien.^{48,49} Klasifikasi IWGDF/IDSA memiliki beberapa keunggulan, termasuk memiliki studi terbanyak untuk memvalidasi penggunaannya dalam berbagai macam populasi. Penggunaannya relatif mudah bagi klinisi,



hanya memerlukan pemeriksaan klinis, tes darah, dan pencitraan standar, membantu pemilihan metode diagnostik dan terapeutik infeksi, tidak memiliki bahaya yang jelas dan telah diterima secara luas oleh komunitas akademik dan dokter. Selain itu, skema klasifikasi lain yang tersedia tidak secara khusus dikembangkan atau divalidasi untuk IKD.⁵⁰

Untuk pedoman saat ini kami telah membuat klarifikasi dalam skema klasifikasi infeksi (Tabel 1). Kami mendefinisikan infeksi berdasarkan adanya bukti: 1) peradangan pada bagian kaki mana pun, bukan hanya ulkus atau luka; atau, 2) temuan respon inflamasi sistemik (SIRS). Kami juga telah membuat satu perubahan skema klasifikasi. Karena pentingnya implikasi metode diagnostik, terapeutik, dan prognostik pada kejadian osteomielitis, pada pedoman ini kami memisahkannya dengan menggunakan kode “(O)” setelah *grading* pasien (derajat 3 atau 4) untuk menunjukkan adanya infeksi tulang (lihat Tabel 1). Meskipun jarang, infeksi tulang mungkin ditemukan meski tanpa adanya temuan inflamasi lokal. Dalam hal ini, kaki harus diklasifikasikan sebagai terinfeksi (baik derajat 3/ sedang jika tidak ada temuan SIRS atau 4/ berat jika ada), dengan tanda (O). Adanya osteomielitis menunjukkan bahwa kaki terinfeksi, sehingga tidak dapat diklasifikasikan derajat 1/ tidak terinfeksi atau derajat 2/ ringan karena adanya infeksi subkutan. Karena klasifikasi derajat 3/ sedang adalah kelompok terbesar dan paling heterogen, kami mempertimbangkan untuk membaginya menjadi sub-kelompok dengan penyebaran lateral (≥ 2 cm dari tepi luka), atau penyebaran vertikal (lebih dalam dari jaringan subkutan). Namun kami membuang ide ini karena akan menambah kompleksitas skema diagnostik, terutama dengan keputusan untuk menambah (O) untuk osteomielitis.



Tabel 1. Sistem Klasifikasi untuk Menentukan Keberadaan dan Tingkat Keparahan Infeksi Kaki Diabetes

| Klasifikasi klinis infeksi, dengan definisi | Klasifikasi IWGDF |
|---|-------------------------------------|
| Tidak terinfeksi: | |
| Tidak ditemukan tanda-tanda atau gejala infeksi sistemik atau lokal | 1 (tidak terinfeksi) |
| Terinfeksi: Setidaknya terdapat dua dari berikut: <ul style="list-style-type: none"> • Pembengkakan lokal atau indurasi • Eritema > 0,5 cm* di sekitar luka • Nyeri tekan atau nyeri lokal • Peningkatan kehangatan lokal • <i>Discharge</i> purulen Dan tidak didapatkan penyebab respons inflamasi kulit lainnya (mis. trauma, gout, Charcot neuro-osteartropati akut, fraktur, trombosis atau stasis vena) | |
| - Infeksi tanpa manifestasi sistemik (lihat di bawah) yang melibatkan: <ul style="list-style-type: none"> • hanya pada kulit atau jaringan subkutan (bukan jaringan yang lebih dalam), dan • terdapat eritema yang tidak melebihi > 2 cm** di sekitar luka | 2 (infeksi ringan) |
| - Infeksi tanpa manifestasi sistemik (lihat di bawah) yang melibatkan: <ul style="list-style-type: none"> • eritema yang melebihi ≥ 2 cm* dari margin luka, <i>dan/atau</i> • jaringan yang lebih dalam daripada kulit dan jaringan subkutan (mis. tendon, otot, sendi, tulang) | 3 (infeksi sedang) |
| - Infeksi kaki apa pun yang disertai dengan manifestasi inflamasi sistemik (<i>systemic inflammatory response syndrome</i> [SIRS]), yang dimanifestasikan dengan ≥ 2 dari berikut: <ul style="list-style-type: none"> • Suhu > 38 °C atau < 36 °C • Denyut nadi > 90 denyut/menit • Laju pernapasan > 20 napas/menit atau PaCO₂ < 4,3 kPa (32 mmHg) • Jumlah sel darah putih > 12.000/mm³, atau < 4.000/mm³, atau >10% bentuk imatur (<i>band</i>) | 4 (infeksi berat) |
| - Infeksi yang melibatkan tulang (osteomielitis) | Tambahkan “(O)” setelah 3 atau 4*** |

Catatan: *Infeksi yang mengarah pada bagian kaki mana pun, tidak hanya pada luka atau ulkus; ** Ke segala arah, dari tepi luka; ***jika terdapat osteomielitis namun tidak ditemukan ≥ 2 tanda-tanda/gejala inflamasi lokal atau sistemik, klasifikasikan kaki sebagai grade 3(O) (jika kriteria SIRS < 2) atau grade 4(O) jika kriteria SIRS ≥ 2) (lihat teks). Adanya iskemia kaki yang bermakna secara klinis membuat diagnosis dan pengobatan infeksi menjadi jauh lebih sulit



PICO 1b: Pasien dengan diabetes dan infeksi kaki seperti apa yang membutuhkan rawat inap untuk perawatan infeksi?

Rekomendasi 2: Pertimbangkan untuk melakukan rawat inap pada pasien diabetes dengan infeksi kaki berat, dan dengan infeksi sedang yang disertai faktor komorbid relevan. (Kuat; Rendah).

Alasan: Rawat inap adalah sumber daya yang mahal dan terbatas, dan dapat membuat pasien mengalami ketidaknyamanan dan potensi risiko nosokomial. Banyak pasien dengan IKD tidak memerlukan perawatan di rumah sakit, namun beberapa tentu harus. Alasan yang dapat dipertimbangkan untuk merawat inap pasien diabetes dengan infeksi kaki yang kompleks meliputi: penilaian yang lebih intensif untuk perkembangan kondisi lokal dan sistemik; mempercepat prosedur diagnostik (seperti pencitraan lanjutan atau penilaian vaskular); pemberian terapi antibiotik parenteral dan resusitasi cairan; mengoreksi gangguan metabolisme dan kardiovaskular; dan, lebih cepat melakukan konsultasi dengan spesialisasi yang dibutuhkan (terutama bedah). Bukti terbatas menunjukkan bahwa pemantauan dan koreksi hiperglikemia berat mungkin bermanfaat.²⁶ Pasien dengan infeksi kompleks, misalnya mereka yang membutuhkan pembedahan segera (misalnya, karena gangren luas, abses dalam, atau sindrom kompartemen), memiliki komorbiditas tertentu (misalnya, PAP berat, gagal ginjal, keadaan *immunocompromised*) atau memiliki gangguan sosial, fisik, atau kerentanan psikologis, mungkin juga mendapat manfaat dari (atau bahkan memerlukan) rawat inap (lihat Tabel 2). Adanya infeksi tulang tidak selalu memerlukan rawat inap kecuali apabila terkait infeksi jaringan lunak, untuk pengujian diagnostik, atau untuk perawatan bedah. Untungnya, hampir semua pasien dengan infeksi ringan, dan banyak pasien



dengan infeksi sedang, dapat ditangani pada *setting* rawat jalan. Sebagian besar studi IKD yang diterbitkan telah melibatkan pasien rawat inap, tetapi selama dua dekade terakhir beberapa telah melaporkan hasil yang baik dengan pengobatan rawat jalan.⁵¹⁻⁵³ Skema klasifikasi IDSA/IWGDF tidak dirancang untuk membantu menentukan kapan infeksi telah teratasi (mis tidak adanya tanda dan gejala yang digunakan untuk mendiagnosis infeksi), tetapi masuk akal bahwa skema ini dapat digunakan untuk tujuan tersebut dan memang telah digunakan dalam beberapa penelitian untuk menilai terapi antibiotik pada pasien IKD.

Tabel 2. Karakteristik klinis infeksi kaki diabetes yang perlu perawatan rumah sakit

| A – Faktor-faktor yang Menunjukkan Infeksi Kaki Diabetes Berat | |
|---|---|
| Manifestasi klinis | Karakteristik |
| Luka | Menembus jaringan subkutan (mis. fascia, tendon, otot, sendi atau tulang) |
| Selulitis | Luas (> 2 cm), jauh dari ulserasi atau progresif (termasuk adanya limfangitis) |
| Tanda-tanda/gejala lokal | Inflamasi berat atau indurasi, krepitasi, bula, perubahan warna, nekrosis atau ganggren, ekimosis atau petekie, dan baik disertai nyeri atau tidak |
| Manifestasi umum | |
| Penampakan luka | Luka akut yang cepat mengalami perburukan |
| Tanda-tanda sistemik | Demam, menggigil, hipotensi, penurunan kesadaran, dan depleksi cairan tubuh atau penurunan tekanan darah |
| Laboratorium | Leukositosis, peningkatan protein C-reaktif atau laju endap darah yang tinggi, hiperglikemia yang tidak terkontrol, asidosis, azotemia baru/memburuk, dan gangguan elektrolit |
| Kondisi tambahan yang dapat memperburuk luka | Adanya benda asing (secara tidak sengaja atau karena pembedahan), luka tusuk, abses dalam, <i>peripheral artery disease</i> (PAD), insufisiensi vena, limfedema, kondisi immunosupresif, gangguan ginjal akut/ <i>acute kidney injury</i> (AKI) |
| Kegagalan pengobatan | Infeksi yang progresif meskipun sudah diberi antibiotik dan terapi suportif |



B – Faktor-faktor yang Menandakan Perlunya Rawat Inap

- Munculnya tanda-tanda infeksi yang berat (seperti yang telah dijelaskan di atas)
- Kondisi metabolik atau hemodinamik yang tidak stabil
- Memerlukan terapi intravena
- Pemeriksaan diagnostik yang tidak tersedia pada rawat jalan
- Kondisi iskemia kaki yang berat
- Rencana tindakan pembedahan (lebih dari minor)
- Tatalaksana rawat jalan yang tidak berhasil
- Kepatuhan pasien yang buruk saat rawat jalan
- Perawatan luka yang tidak mampu dilakukan di rumah
- Dibutuhkannya observasi yang lebih ketat

PICO 2a: Pada pasien dengan diabetes dan memiliki kecurigaan kearah IKD, seberapa baik kriteria IWGDF/IDSA dapat digunakan untuk mendiagnosis infeksi jaringan lunak, dibandingkan dengan pemeriksaan diagnostik lain?

Rekomendasi 3: Pada pasien diabetes dengan kemungkinan infeksi kaki, jika pemeriksaan klinis meragukan atau tidak dapat diinterpretasi, dapat dipertimbangkan pemeriksaan protein C-fase akut (CRP), laju endap darah (LED), dan prokalsitonin (PCT) sebagai tambahan untuk menegakkan diagnosis. (Lemah; Rendah).

Alasan: Ada beberapa metode diagnostik yang dapat dibandingkan dengan pemeriksaan klinis, untuk mengevaluasi kemampuan metode tersebut menilai keberadaan atau derajat infeksi kaki, atau untuk membedakan infeksi jaringan lunak dari infeksi tulang. Sebagian besar penelitian yang ada menilai tes darah, terutama jumlah sel darah putih (WBC), laju sedimentasi eritrosit (ESR), protein C-reaktif (CRP) dan prokalsitonin (PCT), dan membandingkannya dengan hasil kriteria infeksi



IDSA/IWGDF.^{9,42,54} Sayangnya, derajat keparahan infeksi pada pasien yang termasuk dalam studi yang tersedia tidak selalu jelas, yang mana hal ini dapat menjelaskan perbedaan temuan antar studi. Selain itu, banyak penelitian tidak menuliskan apakah pasien yang direkrut mendapatkan terapi antibiotik dalam waktu dekat, yang juga dapat mempengaruhi hasil.

Kadar WBC digunakan sebagai bagian dari kriteria IDSA/IWGDF untuk mengklasifikasikan infeksi berat/derajat 4. Studi yang tersedia⁵⁵⁻⁵⁸ menemukan korelasi lemah dengan derajat keparahan infeksi, karena sekitar setengah dari pasien yang terdiagnosis IKD memiliki kadar WBC normal.^{59,60} Dalam kebanyakan penelitian, nilai ESR lebih tinggi pada pasien dengan UKD yang terinfeksi (IDFU) dibandingkan dengan yang UKD yang tidak terinfeksi (NIDFU).^{55,56} Nilai ESR dapat dipengaruhi oleh berbagai penyakit penyerta (misalnya, anemia, azotemia) dan mungkin tidak meningkat pada infeksi akut, karena respons yang relatif lambat dari biomarker inflamasi ini. Akan tetapi, kadar ESR yang sangat tinggi (≥ 70 mm/jam) lebih sering terjadi pada pasien dengan infeksi tulang dibandingkan yang hanya dengan infeksi jaringan lunak.

Sebagian besar penelitian kadar PCT serum juga menemukan bahwa kadarnya secara signifikan lebih tinggi pada IDFU daripada NIDFU, tetapi korelasi antara nilai dan tingkat keparahan infeksi lemah. Selain itu, pemeriksaan PCT hingga saat ini di beberapa daerah lebih mahal daripada pemeriksaan CRP dan mungkin tidak tersedia di banyak laboratorium klinik. Dibandingkan dengan ESR, kadar CRP cenderung meningkat lebih cepat saat ada infeksi dan turun lebih cepat saat ada resolusi infeksi. Nilai serum CRP^{55,56,61} secara konsisten ditemukan signifikan lebih tinggi pada IDFU dibandingkan pada NIDFU, dan lebih tinggi pada pasien dengan NIDFU dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki ulkus kaki, dengan kadar yang meningkat secara signifikan seiring dengan tingkat keparahan infeksi.^{56,62}



Secara keseluruhan, CRP dan PCT telah menunjukkan akurasi diagnostik yang lebih tinggi daripada WBC atau ESR. Beberapa studi sudah menyelidiki penggunaan berbagai kombinasi penanda inflamasi ini, tetapi tampaknya tidak ada penemuan yang menunjukkan manfaat secara khusus dan standar normal yang sangat bervariasi membuat hasil sulit untuk diinterpretasi. Tes serum untuk biomarker ini umum tersedia secara luas, mudah diperoleh, dan sebagian besar relatif murah. Beberapa penelitian menilai peran penanda inflamasi lain dalam mendiagnosis atau memantau IKD, namun studi-studi tersebut hanya berskala kecil dan berkualitas rendah.⁴²

PICO 2b: Pada pasien dengan diabetes yang dicurigai mengalami infeksi kaki, apakah kriteria IDSA/IWGDF untuk mendiagnosis infeksi jaringan lunak berkorelasi dengan hasil pemeriksaan suhu kaki atau pemeriksaan kultur kuantitatif?

Rekomendasi 4: Untuk mendiagnosa adanya infeksi pada kaki diabetes, tidak disarankan menggunakan pengukuran suhu kaki secara elektronik atau berdasarkan hasil kultur kuantitatif mikroba karena belum terbukti kegunaannya. (Lemah; Rendah).

Alasan: Meski berbagai tes pencitraan sudah banyak digunakan untuk mendiagnosis infeksi tulang (lihat PICO D3 di bawah), namun data mengenai kegunaannya untuk infeksi jaringan lunak masih jarang. Tes diagnostik lainnya dipelajari untuk menilai IKD termasuk fotografi pencitraan kaki dan termografi inframerah. Beberapa studi telah meneliti kegunaan instrumen ini dalam memprediksi ulserasi kaki. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan suhu di satu area di kaki,



dan mungkin berbagai penilaian fotografi, memiliki korelasi yang relatif lemah dengan bukti klinis infeksi pada pemeriksaan fisik.⁶³⁻⁶⁶ Secara keseluruhan, menggunakan termografi inframerah atau digital tampaknya tidak memberikan hasil substansial dalam mendiagnosis infeksi atau memprediksi luaran klinis pada pasien dengan UKD. Pencitraan inframerah kemungkinan tidak berbahaya, namun ketersediannya masih terbatas. Pemeriksaan ini mungkin bermanfaat bila digabungkan dengan penilaian fotografi melalui *telemedicine* di awal diagnosis IKD.

Pada beberapa kasus, adanya jumlah besar bakteri pada kultur (biasanya didefinisikan sebagai $\geq 10^5$ cfu per gram jaringan) telah digunakan sebagai dasar untuk membedakan UKD yang terinfeksi dan tidak terinfeksi.^{67,68} Namun, tidak ada data yang meyakinkan (dari kultur konvensional atau metode molekuler) yang mendukung hal ini.⁶⁹ Dalam studi yang menggunakan analisis mikrobiologi sebagai dasar diagnosis IKD (uji referensi), kriteria yang digunakan untuk menentukan infeksi bervariasi di antara penulis dan bahkan di antara studi yang dilakukan oleh tim yang sama. Dalam beberapa studi analisis mikrobiologi, pasien yang menerima antibiotik pada saat pengambilan sampel luka (yang dapat menyebabkan jumlah organisme berkurang) juga disertakan, sementara yang lain tidak memberikan informasi tentang faktor perancu yang penting ini. Sebagai catatan, metode pengukuran yang kadang-kadang disebut "*wound bioburden*" ini cukup memakan waktu dan relatif mahal. Selain itu, baik kultur klasik kuantitatif maupun teknik mikrobiologi molekuler saat ini belum tersedia untuk sebagian besar dokter dalam praktik rutin mereka.



PICO 3: Pada pasien diabetes yang dicurigai mengalami infeksi tulang pada kaki, apakah pemeriksaan diagnostik terbaik yang dapat menunjukkan adanya osteomielitis, dan berkorelasi kuat dengan hasil pemeriksaan kultur dan/atau histopatologi dari spesimen tulang?

Rekomendasi 5: Pasien diabetes dengan suspek osteomielitis pada kaki, direkomendasikan untuk menggunakan kombinasi pemeriksaan tes *probe-to-bone*, laju endap darah (atau protein reaktif-C dan/atau prokalsitonin), dan foto radiologi polos sebagai langkah awal untuk mendiagnosis osteomielitis. (Kuat; Sedang).

Alasan: Mendiagnosis osteomielitis pada kasus kaki diabetes mungkin sulit, sebagian karena kurangnya standar definisi atau kriteria yang dapat diterima secara universal, dan sebagian lainnya terkait dengan tingkat kesepakatan antar-tes yang rendah di antara tes diagnostik yang umum digunakan.⁷⁰ Osteomielitis mungkin sebenarnya ada pada setiap kasus UKD, terutama pada kasus yang telah berlangsung selama berminggu-minggu atau pada ulkus yang lebar, dalam, terletak di atas penonjolan tulang, luka terbuka dengan tulang yang terlihat, atau disertai dengan jari kaki yang tampak merah dan bengkak (seperti sosis).^{71,72} Di antara pemeriksaan klinis, tes *probe-to-bone* (PTB) adalah pemeriksaan yang paling berguna, tetapi teknik dan pengalaman dokter melakukan pemeriksaan, lokasi ulkus, dan etiologinya dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan.^{73,74} Tinjauan sistematis uji PTB menemukan bahwa sensitivitasnya PTB untuk mendeteksi osteomielitis adalah 0,87 dan spesifisitasnya 0,83.⁷⁵ Secara keseluruhan, dalam mendiagnosis osteomielitis, tes PTB dapat menunjang diagnosis jika positif pada pasien berisiko tinggi dan membantu menyingkirkan diagnosis jika negatif pada pasien berisiko



rendah. Prosedurnya mudah dipelajari dan lakukan, hanya membutuhkan probe logam tumpul steril (dimasukkan dengan lembut ke dalam luka, dengan hasil tes positif apabila terasa struktur yang keras dan berpasir),⁷⁶ tidak mahal dan pada dasarnya tidak berbahaya, tetapi kesesuaian inter-observer tidak terlalu baik.

Di antara pemeriksaan darah, ESR adalah pemeriksaan yang paling berguna. Nilai yang sangat meningkat (> 70 mm/jam) mengindikasikan adanya infeksi tulang.^{57,77} Setiap pasien dengan kemungkinan infeksi tulang harus diperiksa dengan foto polos kaki. Apabila ditafsirkan oleh dokter yang berpengalaman, temuan khas infeksi tulang (lihat Tabel 2) sangat sugestif terhadap osteomielitis, tetapi temuan pada foto polos sering negatif dalam beberapa minggu pertama infeksi dan temuan abnormal dapat juga disebabkan oleh osteoartropati Charcot dan gangguan lainnya. Foto rontgen polos sudah tersedia secara luas, relatif murah, dan terkait dengan bahaya minimal. Sebuah studi retrospektif dari 107 pasien dengan osteomielitis yang terbukti secara histologis menemukan bahwa setelah disesuaikan dengan faktor perancu, WBC tidak bermanfaat untuk mendiagnosis osteomielitis, tetapi ESR (khususnya), CRP, dan radiografi polos, sebenarnya lebih berguna daripada MRI.⁷⁸

Rekomendasi 6:

- a) Pada pasien diabetes yang dicurigai osteomielitis pada kaki, jika berdasarkan temuan klinis, laboratorium, dan foto polos radiologi menunjukkan adanya osteomielitis, tidak disarankan melakukan pemeriksaan pencitraan lebih lanjut untuk menegakkan diagnosis. (Kuat; Lemah).
- b) Jika diagnosis osteomielitis masih meragukan maka dapat dilanjutkan untuk melakukan pemeriksaan pencitraan seperti *Magnetic resonance Imaging* (MRI scan), *¹⁸F-FDG- positron emission tomography* (PET)/ *computed tomography* (CT scan) atau skintigrafi leukosit (dengan atau tanpa CT). (Kuat; Sedang).



Alasan: Pada sebagian besar kasus, pencitraan lanjutan untuk mendiagnosis osteomielitis tidak dibutuhkan. Bila diperlukan, pencitraan resonansi magnetik (MRI), dengan sensitivitas sekitar 0,9 dan spesifisitas sekitar 0,8, telah menjadi tes yang paling banyak digunakan selama beberapa dekade.⁷⁹ Satu studi retrospektif dari 32 kasus osteomielitis yang terbukti secara patologis menemukan bahwa, dibandingkan dengan foto polos biasa, MRI lebih membantu pengambilan keputusan untuk melakukan tindakan pembedahan di 65% kasus, dan lima kali lebih sesuai dengan temuan bedah.⁸⁰ MRI tersedia secara luas (di negara-negara berpenghasilan tinggi), dengan biaya lebih rendah daripada teknologi pencitraan lain yang lebih baru di beberapa negara maju, dan memberikan gambaran tentang adanya dan anatomi infeksi jaringan lunak dan tulang pada kaki. Adanya edema sumsum tulang reaktif dari patologi non-infeksi, seperti trauma, operasi kaki sebelumnya atau neuroartropati Charcot, menurunkan spesifisitas dan nilai prediktif positif.^{81,82} Pada pasien tertentu dengan kemungkinan neuro-osteartropati, teknik yang lebih baru seperti MR angiografi, *dynamic contrast-enhanced* MRI atau neurografi untuk membedakan Charcot dari osteomielitis.⁸³⁻⁸⁶ Tes pencitraan lanjutan yang lebih baru, terutama ¹⁸F-*fluorodeoxyglucose* (FDG)-PET/CT dan skintigrafi leukosit berlabel ^{99m}Tc-*exaxetazime* (HMPAO) dapat digunakan pada pasien dengan kontraindikasi untuk MRI, dan tampaknya memiliki spesifisitas yang lebih tinggi daripada MRI (terutama pada kasus kelainan tulang non-infeksi), tetapi ketersediaannya terbatas, memerlukan keahlian khusus, dan lebih mahal.^{87,88} Dibandingkan dengan teknik kedokteran nuklir lainnya (misalnya, pencitraan leukosit), PET (terutama dengan CT) menawarkan resolusi spasial yang tinggi dan lokalisasi anatomi yang tepat, kemungkinan sensitivitas yang lebih tinggi untuk infeksi kronik, prosedur operasional yang lebih mudah, hasil yang lebih cepat, dan paparan radiasi



yang rendah. Namun, saat ini data pendukung untuk PET kurang kuat dan kurang mampu membedakan infeksi dari peradangan (termasuk dari kaki Charcot akut).^{89,90} Ketersediaan dan biaya teknik pencitraan canggih ini mungkin berbeda di lokasi yang berbeda, tetapi mereka mungkin berguna dalam situasi ketika diagnosis pasien meragukan dan pilihan untuk mendapatkan biopsi tulang terbatas. Pencitraan tingkat lanjut (terutama MRI) juga berguna untuk perencanaan tindakan pembedahan dalam kasus tertentu, seperti untuk mengidentifikasi cairan purulen atau derajat keterlibatan tulang sebelum operasi.

Seperti halnya infeksi jaringan lunak (lihat di atas), sulit bagi klinisi untuk menilai kesembuhan osteomielitis kaki diabetes. Seringkali tanda dan gejala klinis tidak jelas, meskipun sudah jelas tampak ada perbaikan infeksi jaringan lunak di atasnya. Penurunan penanda inflamasi serum yang sebelumnya meningkat menunjukkan perbaikan infeksi. Foto polos yang tidak menunjukkan kerusakan tulang lebih lanjut, dan juga tanda-tanda penyembuhan tulang, juga dapat menjadi pertanda perbaikan kondisi. Beberapa studi pencitraan lanjutan yang lebih baru, misalnya, SPECT/CT berlabel WBC, FDG PET/CT, mungkin lebih sensitif dalam menunjukkan kesembuhan infeksi. Bagaimanapun juga, kesepatan menyatakan bahwa osteomielitis dapat dianggap mengalami perbaikan jika tes diagnostik menunjukkan perbaikan, tetapi tidak boleh dianggap sembuh (remisi) sampai tidak ada bukti kekambuhan (rekurensi) setidaknya selama satu tahun setelah akhir pengobatan.^{91,92} Hasil tambahan pada pasien yang dirawat karena IKD adalah kekambuhan infeksi di tempat yang sama. Dalam satu studi lebih dari 1000 episode IKD sedang atau berat (termasuk osteomielitis), infeksi berulang tercatat pada 25% pasien dalam waktu tiga tahun. Risiko kekambuhan lebih tinggi pada mereka dengan diabetes tipe I, immunosupresi, sequestrasi tulang, yang tidak menjalani



amputasi atau revaskularisasi, tetapi tidak terkait dengan rute atau durasi terapi antibiotik.⁹¹

Rekomendasi 7:

Pasien kaki diabetes dengan suspek osteomielitis, yang dimana penegakan diagnosis definitif dan penentuan jenis kuman patogen dibutuhkan untuk menentukan terapi antibiotik, dapat dilakukan pemeriksaan kultur tulang, resistensi tes antibiotik, dan histopatologi (jika memungkinkan) yang didapat melalui tindakan biopsi perkutan maupun pembedahan terbuka. (Kuat; Rendah).

Alasan: Pengambilan spesimen tulang untuk mendiagnosis osteomielitis pada kaki diabetes sudah merupakan kriteria standar untuk mendiagnosis infeksi dan satu-satunya cara definitif untuk menentukan patogen penyebab. Bukti yang tersedia menunjukkan bahwa mengumpulkan spesimen tulang dengan cara aseptik (yaitu, perkutan atau per-operasi, bukan melalui luka), aman dan memberikan hasil yang paling akurat.⁹³⁻⁹⁶ Pada studi prospektif yang membandingkan 46 pasang luka dan biopsi tulang transkutan pada pasien dengan dugaan OKD menemukan bahwa hasil yang identik hanya 42%.⁹⁷ Untuk menghindari kultur negatif palsu, beberapa ahli menyarankan untuk menunda biopsi tulang pada pasien yang mendapat antibiotik sampai mereka menghentikan terapi setidaknya selama beberapa hari, dan idealnya setidaknya selama dua minggu.^{93,94} Meskipun ini tampaknya masuk akal secara teori, laporan dari penelitian tentang berbagai jenis infeksi tulang,⁹⁸⁻¹⁰¹ termasuk OKD,¹⁰² menyebutkan bahwa pemberian terapi antibiotik sebelum pemeriksaan kultur tulang tidak akan menurunkan persentase kultur positif atau menambahkan waktu untuk menjadi positif. Biopsi umumnya tidak menyakitkan (karena sebagian besar pasien



sudah memiliki neuropati sensorik) dan sangat jarang menimbulkan komplikasi.¹⁰³ Meskipun secara teori akan berguna untuk mendapatkan spesimen tulang pada hampir semua kasus, seringkali hal ini tidak praktis karena prosedur biopsi membutuhkan waktu, pengalaman, dan biaya. Jadi, biopsi tulang utamanya dilakukan ketika patogen penyebab infeksi atau sensitifitas antibiotik tidak diketahui, misalnya, pada pasien yang berisiko terhadap kuman resisten antibiotik, yang sebelumnya telah diobati dengan antibiotik atau yang memiliki sampel jaringan lunak dengan hasil kultur strain patogen multipel. Biopsi mungkin tidak diperlukan jika spesimen jaringan dalam yang dikumpulkan secara aseptik dari infeksi jaringan lunak hanya menumbuhkan satu patogen virulen, terutama *S. aureus*.^{93,94} Diagnosis osteomielitis dapat ditegakkan dengan pasti jika satu atau lebih spesimen tulang memiliki kultur positif dan temuan histopatologi yang khas.¹⁰⁴ Kultur memiliki keunggulan dalam menentukan patogen penyebab, tetapi histologi mungkin lebih sensitif jika pasien sedang menjalani terapi antibiotik dan lebih spesifik jika ada kemungkinan kontaminasi spesimen. Sebagai catatan, kesesuaian diagnosis osteomielitis inter-observer pada pemeriksaan histopatologi rendah (< 40% dalam satu penelitian)¹⁰⁵ dan kesesuaian antara pemeriksaan histopatologi dan kultur spesimen tulang kaki juga buruk (41% dalam satu studi).¹⁰⁶ Kultur spesimen jaringan lunak (bahkan yang dikumpulkan dekat dengan tulang) sering kali tidak bisa mendeteksi patogen penyebab atau malah menumbuhkan kontaminan, dan dengan demikian kurang akurat dibandingkan kultur tulang. Tingkat kesesuaian antara kultur jaringan lunak dan tulang kontemporer yang dilaporkan sebagian besar $\leq 50\%$.^{93,107,108}



Tabel 3. Gambaran Radiologis Foto Polos Osteomielitis pada Kaki Diabetes

109-114

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Perubahan gambaran radiografik osteomielitis yang baru atau yang sudah lama terjadi* berdasarkan radiografi serial**, termasuk: <ul style="list-style-type: none"> o Hilangnya korteks tulang, dengan erosi tulang atau demineralisasi o Hilangnya gambaran pola trabekular atau radiolusen sumsum tulang (demineralisasi) o Reaksi atau elevasi periosteal o Sklerosis tulang, dengan atau tanpa erosi |
| <ul style="list-style-type: none"> • Kepadatan jaringan lemak subkutan abnormal, atau kepadatan gas, yang meluas dari lapisan kulit sampai permukaan tulang, menandakan adanya ulkus atau saluran sinus |
| <ul style="list-style-type: none"> • Adanya sequestrum (pecahan tulang atau fragmen tulang yang tidak sehat) *: akan menunjukkan gambaran radiodense yang terpisah dari tulang normal |
| <ul style="list-style-type: none"> • Adanya involukrum*: yang menunjukkan lapisan pertumbuhan tulang baru di lapisan luar tulang yang sehat |
| <ul style="list-style-type: none"> • Adanya kloaka*: bagian pada involukrum atau korteks tempat sequestrum dikeluarkan dan sebagai tempat asal jaringan granulasi akan tumbuh |

Catatan: *Beberapa fitur (mis. sequestrum, involukrum, dan kloaka) jarang ditemukan pada osteomielitis kaki diabetes daripada osteomielitis pada tulang yang lebih besar pada pasien yang lebih muda. **Biasanya berjarak beberapa minggu.

PEMERIKSAAN MIKROBIOLOGI

PICO 4: Pada pasien dengan diabetes dan infeksi kaki, apakah pemeriksaan spesimen jaringan luka (yang diambil dengan kuretase atau biopsi) lebih bermanfaat daripada pemeriksaan swab luka, untuk memberikan informasi mengenai patogen penyebab dan menghindari adanya kontaminasi?



Rekomendasi 8:

- a) Pemeriksaan mikrobiologi dilakukan melalui pengambilan spesimen dari luka yang terinfeksi untuk pemeriksaan kultur dan resistensi tes patogen penyebab. (Kuat; Rendah).
- b) Untuk infeksi jaringan lunak, pengambilan sampel kultur pada ulkus kaki diabetes harus dilakukan secara aseptik melalui tindakan kuretase atau biopsi. (Kuat; Sedang).

Alasan: Dalam sebagian besar kasus, pengambilan spesimen dari jaringan IKD (setelah pembersihan dan debridemen, menghindari kontaminasi) untuk pemeriksaan kultur dapat memberikan informasi yang berguna tentang patogen penyebab dan sensitivitas antibiotik mereka, memungkinkan pemilihan terapi antibiotik yang tepat. Pada kasus IKD akut yang tidak berat, pada pasien yang baru menerima terapi antibiotik dalam waktu dekat dan tidak memiliki faktor risiko lain terhadap patogen yang tidak biasa atau resisten antibiotik (misalnya, berdasarkan paparan spesifik atau hasil kultur sebelumnya) pemilihan terapi empiris tanpa kultur mungkin dapat dipertimbangkan. Dalam kebanyakan situasi klinis, pengambilan spesimen jaringan lunak dengan swab superfisial mudah untuk dilakukan. Akan tetapi, penelitian terbaru, termasuk dua tinjauan sistematis^{115,116} (dengan bukti kualitas rendah), satu studi prospektif kecil¹¹⁷ dan satu studi prospektif yang dirancang dengan baik,¹¹⁸ umumnya menunjukkan bahwa sensitivitas dan spesifisitas spesimen jaringan pada pemeriksaan kultur lebih tinggi daripada dengan swab saja. Mengumpulkan spesimen jaringan mungkin memerlukan sedikit lebih banyak pelatihan dan menimbulkan sedikit risiko ketidaknyamanan atau perdarahan, tetapi kami yakin manfaatnya jelas melebihi risiko



minimal ini. Bukti mengenai metode pengumpulan spesimen seperti apa yang sebaiknya dilakukan masih terbatas karena tidak adanya standar kriteria definitif untuk mendefinisikan infeksi pada ulkus. Pengulangan kultur mungkin bermanfaat bagi pasien yang tidak memberikan respons terhadap terapi yang diberikan, namun pengulangan ini berisiko bias karena spesimen yang diambil kemungkinan besar adalah kontaminasi berupa strain resisten antibiotik, bukan patogen utama penyebab infeksi. Perlu dicatat bahwa akurasi hasil pemeriksaan tergantung pada kualitas informasi yang diberikan antara klinisi dengan staf mikrobiologi, mulai dari pengumpulan, pengiriman, pemrosesan, hingga pelaporan. Kolaborasi sangat penting, dimana klinisi harus memberikan rincian klinis kunci yang terkait dengan sampel dan staf mikrobiologi klinis harus menyediakan pelaporan yang cukup komprehensif meliputi organisme yang diisolasi dan profil sensitivitasnya. Pada daerah dengan sumber daya terbatas, dimana akses untuk pemeriksaan kultur atau perawatan lanjutan tidak selalu tersedia, hapusan pewarnaan Gram dari jaringan IKD bisa menjadi cara yang relatif mudah dan murah untuk menemukan patogen penyebab infeksi, sehingga dapat membantu pemilihan terapi antibiotik empiris yang akan digunakan.¹¹⁹

PICO 5: Pada pasien dengan diabetes dan infeksi kaki, apakah hasil pemeriksaan mikrobiologi molekuler (genotipik) dibandingkan dengan pemeriksaan kultur standar (fenotipik), dapat lebih baik mendeteksi patogen penyebab infeksi?



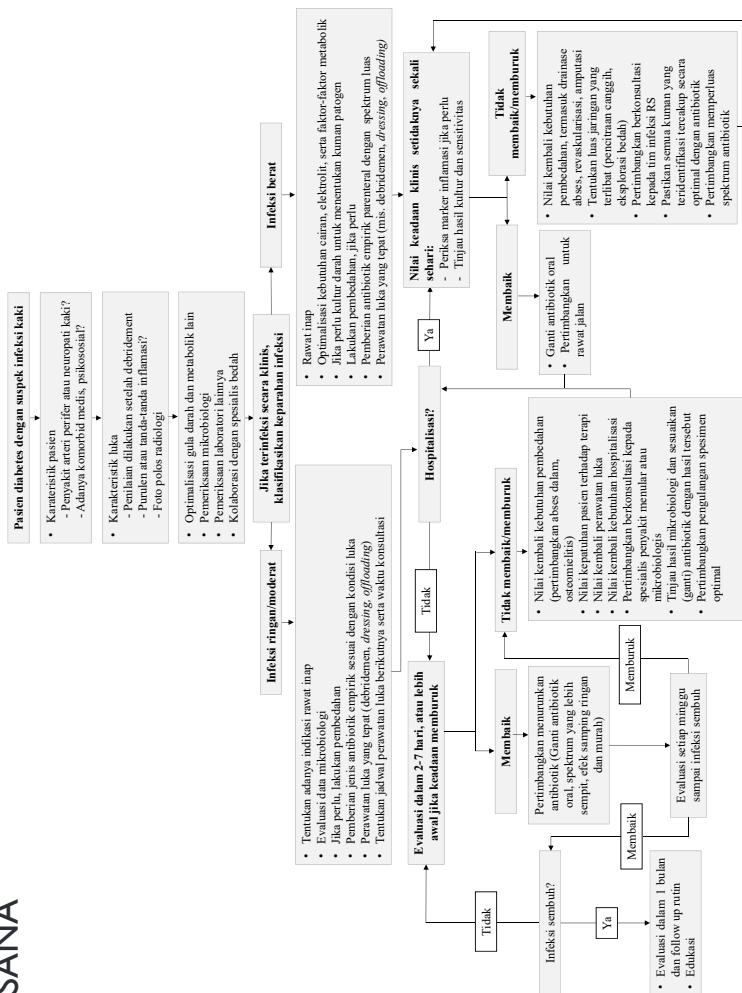
Rekomendasi 9: Tidak disarankan melakukan pemeriksaan teknik mikrobiologi molekular (pemeriksaan berbasis PCR) dibandingkan kultur konvensional untuk identifikasi awal kuman patogen pada infeksi kaki diabetes. (Kuat; Rendah).

Alasan: Teknik mikrobiologi molekular telah menunjukkan bahwa flora di sebagian besar IKD sebenarnya lebih banyak dan beragam daripada hasil metode kultur konvensional.¹²⁰⁻¹²² Meskipun *Corynebacterium sp.* dan patogen anaerob obligat tampaknya sering ditemukan dengan teknik sekuensing, peran patogenik mereka sebagai bagian dari infeksi polimikrobial sebenarnya tidak jelas.¹²³ Secara keseluruhan, umumnya terdapat kesesuaian yang baik antara sekuensing molekular dengan metode kultur konvensional mengenai patogen teridentifikasi yang relevan secara klinis.¹²⁴ Beberapa penelitian menggunakan sekuensing molekular baik untuk infeksi jaringan atau tulang telah melibatkan subjek yang relatif sedikit, berisiko tinggi bias dan tidak memberikan informasi tentang nilai temuan untuk panduan manajemen klinis. Secara khusus, kami tidak mengetahui bakteri mana dari banyak bakteri yang diidentifikasi dengan metode molekular yang berkontribusi terhadap kondisi klinis infeksi atau memerlukan terapi antibiotik. Selain itu, pendekatan molekular juga mendeteksi baik kuman hidup atau mati dan umumnya tidak menilai sensitivitas antibiotik kuman yang teridentifikasi. Masih belum jelas apakah menentukan jumlah mikroorganisme pada luka, atau mencari marker genetik faktor virulensi atau produksi toksin memang akan memberikan manfaat baik dari segi diagnostik maupun prognostik. Dibandingkan dengan teknik kultur standar, metode molekular mungkin lebih mahal dan membutuhkan lebih banyak waktu pemrosesan, meskipun metode yang lebih baru tidak demikian adanya. Sehingga, untuk saat ini dokter



sebaiknya tetap meminta pemeriksaan kultur spesimen konvensional untuk menentukan mikroorganisme penyebab infeksi dan sensitivitas antibiotiknya.

Terlepas dari metode yang digunakan untuk menentukan patogen penyebab infeksi, kolaborasi dan konsultasi antara staf klinis dan laboratorium akan sangat membantu untuk satu sama lain. Dokter harus memberikan informasi klinis kepada staf mikrobiologi (misalnya, jenis dan lokasi lesi yang terinfeksi, riwayat terapi antibiotik pasien), baik secara tertulis maupun melalui komunikasi langsung. Sebaliknya, staf laboratorium juga harus memberikan informasi yang jelas tentang bagaimana cara mendapatkan spesimen (bila diminta) dan memberikan identifikasi patogen sesegera mungkin.



Gambar 1. Algoritma pengelolaan mengenai pendekatan bertahap untuk mengelola pasien diabetes dengan suspek infeksi kaki



PICO 6: Pada pasien dengan diabetes dan infeksi kaki, apakah ada regimen antibiotik (agen spesifik, rute, durasi) yang lebih baik dari yang lainnya untuk tatalaksana infeksi jaringan lunak atau tulang?

INFEKSI JARINGAN LUNAK

Rekomendasi I0: Obati pasien infeksi kaki diabetes dengan antibiotik yang telah terbukti efektif dalam suatu RCT yang terpublikasi, dan sesuai untuk pasien. Beberapa jenis antibiotik yang sering digunakan antara lain: golongan penisilin, sefalosporin, karbapenem, metronidazol (dengan kombinasi antibiotik lainnya), klindamisin, linezolid, daptomisin, fluoroquinolon, atau vankomisin, tetapi bukan tigesiklin. (Kuat;Tinggi).

Rekomendasi II: Antibiotik untuk infeksi kaki diabetes dipilih berdasarkan: bukti empirik dari masing-masing tempat pelayanan yang dianggap masih sensitif terhadap kuman (lihat pola kuman rumah sakit); tingkat keparahan infeksi secara klinis, bukti yang terpublikasi mengenai efektivitas untuk IKD; risiko kejadian tidak diharapkan, termasuk terganggunya flora komensal akibat pemberian antibiotik; interaksi obat; ketersediaan antibiotik; serta biaya yang harus dikeluarkan. (Kuat; Sedang)



Rekomendasi 12: pemberian antibiotik pada awal terapi dapat dilakukan secara parenteral untuk pasien dengan infeksi kaki diabetes yang berat. Jika secara klinis membaik serta tidak ada kontraindikasi dapat diganti dengan antibiotik oral. (Kuat; Rendah).

Rekomendasi 13: Antibiotik oral dapat diberikan untuk pasien dengan infeksi kaki diabetes ringan sampai sedang, baik saat awal ditemukan maupun setelah membaik secara klinis dengan pemberian antibiotik parenteral. (Lemah; Rendah).

Rekomendasi 14: Pemberian antibiotik topikal tidak disarankan untuk mengobati infeksi kaki diabetes yang ringan. (Lemah; Sedang).

Alasan: Hampir semua pasien dengan IKD jaringan lunak membutuhkan terapi antibiotik, yang diberikan melalui rute yang tepat. Pada infeksi ringan dan sedang, terapi antibiotik oral umumnya cukup efektif. Pada pasien dengan infeksi yang lebih berat (derajat 3 atau 4), terapi antibiotik parenteral awal lebih disukai untuk segera mencapai kadar terapeutik dalam serum yang tinggi, tetapi biasanya dapat diubah ke terapi oral dalam waktu seminggu. Berdasarkan banyak penelitian (sebagian besar dibatasi oleh keterbatasan metodologi) yang membandingkan berbagai antibiotik oral atau parenteral pada pasien dengan IKD, pengobatan dengan antibiotik yang tepat dari kelas-kelas antibiotik yang ada cukup efektif dalam sebagian besar kasus.¹²⁵ Terapi empiris harus didasarkan pada keilmuan terbaik dokter tentang kemungkinan patogen penyebab dan sensitivitas antibiotik setempat, serta berbagai faktor lain (misalnya, riwayat alergi obat, rawat inap, komorbiditas pasien seperti dialisis ginjal,



kemungkinan kejadian tidak diharapkan atau interaksi obat, ketersediaan dan biaya). Mengingat kompleksitas dan sifat IKD yang seringkali disebabkan polimikrobia, pengobatan definitif harus didasarkan pada prinsip-prinsip penggunaan antibiotik (sebaiknya memilih, bila sesuai, regimen dengan spektrum tersempit, durasi terpendek, kejadian tidak diharapkan paling sedikit, rute paling aman dan paling murah). Hasil kultur luka dari IKD sering menunjukkan polimikroba. Hasil kultur yang menunjukkan patogen virulen (misalnya, *Staphylococcus aureus* atau streptokokus beta-hemolitikus) harus diterapi antibiotik, namun penemuan patogen yang kurang ganas (misalnya, corynebacteria atau stafilocokus dengan koagulase-negatif) sering kali merupakan kontaminan atau penjajah yang mungkin tidak memerlukan pengobatan antibiotik.

Beberapa negara atau institusi membatasi penggunaan antibiotik tertentu (misalnya, fluorokuinolon atau rifampisin) karena berbagai alasan. Secara umum, pilihan antibiotik lini pertama yang paling sering digunakan biasanya merupakan antibiotik yang sudah lama ada, sedangkan jenis antibiotik yang lebih baru seringkali disimpan sebagai cadangan untuk patogen yang resisten antibiotik. Klinisi harus mempertimbangkan untuk melakukan konsultasi dengan ahli penyakit infeksi / ahli mikrobiologi tentang terapi antibiotik untuk kasus-kasus sulit, seperti pada kasus yang disebabkan oleh patogen yang tidak biasa atau sangat resisten.

Pengobatan dengan terapi antimikroba topikal memiliki banyak keuntungan secara teori, terutama karena hanya menggunakan dosis kecil di lokasi infeksi, sehingga berpotensi menanggulangi masalah biaya, kejadian tidak diharapkan, dan resistensi antibiotik. Sayangnya, tidak ada penelitian mendukung penggunaan antibiotik pada infeksi ringan (dengan terapi topikal saja) atau infeksi sedang (dengan terapi topikal sebagai tambahan untuk antibiotik sistemik).¹²⁶ Secara khusus, penelitian besar



baru-baru ini yang tidak dipublikasikan tentang terapi topikal pada pasien IKD ringan menggunakan pexiganan (sebuah antimikroba peptida)^{127,128} atau dengan spons kolagen gentamisin¹²⁹ gagal menunjukkan keunggulan dibandingkan terapi standar. Sama halnya, sebuah studi yang menggunakan spons kolagen gentamisin untuk mengobati IKD ringan¹³⁰ atau sebagai terapi tambahan (terhadap antibiotik sistemik) untuk IKD sedang atau berat tidak menunjukkan manfaat.¹³¹

Tidak ada satu kelas atau regimen antibiotik tertentu yang terbukti lebih unggul dari yang lain, tetapi sebuah studi pada > 1000 pasien¹³² melaporkan tigesiklin lebih inferior secara klinis daripada ertapenem (dengan atau tanpa tambahan vankomisin) untuk mengobati infeksi jaringan lunak (dan, dalam kelompok kecil, tulang). Penelitian ini juga menunjukkan bahwa KTD tigesiklin secara signifikan lebih tinggi. Sebuah studi observasional prospektif dari 105 pasien IKD yang diobati dengan tigesiklin melaporkan perbaikan klinis hanya pada \pm 57% pasien dengan infeksi sedang atau berat, dengan angka kesembuhan yang secara signifikan lebih rendah pada mereka dengan penyakit arteri perifer, dan timbulnya KTD pada 44% subjek.¹³³ Penelitian lain menunjukkan adanya tingkat kegagalan yang tinggi pada pengobatan jangka panjang dengan tigesiklin dan dikaitkan dengan keluhan mual yang tinggi.¹³⁴ Studi terbaru menunjukkan bahwa banyak (mungkin sebagian besar) IKD disebabkan oleh bakteri biofilm, meskipun infeksi biofilm sebenarnya sulit untuk didiagnosis secara klinis.^{135,136} Patogen dalam biofilm, dibandingkan dengan planktonik, menyebabkan infeksi lebih sulit diobati. Meski demikian, beberapa antibiotik (misalnya,



rifampisin, daptomisin, fosfomisin) tampaknya lebih efektif untuk infeksi biofilm daripada yang lain.^{137,138} Dengan penggunaan terapi antibiotik yang tepat (dikombinasikan dengan tindakan pembedahan, kontrol metabolik, dan perawatan luka), sebagian besar IKD dapat diobati dengan sukses dengan bahaya minimal.

Rekomendasi 15:

- a) Pemberian antibiotik untuk IKD dan jaringan lunak disarankan 1 sampai 2 minggu. (Kuat; Tinggi).
- b) Pemberian antibiotik dapat dilanjutkan 3 – 4 minggu jika infeksi membaik namun luas dan penyembuhan lebih lambat dari yang diharapkan atau disertai penyakit arteri perifer yang berat. (Lemah; Rendah).
- c) Jika tanda-tanda infeksi tidak hilang dalam 4 minggu pemberian antibiotik perlu dilakukan evaluasi ulang dan perlu pertimbangan untuk melakukan pemeriksaan diagnostik lebih lanjut atau pemberian antibiotik lain. (Kuat; Rendah).

Alasan: Prinsip tatalaksana antibiotik juga meliputi pembatasan durasi terapi antibiotik untuk merawat luka dengan jumlah hari paling minimum yang dibutuhkan untuk hasil yang baik.^{139,140} Terapi antibiotik yang lebih lama dikaitkan dengan peningkatan risiko KTD, gangguan mikrobioma pasien yang lebih besar, biaya yang lebih tinggi, dan ketidaknyamanan pasien. Dalam studi mengenai IKD, disebutkan bahwa durasi penggunaan antibiotik bervariasi antara 5-28 hari, namun penelitian ini tidak menyertakan data mengenai durasi optimal maupun kriteria penghentian antibiotik.¹⁸ Dalam sebagian besar penelitian, pasien menjalani debridemen (superfisial atau dalam) jaringan nekrotik atau jaringan purulen dan pasien dengan penyakit



arteri perifer berat dieksklusi.^{51,132,141,142} Berdasarkan pendapat ahli, infeksi jaringan lunak ringan yang sembuh dengan cepat dapat diobati dalam waktu kurang dari satu minggu, sementara penggunaan terapi antibiotik hingga 2-4 minggu mungkin sesuai untuk beberapa pasien dengan infeksi yang luas atau ketika iskemia ekstremitas membatasi kerja antibiotik dan penyembuhan ulkus. Ketika pengobatan yang tampaknya tepat untuk IKD tampak gagal, daripada memperpanjang penggunaan terapi antibiotik, dokter harus mempertimbangkan kembali terapi apa yang mungkin lebih tepat. Pertanyaan utama yang harus diajukan (lihat Gambar 1) meliputi: apakah semua kemungkinan patogen tercakup oleh antibiotik yang dipilih; apakah ada patogen baru (mungkin terkait dengan pengobatan antibiotik yang digunakan bersamaan); apakah antibiotik yang diberikan/diambil sesuai resep (baik di rumah sakit atau rawat jalan); apakah proses penyerapan usus terganggu; apakah ada kemungkinan perfusi yang tidak adekuat karena penyakit arteri perifer tidak ditangani; mungkinkah ada abses yang tidak terdiagnosis, benda asing, osteomielitis, atau komplikasi lainnya yang mungkin memerlukan pembedahan? Sebagian besar bukti untuk saran ini masih terbatas, namun pengalaman klinis selama beberapa dekade mendukung kami membuat rekomendasi terapi antibiotik ini kuat.

Rekomendasi 16: Untuk pasien infeksi kaki diabetes ringan yang belum mendapatkan antibiotik beberapa waktu terakhir, dan yang tinggal di daerah beriklim sedang, dapat diberikan antibiotik empirik untuk patogen gram positif aerob (*streptokokus* beta-hemolitik dan *Staphylococcus aureus*). (Kuat; Rendah).



Rekomendasi 17: Untuk pasien yang tinggal di daerah beriklim tropis-subtropis, atau telah diobati dengan antibiotik dalam beberapa minggu, memiliki gejala iskemik berat, atau infeksi sedang sampai berat, disarankan menggunakan antibiotik empirik yang mencakup kuman gram-positif, kuman gram-negatif yang umum berdasarkan hasil kultur, dan mungkin kuman anaerob obligat pada kasus infeksi kaki diabetes sedang sampai berat. Pilihan antibiotik selanjutnya berdasarkan respons klinis serta hasil kultur dan sensitifitas. (Lemah; Rendah).

Rekomendasi 18: Pemberian antibiotik empirik untuk kuman *Pseudomonas aeruginosa* biasanya tidak diperlukan pada pasien yang tinggal di daerah beriklim sedang, tetapi dapat dipertimbangkan jika *P. aeruginosa* telah diisolasi dari kultur luka dalam beberapa minggu sebelumnya, atau pada pasien yang tinggal di daerah beriklim tropis/subtropis (setidaknya pada infeksi sedang atau berat). (Lemah; Rendah).

Alasan: Terapi antibiotik awal yang diberikan untuk sebagian besar pasien dengan IKD bersifat empiris; tujuannya adalah mengeradikasi kuman patogen tanpa perlu menggunakan antibiotik spektrum luas yang tidak perlu. Terapi definitif yang diberikan selanjutnya harus disesuaikan dengan respons klinis terhadap terapi empiris dan hasil pemeriksaan spesimen. Selama beberapa dekade, penelitian (hampir secara eksklusif dari iklim sedang di Amerika Utara dan Eropa) secara konsisten menunjukkan bahwa patogen yang paling umum ditemukan pada IKD adalah kokus Gram positif aerobik, terutama *S. aureus*, dan pada kasus yang lebih jarang dapat ditemukan streptokokus dan stafilokokus koagulase-negatif. Studi mengenai IKD yang lebih baru melibatkan pasien di iklim tropis/subtropis (terutama Asia dan Afrika utara) telah menunjukkan bahwa



basil gram negatif aerobik lebih sering ditemukan, baik tunggal maupun kombinasi dengan kokus gram positif. Selain pertimbangan ini, dokter juga harus mempertimbangkan apakah pasien baru saja mendapatkan terapi antibiotik, pernah didapatkan kuman basil gram negatif pada pemeriksaan kultur, memiliki riwayat sering terpapar air (sebagai sumber penularan *P.aeruginosa*), atau berasal dari daerah dengan resistensi antibiotik tinggi. Hal-hal ini merupakan pertimbangan untuk menentukan terapi empiris yang akan digunakan. Terapi empiris yang ditujukan untuk *P. aeruginosa*, yang biasanya cenderung membutuhkan terapi antibiotik tambahan atau antibiotik dengan spektrum lebih luas, umumnya tidak diperlukan pada daerah beriklim sedang. Terapi empiris untuk *P.aeruginosa* harus dipertimbangkan pada daerah beriklim tropis/subtropis atau apabila pasien pernah memiliki riwayat kultur dengan hasil *P.aeruginosa* positif. Klinisi juga harus melakukan evaluasi ulang regimen terapi yang diberikan berdasarkan respons klinis pasien, hasil kultur, dan sensitivitas antibiotik, serta merubah regimen terapi menjadi regimen yang lebih tepat, aman, nyaman, dan murah.

Kuman anaerob obligat dapat berperan dalam IKD, terutama pada ekstremitas yang mengalami iskemia dan abses.^{121,143} Pengobatan empiris patogen ini, misalnya dengan imidazol (metronidazole), atau kombinasi beta-laktam dengan penghambat beta-laktamase, harus dipertimbangkan untuk IKD yang berhubungan dengan iskemia atau sekret yang berbau busuk. Beberapa jenis sefalosporin yang lebih baru (dikombinasikan dengan inhibitor enzim) dan fluorokuinolon memiliki aktivitas terhadap sebagian besar patogen anaerob obligat, sehingga tidak perlu dikombinasi dengan antibiotik anti-anaerob. Namun demikian, data yang dipublikasikan tidak cukup mendukung penggunaan regimen ini untuk kuman anaerob pada IKD (**Tabel 4**).



Tabel 4. Faktor-faktor yang Perlu Dipertimbangkan dalam Memilih Antibiotik Empiris untuk Infeksi Kaki Diabetes*

| Tingkat keparahan infeksi | Faktor-faktor tambahan | Patogen umum ^a | Regimen empiris berpotensi ^b |
|--------------------------------|---|-----------------------------|---|
| Ringan | Tanpa fitur penyulit | GPC | S-S pen; sefalosporin generasi pertama |
| | Alergi atau intoleransi β -lactam | GPC | Klindamisin; FQ; T/S; makrolid; doxy |
| | Paparan antibiotik baru-baru ini | GPC+GNR | β -L-ase-1; T/S; FQ |
| | Tinggi risiko MRSA | MRSA | Linezolid; T/S; doxy; makrolid |
| Sedang atau berat ^c | Tanpa fitur penyulit | GPC \pm GNR | β -L-ase 1; sefalosporin generasi kedua/ketiga |
| | Paparan antibiotik baru-baru ini | GPC \pm GNR | β -L-ase 2; sefalosporin generasi ketiga; karbapenem kelompok I (bergantung terapi sebelumnya, dapatkan saran) |
| | Ulkus termaserasi atau iklim hangat | GNR, termasuk Pseudomonas | β -L-ase 2; S-S pen + ceftazidime; S-S pen + sipro; karbapenem kelompok 2 |
| | Iskemia/nekrosis/gas pada kaki | GPC \pm GNR \pm Anaerob | β -L-ase 1 atau 2; karbapenem kelompok I atau 2; sefalosporin generasi kedua/ketiga + klindamisin atau metronidazole |
| | Faktor risiko MRSA | MRSA | Pertimbangkan untuk menambah, atau mengganti dengan glikopeptid; linezolid; daptomisin; asam fusidik T/S (\pm rif) **; doksisisiklin |
| | Faktor risiko resisten GNR | ESBL | Karbapenem; FQ; aminoglikosida and kolistin |

Catatan:

*Rekomendasi berdasarkan pertimbangan teoritis dan hasil uji klinis yang tersedia. Singkatan: GPC: gram-positive cocci/kokus Gram-positif (stafilokokus dan streptokokus); GNR: gram-negative rod/batang Gram-negatif; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; ESBL: extended-spectrum β -lactamase-producing organism; S-S pen: semisynthetic penicillinase-resistant penicillin; β -L-ase: β -lactam, β -lactamase inhibitor; β -L-ase 1: amoksisilin/klavulanat, ampicilin/subaktam; β -L-ase 2: tirkasilin/klavulanat, piperasilin/tazobactam; doxy: doksisisiklin; karbapenem kelompok 1: ertapenem; karbapenem kelompok 2: imipenem, meropenem, doripenem; gen: generasi; Pip/tazo: piperasilin/tazobactam; FQ: fluoroquinolon dengan aktivitas baik melawan kokus Gram-positif aerob (mis., levofloksasin or moksifloksasin); sipro: fluorokuinolon antipseudomonal, mis., siprofloksasin; T/S, trimetoprim/sulfametoksazole; rif: rifampisin. **Rifampisin: karena diasosiasikan dengan risiko kejadian tidak diharapkan yang tinggi dan dilarang pada beberapa negara, mungkin paling tepat digunakan untuk mengobati osteomielitis atau infeksi terkait implan logam.
^a Mengacu pada isolat dari ulkus kaki yang terinfeksi, bukan hanya kolonisasi dari area lain. ^b Diberikan pada dosis yang direkomendasikan pada infeksi serius. Jika terdapat lebih dari satu agen, hanya satu saja yang diresepkan, kecuali dinyatakan sebaliknya. Pertimbangkan untuk memodifikasi dosis atau agen terpilih pada pasien dengan komorbiditas seperti azotemia, disfungsi hati, obesitas. ^c Agen antibiotik oral secara umum tidak boleh digunakan pada infeksi berat, kecuali sebagai tindak lanjut (beralih) setelah terapi parenteral awal.



Rekomendasi 19: Jangan memberikan antibiotik sistemik atau lokal untuk menurunkan risiko infeksi atau membantu penyembuhan luka pada ulkus kaki yang secara klinis tidak ada tanda-tanda infeksi. (Kuat; Rendah).

Alasan: Tidak ada data yang cukup meyakinkan untuk mendukung konsep bahwa pemberian terapi antibiotik untuk ulkus yang secara klinis tidak terinfeksi mempercepat penyembuhan atau mengurangi risiko infeksi.¹⁴⁴ Pada satu penelitian terhadap 77 pasien dengan UKD yang tidak terinfeksi, yang dilakukan kultur berulang, ditemukan bahwa tidak ada parameter kultur yang menunjukkan nilai prediktif terhadap luaran UKD.¹⁴⁵

Terkadang sulit untuk mengetahui apakah ulkus kaki diabetes sudah terinfeksi, terutama dengan adanya penyakit penyerta seperti neuropati perifer atau penyakit arteri perifer. Untuk alasan ini, beberapa dokter menggunakan tanda atau gejala sekunder, seperti adanya jaringan granulasi yang rapuh, ulkus menggaung, bau busuk, atau peningkatan jumlah eksudat sebagai bukti infeksi. Semua ulkus terbuka akan menjadi sarang mikroorganisme, termasuk yang berpotensi patogenik, dan beberapa bukti menunjukkan bahwa hal ini dapat mengganggu penyembuhan. Ulkus yang secara klinis tidak terinfeksi dapat menjadi terinfeksi selama proses penyembuhan ulkus. Oleh sebab itu (dan lainnya), banyak dokter memberikan terapi antibiotik untuk ulkus yang secara klinis tidak terinfeksi. Tetapi, tidak ada data yang cukup kuat untuk mendukung bahwa hal ini bermanfaat. Selain itu, karena sekitar setengah dari semua kasus UKD biasanya tidak menunjukkan gejala klinis infeksi saat pertama kali datang, hal ini dapat mengakibatkan pasien terpapar terapi antibiotik yang seharusnya tidak perlu dan seringkali berbahaya. Kami sangat percaya bahwa untuk pasien dengan gejala klinis ulkus yang tidak terinfeksi, potensi



bahaya (untuk pasien, sistem pelayanan kesehatan, dan masyarakat secara keseluruhan) terapi antibiotik (KTD terapi antibiotik, ketidaknyamanan pasien, biaya obat, dan kemungkinan terjadinya resistensi antibiotik) jelas lebih besar daripada manfaat teoretis.

TATALAKSANA PEMBEDAHAN DAN OSTEOMIELITIS

PICO 7a: Pada pasien diabetes dengan osteomielitis kaki, apakah ada kondisi tertentu yang memungkinkan terapi non-bedah (terapi antibiotik saja) dapat dilakukan dengan keamanan dan efektivitas (untuk mencapai remisi) yang sama dengan terapi pembedahan?

Rekomendasi 20: Pada infeksi kaki diabetes yang berat atau sedang namun disertai dengan gangren yang luas, infeksi dengan jaringan nekrotik, terdapat abses yang dalam (di bawah fascia) atau disertai adanya sindrom kompartemen (manifestasi klinis penekanan yang terjadi pada jaringan lunak akibat proses inflamasi yang berat) atau iskemik ekstermitas bawah yang berat harus segera dikonsultasikan ke dokter spesialis bedah. (Kuat; Rendah).

Rekomendasi 21:

- a) Pasien kaki diabetes dengan osteomielitis tanpa komplikasi dan tidak ada indikasi pembedahan dapat diberikan terapi antibiotik tanpa melakukan reseksi tulang terlebih dahulu. (Kuat; Sedang).
- b) Pasien kaki diabetes dengan kemungkinan osteomielitis yang disertai infeksi jaringan lunak pertimbangkan untuk dilakukan tindakan pembedahan dan lakukan *follow-up* yang intensif terhadap kondisi medik dan kondisi luka bedah pasca-operasi. (Kuat; Sedang).



Rekomendasi 22: Pilih antibiotik untuk kaki diabetes dengan osteomielitis yang telah terbukti efikasinya berdasarkan studi-studi klinis. (Kuat; Rendah).

Rekomendasi 23:

- a) Lama pemberian antibiotik untuk kaki diabetes dengan osteomielitis, disarankan tidak lebih dari 6 minggu. Namun jika secara klinis infeksi tidak membaik dalam 2 – 4 minggu pertama, maka lakukanlah pemeriksaan kultur kuman dari spesimen tulang yang didapat melalui tindakan reseksi bedah, atau mengganti dengan golongan antibiotik yang lain. (Kuat; Sedang).
- b) Pemberian antibiotik untuk kaki diabetes dengan osteomielitis dapat diberikan beberapa hari jika tidak terdapat infeksi jaringan lunak dan tulang yang terinfeksi telah diangkat melalui tindakan pembedahan. (Lemah; Rendah).

Rekomendasi 24: untuk kaki diabetes dengan osteomielitis yang membutuhkan pemberian antibiotik parenteral pada awal terapi, setelah 5 – 7 hari pertimbangkan mengganti menjadi antibiotik oral yang memiliki bioavailabilitas tinggi, sensitif terhadap kuman penyebab, dan tidak ada kontraindikasi terhadap pasien. (Lemah; Sedang)

Alasan: Meskipun terapi antibiotik diperlukan untuk kasus IKD, seringkali antibiotik saja tidak cukup. Sebagian besar pasien dengan IKD memerlukan tindakan pembedahan, mulai dari debridemen kecil atau insisi dan drainase, sampai operasi besar, seperti reseksi jaringan dalam yang terinfeksi, drainase abses atau kompartemen terinfeksi, reseksi tulang nekrotik atau terinfeksi, atau revaskularisasi. Meski beberapa dari



prosedur ini dapat menunggu beberapa hari, beberapa tindakan harus dilakukan sesegera mungkin. Adanya infeksi dan derajat keparahannya seringkali sulit untuk dinilai dan hanya dapat diidentifikasi melalui operasi. Tidak banyak literatur yang menjelaskan dengan pasti, namun kami sangat percaya bahwa dokter non-bedah harus mempertimbangkan kapan dan seberapa mendesak mereka harus berkonsultasi dengan ahli bedah untuk sebagian besar kasus IKD.

Reseksi tulang yang terinfeksi telah lama menjadi pengobatan standar osteomielitis, tetapi selama dua dekade terakhir bukti dari beberapa seri kasus retrospektif,¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ satu studi kohort retrospektif,¹⁵⁰ dan satu studi terkontrol prospektif¹⁵¹ telah menunjukkan bahwa terapi antibiotik saja sebenarnya untuk beberapa pasien sudah efektif. Meskipun pengobatan OKD dengan antibiotik saja tanpa reseksi tulang dapat dipertimbangkan untuk setiap pasien dengan OKD, berdasarkan data yang ada perawatan non-bedah dapat dipertimbangkan pada pasien dengan OKD yang terbatas pada kaki bagian depan (*forefoot*), yang secara medis stabil, tidak memiliki kebutuhan mekanik lain untuk pembedahan kaki, dan pada kasus dimana regimen antibiotik yang tepat tersedia.¹⁵² Ada keuntungan dan kerugian baik untuk terapi bedah maupun untuk terapi medis pada OKD, sehingga dokter harus melibatkan pasien (dan keluarga) dalam pengambilan keputusan ini.¹⁵²

Pada kasus tanpa adanya komplikasi infeksi jaringan lunak, seperti abses yang dalam, nekrosis atau gangren yang luas, gas jaringan, atau sindrom kompartemen, sebagian besar kasus OKD tidak memerlukan pembedahan segera. Melakukan setiap prosedur operasi secara elektif memberi waktu untuk memutuskan prosedur diagnostik apa yang diperlukan, memilih terapi antibiotik empiris yang tepat, serta untuk mempersiapkan dan mendidik pasien. Saran ini sebagian besar didasarkan pada pendapat ahli,



karena penelitian yang diterbitkan umumnya tidak mengelompokkan pasien dengan OKD berdasarkan adanya atau tingkat keparahan infeksi jaringan lunak. Beberapa penelitian yang menyediakan data mengenai hal ini umumnya menemukan bahwa pasien dengan OKD yang disertai infeksi jaringan lunak (mungkin juga dengan PAP) membutuhkan operasi yang lebih segera dan lebih ekstensif, memiliki masa rawat yang lebih lama dan luaran yang lebih buruk.¹⁵³ Satu penelitian kecil menunjukkan bahwa pasien dengan infeksi jaringan lunak disertai infeksi tulang yang tidak memerlukan operasi segera dapat diobati menggunakan pendekatan dua langkah: terapi antibiotik (empiris jika diperlukan, kemudian disesuaikan dengan hasil kultur) untuk infeksi jaringan lunak, diikuti dengan ≥ 2 minggu penghentian terapi antibiotik, kemudian biopsi tulang (dengan perawatan lebih lanjut hanya jika menunjukkan osteomielitis).¹⁵⁴ Pendekatan ini membutuhkan studi lebih lanjut.

Ketika memberikan terapi antibiotik untuk OKD, dokter harus mempertimbangkan beberapa hal. Penetrasi antibiotik ke dalam tulang bervariasi antar regimen, tetapi sebagian besar kelas antibiotik dapat mencapai kadar yang adekuat pada tulang yang terinfeksi. Kami menyarankan pemberian antibiotik dengan dosis yang lebih tinggi dari kisaran dosis yang direkomendasikan dan biasanya diberikan sampai total durasi pengobatan (lihat di bawah) yang lebih lama daripada yang diberikan untuk kasus infeksi jaringan lunak.¹⁵⁵ Sebagian besar penelitian yang ada menggunakan antibiotik parenteral sebagai inisiasi, setidaknya selama beberapa hari, tetapi tidak jelas apakah tindakan ini diperlukan. Kami berpikir bahwa dokter tetap dapat memberikan terapi awal melalui rute oral pada pasien dengan infeksi jaringan lunak dan tulang yang ringan dan terbatas. Banyak regimen antibiotik telah menunjukkan efektivitas dalam mengobati OKD, termasuk klindamisin, berbagai beta-laktam



dengan penghambat beta-laktamase (misalnya, ampicilin/sulbaktam) dan fluorokuinolon. Salah satu regimen antibiotik yang mungkin (berdasarkan data yang terbatas) sangat efektif untuk infeksi stafilokokus terkait biofilm (umumnya *S. aureus*) seperti OKD atau infeksi terkait perangkat keras adalah rifampin (atau rifampisin).^{147,154} Data yang mendukung penggunaan regimen ini masih terbatas dan rifampin harus selalu digunakan dengan hati-hati (terutama pada pasien yang menggunakan banyak obat atau berisiko tuberkulosis) dan harus dikombinasikan dengan regimen lain yang masih sensitif untuk patogen penyebab infeksi (misalnya, fluorokuinolon). Sebuah percobaan besar multisenter di Amerika yang sedang berlangsung (VA INTREPID) memeriksa peran rifampin dalam mengobati OKD.¹⁵⁶ Beberapa seri kasus, dan RCT besar baru-baru ini, telah menunjukkan bahwa antibiotik oral (biasanya setelah beberapa hari pemberian terapi intravena) sama efektifnya, lebih aman, dan lebih murah daripada terapi intravena untuk infeksi tulang dan sendi yang kompleks (termasuk OKD).¹⁵⁷

Durasi pengobatan yang direkomendasikan untuk osteomielitis adalah 4-6 minggu, tetapi hal ini sebagian besar didasarkan pada model hewan dan pengalaman klinis. Beberapa studi tentang OKD (dan osteomielitis jenis lain) telah menunjukkan bahwa terapi selama lebih dari 6 minggu tidak memberikan manfaat tambahan,¹⁵⁸ dan berdasarkan pertimbangan teoretis, pengobatan selama 1-2 minggu sudah cukup apabila tulang yang terinfeksi telah direseksi.¹⁵⁹ Satu studi kohort retrospektif dari 1018 episode IKD (termasuk beberapa dengan OKD) menemukan bahwa baik durasi terapi antibiotik, maupun penggunaan terapi parenteral, tidak memengaruhi risiko kekambuhan IKD.⁹¹ Sayangnya, tidak ada tanda atau tes definitif yang dapat digunakan sebagai indikator remisi pada kasus OKD, sehingga tindak lanjut jangka panjang (selama setidaknya satu



tahun) sangat dianjurkan sebelum menyatakan infeksi telah benar-benar sembuh. Jika faktor predisposisi OKD tidak ditangani dengan tepat, infeksi baru lain di lokasi yang sama bisa muncul, dan bukan karena kekambuhan. Pertimbangan terapi antibiotik jangka panjang diperlukan hanya untuk pasien yang menggunakan alat ortopedi menetap atau pasien dengan nekrosis tulang ekstensif yang tidak dapat menjalani debridemen.

PICO 7b: Pada pasien dengan diabetes dan OKD yang menjalani operasi kaki, apakah pengambilan spesimen biopsi dari batas tulang yang tidak terinfeksi bermanfaat untuk menentukan pemberian terapi antibiotik tambahan?

Rekomendasi 25:

- a) Pada saat operasi untuk melakukan reseksi tulang pada OKD usahakan mendapatkan spesimen tulang guna pemeriksaan kultur dan uji resistensi (jika memungkinkan lakukan pemeriksaan histopatologi) untuk mengidentifikasi adanya residu tulang yang terinfeksi. (Lemah; Sedang).
- b) Jika hasil kultur spesimen tulang yang diambil secara aseptik menunjukkan adanya kuman patogen atau hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan adanya osteomyelitis, maka berikan antibiotik yang sesuai dengan hasil kultur dan resistensi tes selama 6 minggu. (Kuat; Sedang).

Alasan: Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa sepertiga sampai dua pertiga pasien yang dilakukan biopsi dari spesimen tulang yang tidak terinfeksi secara klinis (lebih sering disebut area "marginal", "distal" atau "proksimal") setelah reseksi ternyata menunjukkan hasil kultur atau bukti



patologis adanya infeksi residual.¹⁶⁰⁻¹⁶⁴ Temuan ini mungkin berarti bahwa sisa tulang yang terinfeksi, sebenarnya masih membutuhkan antibiotik lebih lanjut dan/atau pembedahan. Perlu diingat bahwa spesimen tulang harus diambil dengan cara se-aseptik mungkin, termasuk menggunakan seperangkat instrumen steril baru. Spesimen tulang yang diperoleh selama operasi masih mungkin lebih terkontaminasi (dari jaringan lunak sekitar yang terinfeksi) daripada spesimen yang diambil dengan biopsi perkutan. Besar kemungkinan bahwa banyak kultur tulang positif palsu, karena dalam dua penelitian, spesimen yang sama menunjukkan hasil positif yang lebih rendah pada pemeriksaan histopatologi.^{160,163} Sebaliknya, hasil kultur mungkin juga negatif palsu, terutama pada pasien yang diobati dengan antibiotik atau ketika sampel tidak dikirimkan dan diproses dengan tepat. Masalah lain adalah kurangnya definisi osteomielitis yang disepakati pada kaki diabetes. Karena tiga penelitian telah menemukan bahwa pasien yang memiliki sisa infeksi setelah reseksi tulang kaki secara signifikan lebih cenderung memiliki luaran yang lebih buruk daripada mereka dengan hasil biopsi tulang negatif,¹⁶⁰⁻¹⁶² kami menganjurkan dokter untuk tetap memberikan antibiotik lanjutan kepada sebagian besar pasien dengan kultur tulang positif.

PICO 8: Pada pasien diabetes dan infeksi kaki, apakah pemberian terapi tambahan (di samping terapi antibiotik sistemik) dapat meningkatkan kesembuhan secara klinis atau mempercepat penyembuhan ulkus?

Kami mendefinisikan terapi tambahan (adjuvan) sebagai perawatan yang bukan antibiotik atau pembedahan, tetapi sering digunakan bersamaan dengan terapi standar. Banyak jenis terapi telah diusulkan, tetapi bukti efektivitas yang dipublikasikan umumnya terbatas dan kualitasnya sangat rendah.



Rekomendasi 26: Pada IKD, jangan gunakan terapi oksigen hiperbarik (HBOT) atau oksigen topikal sebagai terapi adjuvan jika indikasi penggunaannya hanya untuk mengatasi infeksi. (Lemah; Rendah).

Alasan: Banyak kasus UKD yang gagal sembuh, dan koloni mikroorganisme mungkin juga berperan dalam hal ini. Terapi oksigen hiperbarik (HBOT), diduga memberikan manfaat terhadap kesembuhan ulkus, serta diyakini memiliki berbagai efek antimikroba pada jaringan lunak dan tulang.¹⁶⁵⁻¹⁷⁰ Dengan demikian, masuk akal untuk mempertimbangkan apakah HBOT tambahan dapat membantu menyembuhkan berbagai jenis IKD. Beberapa organisasi (Sebagian dengan bias mendukung penggunaan HBOT) telah menyarankan bahwa HBOT harus dipertimbangkan untuk pengobatan infeksi (terutama anaerobik), termasuk osteomielitis (terutama jika kronik atau refrakter).¹⁷¹ Pada sebuah tinjauan sistematis (laporan kasus dan studi kohort) mengenai terapi HBOT tambahan pada osteomielitis kronik disebutkan bahwa HBOT mungkin bermanfaat, tetapi penelitian yang secara spesifik melibatkan OKD masih sedikit dan kualitas bukti yang tersedia rendah.¹⁷² Peran HBOT dalam penyembuhan UKD masih kontroversial dan hanya satu dari banyak penelitian pada pasien dengan UKD yang fokus membahas masalah infeksi kaki. Penelitian ini berskala kecil, berkualitas rendah,¹⁷³ menggunakan metode yang tidak standar dan tidak memiliki definisi yang jelas (termasuk infeksi), dan tidak mendukung rekomendasi HBOT untuk mengobati IKD. HBOT terkait dengan biaya lebih tinggi, potensi KTD, dan ketidaknyamanan (membutuhkan perawatan harian rutin di rumah sakit). Jadi, dengan tidak adanya data yang mendukung efek HBOT untuk kesembuhan infeksi jaringan lunak atau tulang, atau untuk mempercepat penyembuhan ulkus melalui efek antimikroba, kami menganggap biaya yang dikeluarkan dan ketidaknyamanan pasien lebih besar daripada manfaatnya.



Selain HBOT sistemik, pemberian oksigen dosis tinggi juga dapat diaplikasikan secara lokal atau topikal di area luka.¹⁷⁴ Meskipun berbagai metode terapi oksigen topikal telah diselidiki selama beberapa dekade, hanya ada beberapa laporan kasus yang diterbitkan dan tidak ada cukup bukti untuk mendukung terapi ini sebagai bentuk pengobatan tambahan.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶

Rekomendasi 27: Pada ulkus kaki diabetes dengan infeksi **tidak terdapat** indikasi untuk:

- a) Penggunaan terapi adjuvant dengan *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) (Lemah; Sedang) dan,
- b) Penggunaan antiseptik topikal, preparat perak, madu, terapi bakteriofag, atau *negative pressure wound therapy* (NPWT) atau penggunaan tekanan-negatif untuk terapi luka. (Lemah; Rendah).

Alasan: Karena *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) meningkatkan pelepasan sel progenitor neutrofil endothelial dari sumsum tulang dan meningkatkan fungsi neutrofil, yang mana sering terganggu pada orang dengan diabetes, penelitian telah menyelidiki peran potensial mereka dalam mengobati infeksi pada UKD. Tinjauan pustaka sistematis Cochrane yang diperbarui pada tahun 2013 menyimpulkan bahwa pengobatan dengan G-CSF tampaknya tidak meningkatkan kemungkinan resolusi infeksi atau penyembuhan ulkus kaki.¹⁷⁷ Kami tidak menemukan penelitian lain yang relevan dengan topik ini. Sementara G-CSF mungkin mengurangi kebutuhan untuk intervensi bedah, terutama amputasi, atau durasi rawat inap, masih belum jelas pasien mana yang mungkin mendapat manfaat dari terapi ini. Terapi G-CSF umumnya juga tidak tersedia dan mahal.



Meningkatnya masalah resistensi antibiotik menuntut pengembangan terapi alternatif selain terapi antibiotik standar. Berbagai jenis antiseptik telah digunakan untuk mengobati UKD, tetapi bukti yang tersedia menyatakan tidak adanya efek menguntungkan.¹²⁶ Perak telah terbukti memiliki efek antibakteri dan perawatan topikal yang mengandung perak (krim, pembalut, dll) banyak digunakan untuk UKD yang terinfeksi. Meski senyawa perak mungkin menawarkan beberapa manfaat dalam penyembuhan ulkus,¹⁷⁸ hanya ada sedikit bukti (termasuk dari beberapa tinjauan sistematis) yang mendukung efektivitasnya dalam mengobati atau mencegah infeksi ulkus.¹⁷⁹ Beberapa penelitian kecil menunjukkan manfaat anti-infeksi dari beberapa agen antiseptik (misalnya, kadeksomer yodium dan larutan hipoklorit) untuk kasus UKD yang terinfeksi. Ada bukti bahwa *dressing* perak, kadeksomer yodium dan larutan hipoklorit mengurangi jumlah kuman pada ulkus.^{180,181} Akan tetapi, bukti yang tersedia tidak cukup untuk menentukan apakah *dressing* yang mengandung perak atau agen topikal lain memang benar meningkatkan penyembuhan ulkus atau mencegah infeksi pada ulkus. Untuk menghindari resistensi antibiotik, kami sarankan untuk tidak menggunakan antibiotik topikal yang juga dapat diberikan secara sistemik.

Madu telah lama digunakan sebagai pengobatan berbagai jenis ulkus, termasuk UKD, karena efek penyembuhan ulkusnya yang jelas. Kemungkinan efek ini dimediasi oleh sifat anti-bakteri, anti-oksidan, dan anti-inflamasi, selain efeknya pada osmolaritas, meningkatkan keasaman pH, dan merangsang faktor pertumbuhan.¹⁸² Madu topikal tampaknya aman dan relatif murah. Beberapa studi menunjukkan efek antibakteri madu pada berbagai mikroorganisme yang diperoleh dari UKD, baik secara *in vitro* atau pada luka, tetapi tidak ada penelitian yang secara jelas menunjukkan perbaikan kondisi klinis infeksi.^{183,184} Pada beberapa



populasi, terutama di negara berkembang, penggunaan berbagai terapi rumahan untuk mengobati IKD telah dilaporkan. Meski beberapa regimen mungkin memiliki efek menguntungkan (misalnya, kloramin,¹⁸⁵ *Kalanchoe pinnata*¹⁸⁶), banyak agen lainnya yang jelas berbahaya,¹⁸⁷ baik karena efek langsungnya ataupun karena membuat pasien menunda mencari pengobatan yang lebih tepat.

Bakteriofag telah digunakan secara klinis selama lebih dari 100 tahun, tetapi data yang tersedia tentang efektivitasnya (sebagian besar berasal dari Eropa Timur, sebagian besar secara *in vitro*) terbatas. Publikasi yang ada tentang penggunaan bakteriofag adalah laporan kasus serial berkualitas rendah yang tidak memiliki kelompok kontrol,^{188,189} yang menunjukkan bahwa terapi ini mungkin aman dan efektif untuk beberapa jenis ulkus yang terinfeksi, tetapi produk komersialnya masih terbatas dan tidak tersedia di banyak negara. Meskipun kejadian infeksi dengan resistensi antimikroba luas, atau bahkan lengkap, meningkat di beberapa negara, terapi antibiotik masih lebih dipilih mengingat bukti yang tersedia untuk bakteriofag masih sedikit. Terapi antimikroba dengan bakteriofag mungkin akan menjadi pilihan di masa depan.

Terapi luka tekanan negatif (NPWT) melibatkan penerapan *dressing* luka khusus yang dipasangkan pada mesin penghisap vakum yang menyedot cairan dari luka dan jaringan.¹⁹⁰ Beberapa bukti menunjukkan bahwa NPWT menciptakan kondisi yang lebih pro-angiogenik dan anti-inflamatorik pada luka.¹⁹¹ Instilasi NPWT (NPWTi) adalah sebuah sistem yang menggabungkan instilasi (menggunakan salah satu dari berbagai jenis cairan steril) dan aspirasi yang bertujuan untuk membersihkan, dan bila mungkin, mendisinfeksi luka.¹⁹² Meski banyak penelitian telah menunjukkan keamanan dan efektivitas NPWT/NPWTi untuk penyembuhan luka, kualitas yang ada sebagian besar relatif rendah dan hanya sedikit yang



meneliti efeknya pada komplikasi kaki diabetes,¹⁹³ dan tidak ada yang secara khusus membahas manfaatnya untuk menyembuhkan luka terinfeksi. NPWT tersedia secara luas, tetapi di sebagian besar negara harganya relatif mahal.

Beberapa jenis terapi tambahan lainnya terlihat menjanjikan tetapi berdasarkan data yang terbatas dan kurangnya ketersediaan, sulit untuk menawarkan rekomendasi tersebut pada saat ini. Salah satu contohnya adalah terapi fotodinamika (PDT), yang menggunakan kombinasi obat fotosensitisasi dan cahaya, yang terbukti secara *in vitro* dapat membunuh berbagai bakteri, jamur dan virus. Hampir semua fotosensitizer menunjukkan aktivitas fotodinamik melawan bakteri gram positif, tetapi aktivitas terhadap bakteri gram negatif masih terbatas pada fotosensitizer kationik tertentu. Beberapa penelitian kecil dengan kualitas rendah telah melaporkan bahwa PDT menurunkan jumlah bakteri, menyembuhkan infeksi dan mungkin membantu mengurangi kemungkinan amputasi ekstremitas bawah.¹⁹⁴⁻¹⁹⁷ Meski PDT tampaknya aman dan dapat ditoleransi dengan baik, produk komersial belum tersedia di sebagian besar negara dan tidak jelas apakah penggunaan PDT tanpa terapi antibiotik sistemik dapat dilakukan pada sebagian besar pasien.



KONTROVERSI PENGELOLAAN INFEKSI PADA LUKA KAKI DIABETES

Sampai saat ini masih terdapat ketidakpastian dari berbagai disiplin ilmu mengenai pengelolaan infeksi pada kaki diabetes. Beberapa hal kontroversi yang masih membutuhkan penelitian lebih lanjut antara lain:

1. Bagaimana secara klinis; memantau pengobatan, menentukan kapan infeksi telah teratasi?
2. Berapa lama pemberian antibiotik yang diperlukan pada kaki diabetes dengan osteomielitis?
3. Bagaimana penyesuaian pengobatan yang perlu dilakukan untuk mengelola infeksi kaki diabetes di negara sedang berkembang?
4. Bagaimana pemilihan pemeriksaan radiologis yang tepat untuk mendeteksi infeksi kaki diabetes?
5. Apakah pengambilan tulang dengan cara reseksi atau mengambil bagian yang marginal untuk pemeriksaan bakteriologi dan kultur resistensi antibiotik sudah representatif?
6. Kapan waktu yang tepat memilih jenis pengobatan, apakah dengan cara non-bedah (medical) atau pembedahan?
7. Apakah ada batasan yang tegas konsep bioburden bakteri pada luka kaki diabetes untuk menentukan pengobatan pada kaki diabetes selanjutnya? (Bioburden adalah suatu kondisi ditemukannya sejumlah bakteri dengan jumlah tertentu yang ditemukan pada luka yang sulit sembuh)
8. Bagaimana penilaian serta interpretasi hasil pemeriksaan genotip molekular (*gen-expert*) pada infeksi kaki diabetes?
9. Bagaimana pertimbangan memilih antimikrobal topikal atau lokal yang efektif sebagai terapi tunggal atau untuk infeksi ringan sebagai terapi adjuvan pada infeksi yang sedang dan berat?



10. Bagaimana menentukan bahwa lapisan biofilm pada permukaan luka merupakan manifestasi infeksi dan bagaimana cara mengobatinya? Apakah perlu pemberian antibiotik?

Catatan tambahan

Infeksi pada kaki diabetes dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas serta amputasi. Penelitian prospektif dalam 1 tahun pada pasien kaki diabetes dengan infeksi di Inggris menunjukkan angka penyembuhan sebesar 46%, angka kekambuhan sebesar 10%, angka amputasi ekstremitas bawah sebesar 17%, angka revaskularisasi ekstremitas bawah 6% dan angka mortalitas sebesar 15%.⁵ Pasien dengan luka ulkus diabetes > 2 bulan atau skor IDSA/IWGDF yang lebih tinggi memiliki prognosis yang buruk. Di Amerika Serikat dengan data lebih dari 150,000 pasien yang dirawat karena IKD, menunjukkan lebih dari sepertiga pasien menjalani amputasi ekstremitas bawah, dan 8% menjalani revaskularisasi ekstremitas bawah.⁶ Satu studi tentang penggunaan antibiotik pada kaki diabetes dengan infeksi menunjukkan pengelolaan interdisipliner dapat menunjukkan prognosis yang lebih baik. Penggunaan prinsip-prinsip diagnosis dan pengobatan pada pedoman ini dapat membantu klinisi memberikan perawatan yang lebih baik pada pasien berisiko. Dalam panduan ini juga disarankan untuk mengembangkan cara-cara pengawasan yang lebih baik seperti penjadwalan konsultasi yang terstruktur, menggunakan teknologi informasi, pertemuan grup diskusi interdisipliner untuk monitoring dan meningkatkan luaran pasien dengan infeksi kaki diabetes.



ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the following external experts for their review of our PICO's and guideline for clinical relevance: Snjezana Bursac (Bosnia-Herzegovina), Tapani Ebeling (Finland), Mohamed ElMakki Ahmed (Sudan), Paul Wraight (Australia), Nalini Campillo (Dominican Republic), Bulent Ertugrul (Turkey), Alexandra Jirkovska (Czech Republic), José Luis Lázaro-Martínez (Spain), Aziz Nather (Singapore), Nina Rojas (Chile), Carlo Tascini (Italy), Oleg Udovichenko (Russia), Zhangrong Xu (China), Warren Joseph (USA), Ilker Uckay (Switzerland), Albert Sotto (France), Michael Pinzur (USA), Richard Whitehouse (UK).

We thank Sarah Safranek, MLIS, of the University of Washington Health Sciences Library, and Laurence Crohem and Anne-Sophie Guilbert, of the Service Commun de la documentation BU Santé, for invaluable assistance with our literature searches for systematic reviews.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENTS

Production of the 2019 IWGDF Guidelines was supported by unrestricted grants from: Molnlycke Healthcare, Acelity, ConvaTec, Urgo Medical, Edixomed, Klaveness, Reapplix, Podartis, Aurealis, SoftOx, Woundcare Circle, and Essity. These sponsors did not have any communication related to the systematic reviews of the literature or related to the guidelines with working group members during the writing of the guidelines, and have not seen any guideline or guideline-related document before publication.

All individual conflict of interest statement of authors of this guideline can be found at: <https://iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies/>



REFERENCES

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 8th edition, <http://www.diabetesatlas.org/>. 2019.
2. Raspovic KM, Wukich DK. Self-reported quality of life and diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 2014;53:716-9.
3. Peters EJ, Childs MR, Wunderlich RP, Harkless LB, Armstrong DG, Lavery LA. Functional status of persons with diabetes-related lower-extremity amputations. *Diabetes care* 2001;24:1799-804.
4. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis* 2007;44:562-5.
5. Ndosi M, Wright-Hughes A, Brown S, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med* 2018;35:78-88.
6. Tan TW, Shih CD, Concha-Moore KC, et al. Disparities in outcomes of patients admitted with diabetic foot infections. *PLoS One* 2019;14:e0211481.
7. Zha ML, Cai JY, Chen HL. A Bibliometric Analysis of Global Research Production Pertaining to Diabetic Foot Ulcers in the Past Ten Years. *J Foot Ankle Surg* 2019;58:253-9.
8. Paisley AN, Kalavalapalli S, Subudhi CP, Chadwick PR, Chadwick PJ, Young B. Real time presence of a microbiologist in a multidisciplinary diabetes foot clinic. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96:e1-3.
9. Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32 Suppl 1:45-74.
10. Peters EJ, Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32 Suppl 1:145-53.
11. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:885-910.
12. Lipsky BA, Berendt AR, Embil J, de Lalla F. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:S56-S64.
13. Peters EJ, Lipsky BA. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot. *Med Clin North Am* 2013;97:911-46.
14. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1288-93.
15. Hao D, Hu C, Zhang T, Feng G, Chai J, Li T. Contribution of infection and peripheral artery disease to severity of diabetic foot ulcers in Chinese patients. *Int J Clin Pract* 2014;68:1161-4.



16. Peters EJ, Lavery LA, Armstrong DG. Diabetic lower extremity infection: Influence of physical, psychological, and social factors. *J Diabetes Complications* 2005;Mar-Apr 19:107-12.
17. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. *The EURODIALE Study. Diabetologia* 2008;51:747-55.
18. Chu Y, Wang C, Zhang J, et al. Can We Stop Antibiotic Therapy When Signs and Symptoms Have Resolved in Diabetic Foot Infection Patients? *Int J Low Extrem Wounds* 2015;14:277-83.
19. Acosta JB, del Barco DG, Vera DC, et al. The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds. *Int Wound J* 2008;5:530-9.
20. Berlanga-Acosta J. Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment. *Int Wound J* 2011;8:612-20.
21. Lavery LA, Peters EJ, Armstrong DG, Wendel CS, Murdoch DP, Lipsky BA. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:347-52.
22. McMahon MM, Bistrrian BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:1-9.
23. Perner A, Nielsen SE, Rask-Madsen J. High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. *Intensive Care Med* 2003;29:642-5.
24. Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:29-34.
25. Callahan D, Keeley J, Alipour H, et al. Predictors of Severity in Diabetic Foot Infections. *Ann Vasc Surg* 2016;33:103-8.
26. Uckay I, Jornayvaz FR, Lebowitz D, Gastaldi G, Gariani K, Lipsky BA. An Overview on Diabetic Foot Infections, including Issues Related to Associated Pain, Hyperglycemia and Limb Ischemia. *Curr Pharm Des* 2018;24:1243-54.
27. Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Pulido-Duque J, Maynar M. From the diabetic foot ulcer and beyond: how do foot infections spread in patients with diabetes? *Diabet Foot Ankle* 2012;3.
28. Bridges RM, Jr., Deitch EA. Diabetic foot infections. Pathophysiology and treatment. *Surg Clin North Am* 1994;74:537-55.
29. Maharaj D, Bahadursingh S, Shah D, Chang BB, Darling RC, 3rd. Sepsis and the scalpel: anatomic compartments and the diabetic foot. *Vasc Endovascular Surg* 2005;39:421-3.
30. Richard JL, Lavigne JP, Sotto A. Diabetes and foot infection: more than double trouble. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28 Suppl 1:46-53.
31. Sotto A, Richard JL, Jourdan N, Combescurre C, Bouziges N, Lavigne JP. Miniaturized oligonucleotide arrays: a new tool for discriminating colonization from infection due to *Staphylococcus aureus* in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2007;30:2051-6.



32. Lavery LA, Peters EJ, Williams JR, Murdoch DP, Hudson A, Lavery DC. Reevaluating the way we classify the diabetic foot: restructuring the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes care* 2008;31:154-6.
33. Wukich DK, Hobizal KB, Brooks MM. Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage. *Foot & ankle international* 2013;34:351-8.
34. Tobalem M, Uckay I. Images in clinical medicine. Evolution of a diabetic foot infection. *N Engl J Med* 2013;369:2252.
35. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetic foot – inpatient management of people with diabetic foot ulcers and infection. <http://guidancenice.org.uk/CG119> 2011.
36. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016;353:i2089.
37. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
38. Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, et al. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:781-8.
39. Senneville E, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, et al. Diagnosis of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diab Metab Res Rev* 2019 in press.
40. Peters EJ, Senneville E, Abbas ZG, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review (update). *Diab Metab Res Rev* 2019 in press.
41. Bus SA, Van Netten JJ, Apelqvist J, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, Schaper NC. Development and methodology of the 2019 IWGDF Guidelines. *Diab Metab Res Rev* 2019 in press.
42. Ozer Balin S, Sagmak Tartar A, Ugur K, et al. Pentraxin-3: A new parameter in predicting the severity of diabetic foot infection? *Int Wound J* 2019; ePub ahead of print.
43. Pickwell K, Siersma V, Kars M, et al. Predictors of lower-extremity amputation in patients with an infected diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 2015;38:852-7.
44. Seth A, Attri AK, Kataria H, Kochhar S, Seth SA, Gautam N. Clinical Profile and Outcome in Patients of Diabetic Foot Infection. *Int J Appl Basic Med Res* 2019;9:14-9.
45. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) - Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Report of a working party. London, RCP 2012.
46. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation* 2013;84:465-70.



47. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
48. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care* 2008;31:964-7.
49. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL, Sr. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg* 2015;61:939-44.
50. Monteiro-Soares M, Russel D, Boyko EJ, et al. IWGDF Guideline on Classification of Diabetic Foot ulcers. 2019; Publication pending.
51. Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990;150:790-7.
52. Commons RJ, Raby E, Athan E, et al. Managing diabetic foot infections: a survey of Australasian infectious diseases clinicians. *J Foot Ankle Res* 2018;11:13.
53. Barwell ND, Devers MC, Kennon B, et al. Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations. *Int J Clin Pract* 2017;71.
54. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:e132-73.
55. Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H, et al. Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections. *Tohoku J Exp Med* 2007;213:305-12.
56. Park JH, Suh DH, Kim HJ, Lee YI, Kwak IH, Choi GW. Role of procalcitonin in infected diabetic foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;128:51-7.
57. Al-Shammaree SAW, Abu ABA, Salman IN. Procalcitonin levels and other biochemical parameters in patients with or without diabetic foot complications. *J Res Med Sci* 2017;22:95.
58. Korkmaz P, Kocak H, Onbasi K, et al. The Role of Serum Procalcitonin, Interleukin-6, and Fibrinogen Levels in Differential Diagnosis of Diabetic Foot Ulcer Infection. *J Diabetes Res* 2018;2018:7104352.
59. Armstrong DG, Perales TA, Murff RT, Edelson GW, Welchon JG. Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc* 1996;86:224-7.
60. Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int* 1997;18:716-22.
61. Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. *Diabetologia* 2008;51:347-52.



62. Umopathy D, Dornadula S, Rajagopalan A, et al. Potential of circulatory procalcitonin as a biomarker reflecting inflammation among South Indian diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg* 2018;67:1283-91 e2.
63. van Netten JJ, Puijs M, van Baal JG, Liu C, van der Heijden F, Bus SA. Diagnostic values for skin temperature assessment to detect diabetes-related foot complications. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:714-21.
64. Hazenberg CE, van Netten JJ, van Baal SG, Bus SA. Assessment of signs of foot infection in diabetes patients using photographic foot imaging and infrared thermography. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:370-7.
65. Liu C, van Netten JJ, van Baal JG, Bus SA, van der Heijden F. Automatic detection of diabetic foot complications with infrared thermography by asymmetric analysis. *J Biomed Opt* 2015;20:26003.
66. Armstrong DG, Lipsky BA, Polis AB, Abramson MA. Does dermal thermometry predict clinical outcome in diabetic foot infection? Analysis of data from the SIDESTEP* trial. *Int Wound J* 2006;3:302-7.
67. Gardner SE, Frantz RA. Wound bioburden and infection-related complications in diabetic foot ulcers. *Biol Res Nurs* 2008;10:44-53.
68. Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA. Clinical signs of infection in diabetic foot ulcers with high microbial load. *Biol Res Nurs* 2009;11:119-28.
69. Kallstrom G. Are quantitative bacterial wound cultures useful? *J Clin Microbiol* 2014;52:2753-6.
70. Meyr AJ, Seo K, Khurana JS, Choksi R, Chakraborty B. Level of Agreement With a Multi-Test Approach to the Diagnosis of Diabetic Foot Osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 2018;57:1137-9.
71. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:1318-26.
72. Lázaro-Martínez JL, Tardáguila-García A, García-Klepzig JL. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed)* 2017;64:100-8.
73. Senneville E. Editorial Commentary: Probe-to-Bone Test for Detecting Diabetic Foot Osteomyelitis: Rapid, Safe, and Accurate-but for Which Patients? *Clin Infect Dis* 2016;63:949-50.
74. Alvaro-Afonso FJ, Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E, Garcia-Alvarez Y, Molines-Barroso RJ. Inter-observer reproducibility of diagnosis of diabetic foot osteomyelitis based on a combination of probe-to-bone test and simple radiography. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105:e3-5.
75. Lam K, van Asten SA, Nguyen T, La Fontaine J, Lavery LA. Diagnostic Accuracy of Probe to Bone to Detect Osteomyelitis in the Diabetic Foot: A Systematic Review. *Clin Infect Dis* 2016;63:944-8.



76. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *1995*;72:1-3.
77. van Asten SA, Jupiter DC, Mithani M, La Fontaine J, Davis KE, Lavery LA. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein to monitor treatment outcomes in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J* 2017;14:142-8.
78. Ramanujam CL, Han D, Zgonis T. Medical Imaging and Laboratory Analysis of Diagnostic Accuracy in 107 Consecutive Hospitalized Patients With Diabetic Foot Osteomyelitis and Partial Foot Amputations. *Foot Ankle Spec* 2018;11:433-43.
79. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008;47:519-27.
80. Cohen M, Cerniglia B, Gorbachova T, Horrow J. Added value of MRI to X-ray in guiding the extent of surgical resection in diabetic forefoot osteomyelitis: a review of pathologically proven, surgically treated cases. *Skeletal Radiol* 2019;48:405-11.
81. Baker JC, Demertzis JL, Rhodes NG, Wessell DE, Rubin DA. Diabetic musculoskeletal complications and their imaging mimics. *Radiographics* 2012;32:1959-74.
82. Chatha DS, Cunningham PM, Schweitzer ME. MR imaging of the diabetic foot: diagnostic challenges. *Radiol Clin North Am* 2005;43:747-59, ix.
83. Cildag MB, Ertugrul BM, Koseoglu OF, Cildag S, Armstrong DG. Angiographic assessment of atherosclerotic load at the lower extremity in patients with diabetic foot and Charcot neuro-arthropathy. *J Chin Med Assoc* 2018;81:565-70.
84. Cildag MB, Ertugrul MB, Koseoglu OF, Armstrong DG. A Factor Increasing Venous Contamination on Bolus Chase Three-dimensional Magnetic Resonance Imaging: Charcot Neuroarthropathy. *J Clin Imaging Sci* 2018;8:13.
85. Ertugrul BM, Lipsky BA, Savk O. Osteomyelitis or Charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem. *Diabet Foot Ankle* 2013;4.
86. Martin Noguerol T, Luna Alcalá A, Beltrán LS, Gómez Cabrera M, Broncano Cabrero J, Vilanova JC. Advanced MR Imaging Techniques for Differentiation of Neuropathic Arthropathy and Osteomyelitis in the Diabetic Foot. *Radiographics* 2017;37:1161-80.
87. Lauri C, Tamminga M, Glaudemans AWJM, et al. Detection of Osteomyelitis in the Diabetic Foot by Imaging Techniques: A Systematic Review and Meta-analysis Comparing MRI, White Blood Cell Scintigraphy, and FDG-PET. *Diabetes care* 2017;40:1111-20.
88. Rastogi A, Bhattacharya A, Prakash M, et al. Utility of PET/CT with fluorine-18-fluorodeoxyglucose-labeled autologous leukocytes for diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients with Charcot's neuroarthropathy. *Nucl Med Commun* 2016;37:1253-9.



89. Arnon-Sheleg E, Keidar Z. Diabetic Foot Infection: The Role of PET/CT Imaging. *Curr Pharm Des* 2018;24:1277-86.
90. Yousaf S, Dawe EJC, Saleh A, Gill IR, Wee A. The acute Charcot foot in diabetics: Diagnosis and management. *EFORT Open Rev* 2018;3:568-73.
91. Gariani K, Lebowitz D, von Dach E, Kressmann B, Lipsky BA, Uckay I. Remission in diabetic foot infections: Duration of antibiotic therapy and other possible associated factors. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:244-51.
92. Vouillarmet J, Morelec I, Thivolet C. Assessing diabetic foot osteomyelitis remission with white blood cell SPECT/CT imaging. *Diabet Med* 2014;31:1093-9.
93. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis* 2006;42:57-62.
94. Senneville E, Morant H, Descamps D, et al. Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot. *Clin Infect Dis* 2009;48:888-93.
95. Aslangul E, M'Bemba J, Caillat-Vigneron N, et al. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients without signs of soft tissue infection by coupling hybrid 67Ga SPECT/CT with bedside percutaneous bone puncture. *Diabetes Care* 2013;36:2203-10.
96. Letertre-Gibert P, Desbiez F, Vidal M, et al. Blood cultures after bone biopsy in diabetic foot osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;89:78-9.
97. Couturier A, Chabaud A, Desbiez F, et al. Comparison of microbiological results obtained from per-wound bone biopsies versus transcutaneous bone biopsies in diabetic foot osteomyelitis: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019.
98. Beroukhim G, Shah R, Bucknor MD. Factors Predicting Positive Culture in CT-Guided Bone Biopsy Performed for Suspected Osteomyelitis. *AJR Am J Roentgenol* 2019;212:620-4.
99. Wu JS, Gorbachova T, Morrison WB, Haims AH. Imaging-guided bone biopsy for osteomyelitis: are there factors associated with positive or negative cultures? *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1529-34.
100. Anagnostopoulos A, Bossard DA, Ledergerber B, et al. Perioperative Antibiotic Prophylaxis Has No Effect on Time to Positivity and Proportion of Positive Samples: a Cohort Study of 64 *Cutibacterium acnes* Bone and Joint Infections. *J Clin Microbiol* 2018;56.
101. Agarwal V, Wo S, Lagemann GM, Tsay J, Delfyett WT. Image-guided percutaneous disc sampling: impact of antecedent antibiotics on yield. *Clin Radiol* 2016;71:228-34.
102. Aragón-Sánchez FJ, Cabrera-Galván JJ, Quintana-Marrero Y, et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. *Diabetologia* 2008;51:1962-70.



103. Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, Chandra Parija S. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis. *Int J Surg* 2011;9:214-6.
104. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:S145-S61.
105. Meyr AJ, Singh S, Zhang X, et al. Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 2011;50:663-7.
106. Elmarsafi T, Kumar A, Cooper PS, et al. Concordance Between Bone Pathology and Bone Culture for the Diagnosis of Osteomyelitis in the Presence of Charcot Neuro-Osteoarthropathy. *J Foot Ankle Surg* 2018;57:919-23.
107. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, et al. Pathogens isolated from deep soft tissue and bone in patients with diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc* 2008;98:290-5.
108. Zuluaga AF, Galvis W, Jaimes F, Vesga O. Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study. *BMC Infect Dis* 2002;2:2-8.
109. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in III oxyquinoline. *JAMA* 1991;266:1246-51.
110. Yuh WT, Corson JD, Baraniewski HM, et al. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients: evaluation with plain film, ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:795-800.
111. Weinstein D, Wang A, Chambers R, Stewart CA, Motz HA. Evaluation of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections. *Foot Ankle* 1993;14:18-22.
112. Mettler MA. *Essentials of Radiology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005.
113. Vartanians VM, Karchmer AV, Giurini JM, Rosenthal DI. Is there a role for imaging in the management of patients with diabetic foot? *Skeletal Radiol* 2009;38:633-6.
114. Alvaro-Afonso FJ, Lazaro-Martinez JL, Garcia-Morales E, Garcia-Alvarez Y, Sanz-Corbalan I, Molines-Barroso RJ. Cortical disruption is the most reliable and accurate plain radiographic sign in the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *Diabet Med* 2019;36:258-9.
115. O'Meara S, Nelson EA, Golder S, et al. Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes. *Diabet Med* 2006;23:341-7.
116. Nelson EA, O'Meara S, Craig D, et al. A series of systematic reviews to inform a decision analysis for sampling and treating infected diabetic foot ulcers. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-221.
117. Huang Y, Cao Y, Zou M, et al. A Comparison of Tissue versus Swab Culturing of Infected Diabetic Foot Wounds. *Int J Endocrinol* 2016;2016:8198714.
118. Nelson A, Wright-Hughes A, Backhouse MR, et al. CODIFI (Concordance in Diabetic



- Foot Ulcer Infection): a cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England. *BMJ Open* 2018;8:e019437.
119. Abbas ZG, Lutale JK, Ilondo MM, Archibald LK. The utility of Gram stains and culture in the management of limb ulcers in persons with diabetes. *Int Wound J* 2012;9:677-82.
 120. Noor S, Raghav A, Parwez I, Ozair M, Ahmad J. Molecular and culture based assessment of bacterial pathogens in subjects with diabetic foot ulcer. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12:417-21.
 121. Percival SL, Malone M, Mayer D, Salisbury AM, Schultz G. Role of anaerobes in polymicrobial communities and biofilms complicating diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 2018;15:776-82.
 122. Malone M, Johani K, Jensen SO, et al. Next Generation DNA Sequencing of Tissues from Infected Diabetic Foot Ulcers. *EBioMedicine* 2017;21:142-9.
 123. Johani K, Fritz BG, Bjarnsholt T, et al. Understanding the microbiome of diabetic foot osteomyelitis: insights from molecular and microscopic approaches. *Clin Microbiol Infect* 2018;May 19:Epub ahead of print.
 124. Malone M, Gosbell IB, Dickson HG, Vickery K, Espedido BA, Jensen SO. Can molecular DNA-based techniques unravel the truth about diabetic foot infections? *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33.
 125. Selva Olid A, Sola I, Barajas-Nava LA, Gianneo OD, Bonfill Cosp X, Lipsky BA. Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009061.
 126. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fison M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD011038.
 127. Pexiganan Versus Placebo Control for the Treatment of Mild Infections of Diabetic Foot Ulcers (OneStep-2). *Clinicaltrials.gov* 2017;NCT01594762.
 128. Pexiganan Versus Placebo Control for the Treatment of Mild Infections of Diabetic Foot Ulcers (OneStep-1). *Clinicaltrials.gov* 2017;NCT01590758.
 129. Safety and Efficacy of an Antibiotic Sponge in Diabetic Patients With a Mild Infection of a Foot Ulcer. *Clinicaltrials.gov* 2012;NCT00593567.
 130. Uckay I, Kressmann B, Di Tommaso S, et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin-collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection. *SAGE Open Med* 2018;6:2050312118773950.
 131. Uckay I, Kressmann B, Malacarne S, et al. A randomized, controlled study to investigate the efficacy and safety of a topical gentamicin-collagen sponge in combination with systemic antibiotic therapy in diabetic patients with a moderate or severe foot ulcer infection. *BMC Infect Dis* 2018;18:361.



132. Lauf L, Ozsvar Z, Mitha I, et al. Phase 3 study comparing tigesiklin and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;78:469-80.
133. Arda B, Uysal S, Tasbakan M, et al. Use of Tigesiklin for Diabetic Foot Infections. *Wounds* 2017;29:297-305.
134. Ingram PR, Rawlins MD, Murray RJ, Roberts JA, Manning L. Tigesiklin use in the outpatient parenteral antibiotic therapy setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:1673-7.
135. Hurlow JJ, Humphreys GJ, Bowling FL, McBain AJ. Diabetic foot infection: A critical complication. *Int Wound J* 2018;15:814-21.
136. Johani K, Malone M, Jensen S, et al. Microscopy visualisation confirms multi-species biofilms are ubiquitous in diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 2017;14:1160-9.
137. Vatan A, Saltoglu N, Yemisen M, et al. Association between biofilm and multi/extensive drug resistance in diabetic foot infection. *Int J Clin Pract* 2018;72:e13060.
138. Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev* 2014;78:510-43.
139. Lipsky BA, Dryden M, Gottrup F, Nathwani D, Seaton RA, Stryja J. Antimicrobial stewardship in wound care: a Position Paper from the British Society for Antimicrobial Chemotherapy and European Wound Management Association. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:3026-35.
140. Uckay I, Berli M, Sendi P, Lipsky BA. Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:95-101.
141. Siami G, Christou N, Eiseman I, Tack KJ. Clinafloxacin versus piperacillin-tazobactam in treatment of patients with severe skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:525-31.
142. Vick-Fragoso R, Hernández-Oliva G, Cruz-Alcázar J, et al. Efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *Infection* 2009;37:407-17.
143. Charles PG, Uckay I, Kressmann B, Emonet S, Lipsky BA. The role of anaerobes in diabetic foot infections. *Anaerobe* 2015;34:8-13.
144. Abbas M, Uckay I, Lipsky BA. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:821-32.
145. Gardner SE, Haleem A, Jao YL, et al. Cultures of diabetic foot ulcers without clinical signs of infection do not predict outcomes. *Diabetes Care* 2014;37:2693-701.
146. Ulcay A, Karakas A, Mutluoglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H. Antibiotherapy with and without bone debridement in diabetic foot osteomyelitis: A retrospective cohort study. *Pak J Med Sci* 2014;30:28-31.



147. Senneville E, Lombart A, Beltrand E, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2008;31:637-42.
148. Game FL, Jeffcoate WJ. Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetologia* 2008;51:962-7.
149. Acharya S, Soliman M, Egun A, Rajbhandari SM. Conservative management of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;101:e18-20.
150. Lesens O, Desbiez F, Theis C, et al. Staphylococcus aureus-Related Diabetic Osteomyelitis: Medical or Surgical Management? A French and Spanish Retrospective Cohort. *Int J Low Extrem Wounds* 2015;14:284-90.
151. Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care* 2014;37:789-95.
152. Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes care* 2014;37:593-5.
153. Aragon-Sanchez J, Lipsky BA. Modern management of diabetic foot osteomyelitis. The when, how and why of conservative approaches. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018;16:35-50.
154. Berthol N, Robineau O, Boucher A, et al. Two-Step Sequential Approach for Concomitant Skin and Soft Tissue Infection and Osteomyelitis Complicating the Diabetic Foot. *Diabetes Care* 2017;40:e170-e1.
155. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2012;54:393-407.
156. VA Office of Research and Development. CSP #2001 - Investigation of Rifampin to Reduce Pedal Amputations for Osteomyelitis in Diabetics (VA Intrepid). *Clinicaltrials.gov* 2017;NCT03012529.
157. Li HK, Rombach I, Zambellas R, et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med* 2019;380:425-36.
158. Tone A, Nguyen S, Devemy F, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care* 2015;38:302-7.
159. Senneville E, Nguyen S. Current pharmacotherapy options for osteomyelitis: convergences, divergences and lessons to be drawn. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:723-34.
160. Kowalski TJ, Matsuda M, Sorenson MD, Gundrum JD, Agger WA. The effect of residual osteomyelitis at the resection margin in patients with surgically treated diabetic foot infection. *J Foot Ankle Surg* 2011;50:171-5.
161. Atway S, Nerone VS, Springer KD, Woodruff DM. Rate of residual osteomyelitis after partial foot amputation in diabetic patients: a standardized method for evaluating bone margins with intraoperative culture. *J Foot Ankle Surg* 2012;51:749-52.



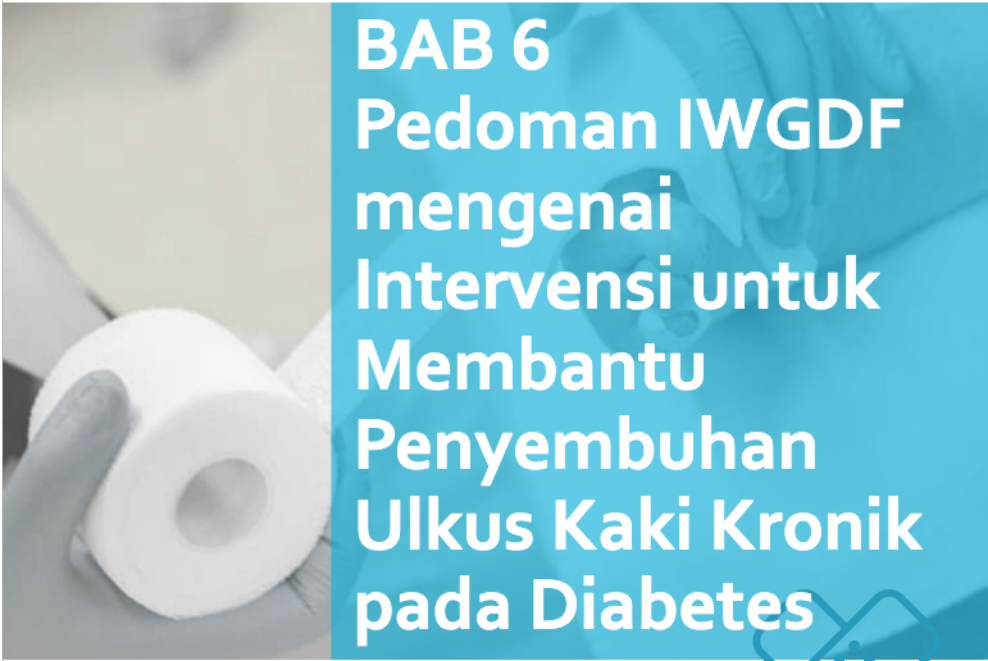
162. Hachmoller A. [Outcome of minor amputations at the diabetic foot in relation to bone histopathology: a clinical audit]. *Zentralbl Chir* 2007;132:491-6.
163. Mijuskovic B, Kuehl R, Widmer AF, et al. Culture of Bone Biopsy Specimens Overestimates Rate of Residual Osteomyelitis After Toe or Forefoot Amputation. *J Bone Joint Surg Am* 2018;100:1448-54.
164. Schmidt BM, McHugh JB, Patel RM, Wrobel JS. Prospective Analysis of Surgical Bone Margins After Partial Foot Amputation in Diabetic Patients Admitted With Moderate to Severe Foot Infections. *Foot Ankle Spec* 2018;1938640018770285.
165. Mathieu D. Role of hyperbaric oxygen therapy in the management of lower extremity wounds. *Int J Low Extrem Wounds* 2006;5:233-5.
166. Mader JT, Brown GL, Guckian JC, Wells CH, Reinartz JA. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J Infect Dis* 1980;142:915-22.
167. Park MK, Myers RA, Marzella L. Oxygen tensions and infections: modulation of microbial growth, activity of antimicrobial agents, and immunologic responses. *Clin Infect Dis* 1992;14:720-40.
168. Memar MY, Ghotaslou R, Samiei M, Adibkia K. Antimicrobial use of reactive oxygen therapy: current insights. *Infect Drug Resist* 2018;11:567-76.
169. Cimsit M, Uzun G, Yildiz S. Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective agent. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:1015-26.
170. Memar MY, Yekani M, Alizadeh N, Baghi HB. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomed Pharmacother* 2019;109:440-7.
171. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med* 2017;47:24-32.
172. Savvidou OD, Kaspiris A, Bolia IK, et al. Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy for the Management of Chronic Osteomyelitis: A Systematic Review of the Literature. *Orthopedics* 2018;41:193-9.
173. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992;38:112-4, 1.
174. Dissemmond J, Kroger K, Storck M, Risse A, Engels P. Topical oxygen wound therapies for chronic wounds: a review. *J Wound Care* 2015;24:53-4, 6-60, 2-3.
175. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32 Suppl 1:154-68.
176. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann NY Acad Sci* 2018;1411:153-65.



177. Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD006810. doi:CD006810.
178. Dissemmond J, Bottrich JG, Braunwarth H, Hilt J, Wilken P, Munter KC. Evidence for silver in wound care - meta-analysis of clinical studies from 2000-2015. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:524-35.
179. Tsang KK, Kwong EW, Woo KY, To TS, Chung JW, Wong TK. The Anti-Inflammatory and Antibacterial Action of Nanocrystalline Silver and Manuka Honey on the Molecular Alternation of Diabetic Foot Ulcer: A Comprehensive Literature Review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:218283.
180. Malone M, Johani K, Jensen SO, et al. Effect of cadexomer iodine on the microbial load and diversity of chronic non-healing diabetic foot ulcers complicated by biofilm in vivo. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2093-101.
181. Schwartz JA, Lantis JC, 2nd, Gendics C, Fuller AM, Payne W, Ochs D. A prospective, non comparative, multicenter study to investigate the effect of cadexomer iodine on bioburden load and other wound characteristics in diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 2013;10:193-9.
182. Kateel R, Adhikari P, Augustine AJ, Ullal S. Topical honey for the treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract* 2016;24:130-3.
183. Kateel R, Bhat G, Baliga S, Augustine AJ, Ullal S, Adhikari P. Antibacterial action of Tropical honey on various bacteria obtained from diabetic foot ulcer. *Complement Ther Clin Pract* 2018;30:29-32.
184. Jull AB, Cullum N, Dumville JC, Westby MJ, Deshpande S, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD005083.
185. Bergqvist K, Almhojd U, Herrmann I, Eliasson B. The role of chloramines in treatment of diabetic foot ulcers: an exploratory multicentre randomised controlled trial. *Clin Diabetes Endocrinol* 2016;2:6.
186. Cawich SO, Harnarayan P, Budhooram S, Bobb NJ, Islam S, Naraynsingh V. Wonder of Life (*kalanchoe pinnata*) leaves to treat diabetic foot infections in Trinidad & Tobago: a case control study. *Trop Doct* 2014;44:209-13.
187. Cawich SO, Harnarayan P, Islam S, et al. Topical "soft candle" applications for infected diabetic foot wounds: a cause for concern? *Int J Biomed Sci* 2014;10:111-7.
188. Morozova VV, Kozlova YN, Ganichev DA, Tikunova NV. Bacteriophage Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers. *Methods Mol Biol* 2018;1693:151-8.
189. Fish R, Kutter E, Wheat G, Blasdel B, Kutateladze M, Kuhl S. Compassionate Use of Bacteriophage Therapy for Foot Ulcer Treatment as an Effective Step for Moving Toward Clinical Trials. *Methods Mol Biol* 2018;1693:159-70.
190. Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD010318.



191. Borys S, Hohendorff J, Frankfurter C, Kiec-Wilk B, Malecki MT. Negative pressure wound therapy use in diabetic foot syndrome-from mechanisms of action to clinical practice. *Eur J Clin Invest* 2019:e13067.
192. Kim PJ, Attinger CE, Crist BD, et al. Negative Pressure Wound Therapy With Instillation: Review of Evidence and Recommendations. *Wounds* 2015;27:S2-S19.
193. Dale AP, Saeed K. Novel negative pressure wound therapy with instillation and the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:151-7.
194. Morley S, Griffiths J, Philips G, et al. Phase IIa randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy. *Br J Dermatol* 2013;168:617-24.
195. Tardivo JP, Adami F, Correa JA, Pinhal MA, Baptista MS. A clinical trial testing the efficacy of PDT in preventing amputation in diabetic patients. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014;11:342-50.
196. Tardivo JP, Serrano R, Zimmermann LM, et al. Is surgical debridement necessary in the diabetic foot treated with photodynamic therapy? *Diabet Foot Ankle* 2017;8:1373552.
197. Mannucci E, Genovese S, Monami M, et al. Photodynamic topical antimicrobial therapy for infected foot ulcers in patients with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study--the D.A.N.T.E (Diabetic ulcer Antimicrobial New Topical treatment Evaluation) study. *Acta Diabetol* 2014;51:435-40.



BAB 6 **Pedoman IWGDF** **mengenai** **Intervensi untuk** **Membantu** **Penyembuhan** **Ulkus Kaki Kronik** **pada Diabetes**



Bagian dari Pedoman IWGDF 2019
mengenai Pencegahan dan Tatalaksana
Kaki Diabetes

Penulis

Gerry Rayman,¹ Prashant Vas,² Ketan Dhatariya,³ Vicki Driver,⁴ Agnes Hartemann,⁵ Magnus Londahl,⁶ Alberto Piaggese,⁷ Jan Apelqvist,⁸ Chris Attinger,⁹ Fran Game¹⁰; on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF).

Institusi

¹Diabetes Centre and Research Unit, East Suffolk and North East Essex Foundation Trust, UK

²Diabetes Foot Clinic, King's College Hospital, London, UK

³Department of Diabetes, Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust, and University of East Anglia, Norwich, UK

⁴Brown University School of Medicine, Providence, Rhode Island, USA

⁵Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP, Paris 6 University, ICAN, France

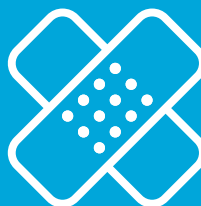
⁶Department of Endocrinology, Skane University Hospital, Lund, and Department of Clinical Sciences, Lund, Lund University, Sweden

⁷Diabetic Foot Section, Department of Medicine, University of Pisa, Italy

⁸Department of Endocrinology, University Hospital of Malmö, Sweden

⁹Department of Plastic Surgery, Medstar Georgetown University, Hospital, Washington D.C., USA

¹⁰Department of Diabetes and Endocrinology, University Hospitals of Derby and Burton NHS Foundation Trust, Derby, UK



Kata Kunci

Kaki diabetes; ulkus kaki; pedomam; penyembuhan luka; penutup luka



ABSTRAK

The International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) sudah memublikasikan pedoman berbasis bukti mengenai pencegahan dan penatalaksanaan kaki diabetes sejak tahun 1999. Sejak terbitnya pedoman terakhir pada tahun 2015, sudah terdapat banyak studi dan uji terkontrol baru yang terbit di bidang ini, disertai dengan sejumlah perkembangan yang penting.

Rekomendasi yang sudah diperbaharui ini kami tulis berdasarkan tinjauan pustaka sistematis yang berfokus pada: populasi (*population/P*), intervensi (*intervention/I*), variabel pembanding (*comparator/C*), dan luaran (*outcome/O*). Kerangka ini merupakan hasil pengembangan oleh komite penyembuhan luka dengan penggunaan pedoman SIGN/sistem tinjauan Cochrane dan sistem penilaian (terdiri dari 21 poin) yang dikembangkan oleh IWGDF/EWMA, yang juga diintegrasikan dengan saran dari para ahli di bidang ini, sehingga menghasilkan 13 butir rekomendasi.

Ada beberapa rekomendasi yang tetap tidak kami ubah, yaitu bahwa tindakan debridemen surgikal dan pemilihan penutup luka (*dressing*) yang harus berdasarkan pada kebutuhan untuk mengendalikan eksudat, kenyamanan pasien, dan biaya yang tersedia. Selain itu, terapi luka dengan menggunakan tekanan negatif (*Negative Pressure Wound Therapy*) juga tetap harus dipertimbangkan pada luka paska operasi dan terapi oksigen hiperbarik juga harus tetap digunakan secara bijaksana pada ulkus iskemik tertentu yang sulit sembuh.

Kami terus merekomendasikan penggunaan faktor pertumbuhan, gel trombosit autologus, produk kulit rekayasa hayati, terapi ozon, karbon dioksida dan oksida nitrat topikal atau intervensi lain yang memang dilaporkan mampu meningkatkan penyembuhan ulkus melalui perubahan



kondisi fisik luka. Kami juga merekomendasikan pemberian terapi medis sistemik lain dan pemberian nutrisi tambahan.

Rekomendasi baru penutup luka yang kami cantumkan, meski masih membutuhkan uji klinis lebih lanjut, meliputi: (1) penggunaan penutup luka dengan sukrosa-oktasulfat pada ulkus neuroiskemik yang tidak membaik dengan terapi standar, dan (2) penggunaan *patch* yang mengandung kombinasi leukosit, trombosit, dan fibrin autologus pada ulkus yang sulit disembuhkan dengan terapi standar. Rekomendasi baru lainnya adalah mengenai penggunaan produk topikal yang dibuat dari plasenta sebagai tambahan terapi standar.



DAFTAR REKOMENDASI

1. Pembersihan *slough*, jaringan nekrotik, dan kalus yang ada di sekitar ulkus kaki diabetes dengan metode debridemen tajam, menggunakan pisau atau gunting, lebih dianjurkan daripada metode lain, dengan mempertimbangkan kontraindikasi relatif seperti nyeri atau iskemia berat. (Kekuatan rekomendasi GRADE: Kuat; Kualitas bukti: Rendah)
2. Penutup luka harus dipilih berdasarkan prinsip untuk kontrol eksudat, kenyamanan pasien, dan biaya. (Kuat; Rendah)
3. Penggunaan penutup luka/aplikasi obat yang memiliki lapisan anti-mikrobial tidak dapat digunakan semata-mata untuk mempercepat penyembuhan luka. (Kuat; Rendah)
4. Pertimbangkan penggunaan penutup luka yang mengandung sukrosa-oktasulfat, sebagai terapi tambahan di samping pemberian perawatan kaki standar terbaik, pada ulkus kaki diabetes neuro-iskemik yang tidak terinfeksi namun sulit disembuhkan. (Lemah; Sedang)
5. Pertimbangkan penggunaan terapi oksigen hiperbarik sistemik sebagai pengobatan tambahan pada ulkus kaki diabetes iskemik yang tidak sembuh dengan perawatan standar terbaik. (Lemah; Sedang)
6. Kami menyarankan untuk tidak menggunakan terapi oksigen topikal sebagai intervensi primer atau tambahan pada ulkus kaki diabetes yang sulit sembuh. (Lemah; Rendah)
7. Pertimbangkan terapi luka dengan tekanan negatif untuk mengurangi ukuran luka, di samping pemberian perawatan kaki standar terbaik, pada pasien diabetes dan luka pasca operasi pada kaki. (Lemah; Rendah)
8. Kami menyarankan untuk tidak memilih terapi luka bertekanan negatif sebagai prioritas, melebihi perawatan kaki standar terbaik, pada ulkus kaki diabetes non-bedah. (Lemah; Rendah)



9. Pertimbangkan penggunaan produk turunan plasenta sebagai pengobatan tambahan, di samping perawatan kaki standar terbaik, bila perawatan kaki standar gagal memperkecil ukuran luka. (Lemah; Rendah)
10. Kami menyarankan untuk tidak menggunakan faktor pertumbuhan, gel trombosit autologus, produk kulit rekayasa hayati, terapi ozon, karbon dioksida dan oksida nitrat topikal sebagai terapi yang lebih dipilih daripada perawatan kaki standar terbaik. (Lemah; Rendah)
11. Pertimbangkan penggunaan produk kombinasi leukosit, trombosit dan fibrin autologus sebagai pengobatan tambahan, di samping perawatan kaki standar terbaik, pada ulkus kaki diabetes non-infeksi yang sulit disembuhkan. (Lemah, Sedang)
12. Hindari penggunaan zat yang dilaporkan memiliki efek penyembuhan luka melalui perubahan kondisi fisik, seperti penggunaan listrik, magnet, *ultrasound* dan gelombang kejut, sebagai terapi yang lebih dipilih daripada perawatan kaki standar terbaik. (Kuat; Rendah)
13. Jangan gunakan intervensi yang ditujukan untuk memperbaiki status gizi (termasuk suplementasi protein, vitamin dan mineral, dan obat-obatan yang dapat merangsang angiogenesis) pada pasien dengan ulkus kaki diabetes dengan tujuan untuk meningkatkan penyembuhan, sebagai terapi yang lebih dipilih daripada perawatan kaki standar terbaik. (Kuat; Rendah)



PENDAHULUAN

Manajemen ulkus kaki diabetes (UKD) masih merupakan sebuah tantangan dan sering dikaitkan dengan luaran yang tidak diharapkan, seperti waktu penyembuhan yang lama, kegagalan penyembuhan, infeksi, sepsis, amputasi, risiko tinggi terhadap kekambuhan setelah sembuh, dan kematian. Ada sejumlah elemen biologis yang mempengaruhi penyembuhan ulkus, seperti inflamasi persisten, hilangnya sensasi protektif yang dapat diperburuk oleh perubahan faktor biomekanik, penyakit arteri perifer, dan infeksi. Meningkatnya biaya perawatan UKD di banyak fasilitas kesehatan menunjukkan pentingnya memastikan pilihan intervensi yang dipilih untuk meningkatkan penyembuhan ulkus kaki kronik diabetes memang benar didukung oleh bukti yang kuat dengan kualitas baik mengenai efektivitas terapi dan biayanya. Tinjauan pustaka sistematis sebelumnya, termasuk 4 studi yang dilakukan untuk *International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)* dalam 14 tahun terakhir, telah berulang kali menyoroti desain penelitian yang lemah sebagai faktor kunci yang menghambat penilaian kritis terhadap sebagian besar terapi penyembuhan UKD, dan telah merekomendasikan kebutuhan yang mendesak terhadap studi dengan kualitas yang lebih tinggi. Dengan adanya publikasi ini dan publikasi dari Jeffcoate dkk¹ pada tahun 2016, yang menguraikan poin-poin yang diharapkan ada dalam desain dan pelaporan studi klinis UKD serta sejumlah studi lain dengan desain penelitian yang lebih baik telah juga dilaporkan; sehingga terbitlah panduan terbaru ini tentang intervensi untuk peningkatan penyembuhan UKD.

METODE

Dalam pedoman ini kami telah mengikuti metodologi GRADE, yang disusun berdasarkan pertanyaan klinis dalam format *Patient-Intervention-*



Comparison-Outcome (PICO), tinjauan sistematis, dan penilaian bukti yang tersedia, diikuti dengan pengembangan rekomendasi dan alasannya.^{2,3}

Pertama, sebuah kelompok kerja multidisiplin yang terdiri dari para pakar independen (penulis pedoman ini) dibentuk oleh Dewan Editorial IWGDF. Anggota kelompok kerja menyusun pertanyaan klinis, yang direvisi setelah berkonsultasi dengan pakar eksternal dari sejumlah wilayah geografis dan Dewan Editorial IWGDF. Tujuannya adalah untuk memastikan relevansi pertanyaan untuk dokter dan tenaga profesional kesehatan lainnya dalam memberikan informasi yang berguna tentang intervensi untuk meningkatkan penyembuhan UKD kronis. Kami juga merumuskan apa yang kami anggap sebagai hasil yang sangat penting yang relevan untuk perawatan sehari-hari, menggunakan serangkaian hasil yang dilaporkan oleh Jeffcoate dkk.¹ sebagai panduan referensi.

Kedua, kami secara sistematis meninjau literatur untuk menjawab pertanyaan klinis yang telah disepakati. Untuk setiap hasil yang dapat ditinjau, kami menilai kualitas bukti berdasarkan risiko bias, besaran efek, adanya ketidakkonsistenan, dan bukti publikasi yang bias (jika sesuai). Kami kemudian mengklasifikasikan kualitas bukti sebagai 'tinggi', 'sedang' atau 'rendah'. Tinjauan sistematis yang mendukung pedoman ini juga diterbitkan secara terpisah.⁴

Ketiga, kami merumuskan rekomendasi untuk menjawab setiap pertanyaan klinis. Kami berharap dapat membuat pedoman yang lebih jelas, spesifik dan tidak ambigu, untuk digunakan pada populasi pasien yang mana, dan pada situasi seperti apa. Dengan menggunakan sistem GRADE, kami memberikan alasan pada setiap rekomendasi berdasarkan bukti dari tinjauan sistematis kami,⁴ atau pendapat para ahli bila bukti tidak tersedia, dan pertimbangan yang cermat dari manfaat dan risiko, preferensi pasien, dan biaya (pemanfaatan sumber daya) yang terkait



dengan metode intervensi atau diagnostik.^{2,3} Berdasarkan faktor-faktor ini, kami menilai kekuatan setiap rekomendasi sebagai 'kuat' atau 'lemah', dan memutuskan untuk mendukung atau menentang metode intervensi atau diagnostik tertentu. Semua rekomendasi kami (berserta alasannya) sudah ditinjau oleh pakar internasional yang sama yang meninjau pertanyaan klinis, serta oleh anggota Dewan Editorial IWGDF.

Bagi para pembaca yang ingin membaca deskripsi lebih rinci tentang metode pengembangan dan penulisan pedoman ini, dapat merujuk ke dokumen 'Pengembangan dan Metodologi Pedoman IWGDF'.⁵

PICO: Pada individu dengan ulkus kaki diabetes aktif, metode debridemen apa yang harus digunakan untuk mempercepat penyembuhan?

Rekomendasi I: Pembersihan *slough*, jaringan nekrotik, dan kalus yang ada di sekitar ulkus kaki diabetes dengan metode debridemen tajam lebih dianjurkan daripada metode lain, dengan mempertimbangkan kontraindikasi relatif seperti nyeri atau iskemia berat. (Kekuatan rekomendasi GRADE: Kuat; Kualitas bukti: Rendah)

Alasan: Debridemen merupakan tindakan untuk membuang debris, *slough*, dan jaringan nekrotik dari permukaan luka, dengan tujuan untuk menyisakan jaringan yang bersih dan masih viabel untuk mendukung penyembuhan. Beberapa teknik yang dapat dilakukan untuk debridemen meliputi metode fisik (seperti pembedahan, hidro-debridemen, atau debridemen dengan gas), metode biologis (mengggunakan larva), autolitik (mengggunakan hidrogel), atau biokimiawi (mengggunakan enzim). Meski banyak konsensus sepakat dengan tegas mendukung tindakan debridemen untuk membersihkan permukaan luka, bukti berkualitas tinggi yang



menyunggulkan debridemen secara umum dan metode debridemen mana yang terbaik masih terbatas.

Kami menemukan 6 RCT dan 5 studi kohort terkontrol seperti yang dijelaskan dalam tinjauan sistematis kami. Akan tetapi, semua studi ini dinilai memiliki risiko bias sedang hingga tinggi. Tiga studi tentang debridemen autolitik berbasis hidrogel menyarankan teknik ini mungkin memiliki efek menguntungkan untuk penyembuhan ulkus, dibandingkan dengan kasa yang dibasahi cairan salin, tetapi risiko bias studi ini yang tinggi hanya didukung oleh 2 tinjauan Cochrane sebelumnya.^{6,7} Dua penelitian yang membandingkan salep kolagenase *Clostridium* dengan perawatan kaki standar terbaik atau bentuk debridemen lain menunjukkan manfaat (perlu tambahan referensi), namun terdapat 3 penelitian lain yang tidak menunjukkan adanya manfaat.^{8,9} Semua studi ini juga memiliki keterbatasan metodologi yang signifikan dan risiko bias yang tinggi.

Kami menemukan 1 studi tentang debridemen tajam yang menunjukkan manfaat berdasarkan analisis subkelompok *post hoc* pada studi RCT intervensi lain.¹⁰ Satu RCT mengenai debridemen hidro-surgikal juga kami temukan, namun kualitas metodologinya buruk dan tidak menunjukkan manfaat dalam hal penyembuhan luka dibanding dengan debridemen tajam standar.¹¹

Penggunaan terapi larva untuk meningkatkan penyembuhan luka tidak didukung dengan bukti penelitian yang kuat, karena hanya terdapat 5 penelitian yang teridentifikasi dan masing-masing memiliki risiko bias yang tinggi.¹²⁻¹⁶

Secara keseluruhan, data dengan kualitas rendah menunjukkan bahwa beberapa teknik debridemen bermanfaat dan efektif, tetapi data dengan kualitas baik masih belum cukup untuk mendukung satu bentuk debridemen tertentu lebih unggul dibanding yang lain. Pendapat



ahli saat ini merekomendasikan bahwa debridemen tajam harus lebih diutamakan daripada teknik lain, karena merupakan metode yang paling murah dan tersedia di semua wilayah geografis. Akan tetapi, keputusan ini harus mempertimbangkan adanya kontraindikasi relatif, seperti derajat keparahan iskemia dan nyeri. Debridemen juga harus dilakukan oleh tenaga yang ahli untuk menghindari potensi kerusakan jaringan sehat. Selain itu, ada kesepakatan umum bahwa debridemen pembedahan yang bersifat *urgent*, yang dilakukan di ruang operasi, diindikasikan pada luka dengan infeksi gas gangren, abses, atau fasciitis nekrotikans.

PICO: Pada individu dengan UKD aktif, penutup luka/aplikasi obat apa yang terbaik untuk dipilih dengan tujuan meningkatkan penyembuhan luka, di samping perawatan kaki standar terbaik?

Rekomendasi 2: Penutup luka harus dipilih berdasarkan prinsip kontrol eksudat, kenyamanan pasien, dan biaya. (Kuat; Rendah)

Rekomendasi 3: Penggunaan penutup luka/aplikasi obat yang memiliki lapisan anti-mikrobal tidak dapat digunakan semata-mata untuk mempercepat penyembuhan luka. (Kuat; Rendah)

Rekomendasi 4: Pertimbangkan penggunaan penutup luka yang mengandung sukrosa-oktasulfat, sebagai terapi tambahan di samping pemberian perawatan kaki standar terbaik, pada ulkus kaki diabetes neuro-iskemik yang tidak terinfeksi yang sulit disembuhkan. (Lemah; Sedang)



Alasan: Penutup luka umumnya digunakan dalam perawatan UKD, dengan tujuan untuk memberikan kenyamanan, perlindungan luka, dan kontrol eksudat. Hal ini termasuk penutup luka konvensional (yaitu penutup luka *low adherence* seperti kasa parafin atau penutup luka absorben sederhana) dan penutup luka modern (seperti alginat, hidrogel, film, hidrokoloid, busa). Beberapa penutup luka memiliki sifat antimikrobal (seperti madu, yodium, perak, polihexametilen) dan beberapa juga mengandung zat yang dirancang untuk mengubah kondisi biologis luka kronik, misalnya mempengaruhi aktivitas enzim protease pada permukaan luka.

PENUTUP LUKA KONVENSIONAL DAN MODERN

Tidak terdapat cukup studi yang dapat mendukung 1 bentuk penutup luka lebih superior dibanding jenis penutup luka lain, karena studi yang tersedia merupakan studi kecil, durasi *follow-up* singkat, dan memiliki risiko bias yang tinggi.

PENUTUP LUKA/APLIKASI OBAT DENGAN LAPISAN ANTI-MIKROBIAL

Penggunaan penutup luka dan/atau aplikasi obat yang mengandung agen antimikrobal, seperti perak, yodium, atau pemberian antibiotik langsung ke permukaan luka masih sering dilakukan. Akan tetapi, sebuah studi tunggal yang melaporkan penggunaan *antibiotic impregnated beads* setelah amputasi transmetatarsal ternyata tidak memberikan dampak pada penyembuhan luka.¹⁰

Sebuah studi RCT multisenter yang besar dengan risiko bias rendah membandingkan antara penggunaan penutup luka *non-adherent*, penutup luka yang mengandung yodium, dan penutup luka hidrofiber karboksimetilselulosa; menunjukkan tidak adanya perbedaan diantara



ketiga produk tersebut dalam hal penyembuhan luka atau kejadian infeksi baru.¹⁷ Sebuah RCT lain di tahun 2018 dengan kekuatan rendah meneliti penggunaan kalium permanganat juga tidak menemukan kelebihan apa pun.¹⁸ Temuan ini mengingatkan kembali sebuah tinjauan pustaka Cochrane tahun 2017 yang menyimpulkan bahwa bukti efektivitas dan keamanan pengobatan antimikroba topikal untuk UKD masih terbatas karena studi yang ada relatif sedikit, berskala kecil, dan memiliki desain yang kurang baik.¹⁹

PENUTUP LUKA/APLIKASI MADU

Aplikasi topikal produk madu telah digunakan selama bertahun-tahun dengan tujuan meningkatkan penyembuhan. Madu dianggap memiliki sifat anti-inflamasi dan antimikroba, meskipun hal ini masih memerlukan tinjauan lebih lanjut.²⁰ Beberapa bukti uji coba terkontrol dengan kualitas baik mendukung penggunaannya, baik untuk penyembuhan atau pencegahan infeksi sekunder. Terdapat 5 penelitian terkontrol (empat studi berskala kecil dan satu studi berskala besar) lain tentang penggunaan madu topikal.²¹⁻²⁵ Studi berskala lebih besar melaporkan perbaikan dalam penyembuhan ulkus dibanding penggunaan kasa saline; akan tetapi, studi ini tidak dilakukan secara *blinded* dan hasilnya dianalisis per protokol.²⁵ Sebuah tinjauan pustaka Cochrane tentang penggunaan penutup luka dengan bahan madu untuk penyembuhan semua jenis luka tahun 2015, menyimpulkan efek madu terhadap pembandingnya masih tidak jelas dan disarankan bahwa pelayanan kesehatan mungkin dapat mempertimbangkan untuk tidak menggunakan penutup luka yang mengandung madu secara rutin sampai tersedia cukup bukti.²⁶ Saat ini belum terdapat studi baru yang dapat mengubah kesimpulan ini.



PENUTUP LUKA/APLIKASI OBAT YANG MEMPENGARUHI KONDISI BIOLOGIS LUKA KRONIK

Hasil studi awal, tentang penutup luka karboksimetilselulosa untuk memperbaiki kedalaman ulkus,²⁷ bukan berasal dari RCT *blinded* berskala besar.¹⁷ Dua RCT baru-baru ini dengan Pirferidone topikal (dengan potensi sifat anti-inflamasi/anti-fibrotik) memiliki keterbatasan metodologis; keduanya bukan merupakan studi *blinded* dengan hasil analisis yang dilakukan per protocol dan tingkat *dropout* yang tinggi pada salah satu studi, dan tingkat penyembuhan yang sangat rendah pada kelompok kontrol di studi lainnya.^{28,29} Empat RCT yang menggunakan produk untuk mempercepat penyembuhan; Kitosan dan Isosorbid dinitrat,³⁰ asam hialuronat,³¹ matriks *Flowable* aseluler,³² dan fraksi proteolitik dari lateks PIG10³³ hanya menunjukkan manfaat kecil. Hal ini disebabkan karena sedikitnya jumlah subjek yang direkrut, *non-blinding*, analisisnya per protokol, dan/atau tingkat *dropout* yang tinggi. Satu RCT menggunakan protein *gap-junctional* (ACT1, gel berbasis *connexin43*) pada pasien dengan ulkus neuropatik yang tidak terinfeksi menunjukkan pengurangan area ulkus yang lebih besar secara signifikan dari awal hingga 12 minggu, namun dengan tingkat *dropout* yang tinggi dan ketidaksesuaian dengan protokol.³⁴

Satu RCT multisenter *double blind* besar terbaru dengan risiko bias yang rendah³⁵ menyelidiki efektivitas penutup luka yang mengandung sukrosa-oktasulfat pada ulkus yang tidak terinfeksi pada pasien dengan ABI <0,9 atau TBI <0,7 tetapi tekanan jari kaki >50 mmHg. Pasien dieksklusi jika mereka mengalami pengurangan area luka lebih dari 30% selama periode 2 minggu perawatan kaki standar yang baik, termasuk penggunaan *offloading* yang telah disesuaikan. Ada manfaat relatif yang signifikan dengan *adjusted OR* 2,60 (95% CI 1,43 - 4,73) terhadap kesembuhan luka dengan penggunaan



penutup luka mengandung sukrosa-oktasulfat pada minggu ke-20, dan waktu penyembuhan yang lebih cepat dari perkiraan dibandingkan dengan penutup luka plasebo. Mempertimbangkan data ini, kami menyimpulkan bahwa pada UKD neuropatik dan tidak terinfeksi dengan iskemia derajat sedang, perawatan kaki standar terbaik termasuk penggunaan *offloading* tidak menunjukkan adanya perubahan area ulkus kaki diabetes. Ada cukup bukti untuk mempertimbangkan penggunaan penutup luka yang mengandung sukrosa-oktasulfat. Namun, waktu memulai penggunaannya dan efektivitas biayanya masih harus ditelaah lebih lanjut. Selain itu, juga harus diakui bahwa baru studi ini saja yang melakukan penelitian. Kualitas studi ini sedang dan kekuatan rekomendasinya lemah, sehingga perlu adanya studi lebih lanjut untuk dapat mengubah rekomendasi ini.

PICO: Pada individu dengan ulkus kaki diabetes aktif, apakah oksigen hiperbarik sistemik atau terapi oksigen topikal dapat membantu mempercepat penyembuhan dibandingkan dengan perawatan kaki standar?

Rekomendasi 5: Pertimbangkan penggunaan terapi oksigen hiperbarik sistemik sebagai pengobatan tambahan pada ulkus kaki diabetes iskemik yang tidak sembuh dengan perawatam standar terbaik. (Lemah; Sedang).

Rekomendasi 6: Kami menyarankan untuk tidak menggunakan terapi oksigen topikal sebagai intervensi primer atau tambahan pada ulkus kaki diabetes yang sulit sembuh. (Lemah; Rendah)



Alasan:

Terapi oksigen hiperbarik sistemik

Penggunaan terapi oksigen hiperbarik (HBOT) sistemik didasarkan pada prinsip bahwa mengatasi hipoksia luka dapat mempercepat proses penyembuhan dan meningkatkan epitelisasi.^{36,37}

Dari dua RCT awal^{38,39} dengan risiko bias yang rendah, studi dengan skala yang lebih besar menunjukkan perbaikan yang meningkat secara signifikan pada kelompok intervensi, dimana ulkus dapat sembuh dalam 12 bulan.³⁹ Sebagai catatan, kelompok intervensi termasuk pasien yang tidak terbukti memiliki PAP atau mereka yang dianggap tidak cocok untuk rekonstruksi vascular, tidak seperti RCT sebelumnya,³⁸ dimana hanya pasien dengan *critical limb ischemia* yang tidak dapat direkonstruksi yang disertakan. Namun selanjutnya, sebuah studi kohort retrospektif berskala besar melibatkan pasien yang dirawat di 83 pusat kesehatan di Amerika Serikat menyimpulkan bahwa HBOT tampaknya tidak bermanfaat untuk mencegah amputasi dan tidak meningkatkan probabilitas kesembuhan ulkus.⁴⁰

Studi yang lebih baru termasuk 2 RCT *blinded* lanjutan dengan skala lebih besar^{41,42} menunjukkan tidak adanya manfaat tambahan terhadap perawatan kaki standar. Kedua studi memiliki keterbatasan dalam metodologi yang meliputi rendahnya kekuatan penelitian, penilaian luaran yang subjektif, sehingga berisiko tinggi terhadap bias.^{41,42}

Heterogenitas dalam penelitian ini terdapat pada kriteria inklusi dan ulkus, tidak jelasnya subjek yang mampu meningkatkan TcPO₂ di atas ambang batas sehingga memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk mendapatkan manfaat. Individu dengan derajat insufisiensi arteri tertentu tidak akan menunjukkan efek diharapkan.⁴³ Salah satu hasil penelitian terbaru⁴² menunjukkan banyaknya subjek yang tidak menyelesaikan regimen HBOT sepenuhnya, akibat kesehatan yang buruk.



Di beberapa negara, akses terhadap HBOT masih terbatas atau bahkan tidak ada; sehingga hal ini bukan merupakan pilihan pengobatan. Di negara lain, HBOT akan menjadi perawatan mahal dan berpotensi menyebabkan efek samping. Penelitian *blinded* dan acak lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas biaya HBO sistemik, serta untuk mengidentifikasi populasi yang cocok untuk mendapat manfaat.

Terapi oksigen topikal

Terapi oksigen topikal didefinisikan sebagai terapi pemberian oksigen murni secara terus-menerus pada permukaan luka. Terdapat 4 studi terkontrol acak terapi oksigen topikal. Hasil dari dua studi *non-randomised* yang menunjukkan manfaat harus ditinjau dengan hati-hati karena memiliki kelemahan metodologi.^{44,45} Dua *blinded* RCT berskala lebih besar telah diterbitkan setelahnya dan keduanya berisiko rendah terhadap bias.^{46,47} Dua studi pertama menunjukkan bahwa difusi oksigen yang terus-menerus meningkatkan proporsi kesembuhan UKD dalam 12 minggu dan waktu penutupan luka yang lebih cepat secara signifikan dibandingkan dengan perawatan standar.⁴⁶ Namun, hasil ini tidak dikonfirmasi pada RCT *blinded* lainnya yang berskala sama besar.⁴⁷ Meninjau hasil yang bertentangan ini, kami tidak dapat merekomendasikan terapi ini sampai RCT *blinded* independen lebih lanjut dilakukan, dengan mempertimbangkan biaya, hasil yang tidak diharapkan, dan sudut pandang dari pasien.

PICO: Pada individu dengan ulkus kaki diabetes aktif, apakah terapi luka bertekanan negatif dapat membantu mempercepat penyembuhan dibandingkan dengan perawatan kaki standar? Jika demikian, kapan? Dan dalam keadaan apa?



Rekomendasi 7: Pertimbangkan terapi luka kaki diabetes paska pembedahan atau tindakan debridemen dengan tekanan negatif karena dapat mengurangi ukuran luka, di samping pemberian perawatan kaki standar terbaik. (Lemah; Rendah).

Rekomendasi 8: Kami tidak menyarankan untuk memilih terapi luka bertekanan negatif sebagai prioritas, melebihi perawatan kaki standar terbaik, pada ulkus kaki diabetes non-bedah. (Lemah; Rendah).

Alasan: Terapi luka bertekanan negatif (NPWT) merupakan penggunaan penutup luka dengan alat yang membuat tekanan negatif pada permukaan luka yang terus menerus atau intermiten (atau vakum), sehingga memungkinkan cairan luka di dalam jaringan terisap dan mengalir keluar dan dikumpulkan dalam tabung. NPWT tampaknya juga mampu merangsang pembentukan jaringan granulasi dan kontraksi luka.⁴⁸ Potensi efek samping yang tidak diharapkan dari NPWT telah dijelaskan sebelumnya, yaitu maserasi luka, retensi penutup luka, dan infeksi luka.⁴⁹

Ada dua jenis luka yang berbeda dimana NPWT telah dipelajari dalam pengelolaan UKD, yaitu luka paska-bedah dan luka non-bedah kronik.

LUKA PASKA OPERASI (PEMBEDAHAN)

Terdapat total 4 RCT (2 besar 2 kecil), namun semuanya dengan risiko bias yang tinggi, menyimpulkan bahwa NPWT dapat mempersingkat waktu penyembuhan luka kaki diabetes pasca pembedahan dibanding dengan perawatan kaki standar.⁵⁰⁻⁵³ Dalam satu penelitian yang berskala relatif besar pada luka paska amputasi, terdapat manfaat yang tampaknya kecil namun signifikan. Akan tetapi, dalam penelitian ini, dijumpai tingkat *dropout* subjek yang tinggi dan luaran yang tidak biasa, karena studi ini



melibatkan semua pasien baik yang sudah sembuh maupun yang belum namun merupakan luka bedah yang bisa dilakukan penutupan luka dengan pembedahan.⁵⁰ Dalam studi lain yang berskala relatif besar melibatkan luka pasca operasi, proporsi ulkus kaki yang menutup sempurna lebih besar dengan NPWT daripada dengan terapi luka modern dalam jangka waktu perawatan selama 112 hari. Sayangnya, studi ini merupakan studi *unblinded* dan memiliki tingkat *dropout* yang relatif tinggi.⁵¹ RCT terbaru merupakan penelitian berskala kecil terutama pada luka vaskular pasca operasi, 80% diantaranya subjek dengan diabetes.⁵³ Tidak ada perubahan signifikan pada luaran primer berupa volume luka, namun terdapat perbaikan signifikan pada luaran sekunder berupa kedalaman luka. Studi ini ditemukan berisiko tinggi terhadap bias dan tidak mengubah rekomendasi sebelumnya. Sebuah penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa *split skin grafting* lebih bermanfaat dengan penambahan NPWT, namun studi ini merupakan studi berskala kecil dengan risiko bias yang tinggi.⁵⁴

Beban biaya bagi pasien, dan penerapannya dalam praktik sehari-hari perlu dipertimbangkan sebelum memulai terapi bertekanan negatif ini. Dari bukti yang ada, kami merekomendasikan untuk mempertimbangkan terapi luka dengan alat bertekanan negatif untuk mempercepat pengurangan ukuran luka, di samping perawatan kaki standar terbaik, pada pasien diabetes dan luka pasca operasi pada kaki. (Lemah; Rendah)

LUKA NON-BEDAH

Terdapat total 4 RCT, 2 studi kohort, dan satu studi kasus-kontrol yang kami temukan, membandingkan penggunaan NPWT dengan perawatan kaki standar, yang mana semua studi tersebut mempunyai risiko bias yang tinggi.⁵⁵⁻⁶¹



Dari tiga studi tambahan tersebut, studi pertama adalah studi kasus-kontrol non-acak (subjek dialokasikan berdasarkan nomor rumah sakit) menunjukkan manfaat yang signifikan dari penggunaan NPWT tetapi tidak melampirkan hasil analisis statistik.⁶¹ Studi kedua, sebuah RCT berskala lebih besar yang membandingkan antara NPWT dengan 'terapi luka lembab'. Studi ini dengan luaran primer berupa pengurangan area ulkus setelah 2 minggu, namun penelitian ini tidak memberikan deskripsi yang jelas tentang dasar statistik dari kesimpulan yang ada.⁵⁹ Studi ketiga merupakan kohort non-acak berskala lebih kecil yang membandingkan pengurangan luas luka dengan NPWT dibandingkan dengan penutup luka kalsium alginat. Penelitian ini memiliki risiko bias yang tinggi, dengan tingkat *dropout* yang tinggi dan dasar statistik dari kesimpulannya tidak jelas.⁶⁰

Mengingat bukti yang tersedia, kami tidak merekomendasikan NPWT untuk meningkatkan penyembuhan luka diabetes non-bedah.

PICO: Pada individu dengan ulkus kaki diabetes aktif yang sulit disembuhkan, apakah penggunaan produk turunan plasenta sebagai tambahan perawatan kaki standar dapat meningkatkan kesembuhan luka, dibandingkan dengan perawatan kaki standar saja?

Rekomendasi 9: Pertimbangkan penggunaan produk turunan plasenta sebagai pengobatan tambahan, di samping perawatan kaki standar terbaik, bila perawatan kaki standar gagal memperkecil ukuran ulkus. (Lemah; Rendah)



Alasan: Membran plasenta manusia mengandung kombinasi faktor pertumbuhan, matriks ekstraseluler yang kaya kolagen dan sel-sel termasuk sel punca mesenkimal, fibroblas neonatal, dan sel epitel yang dapat merangsang mekanisme penyembuhan luka. Beberapa faktor pertumbuhan dan protein termasuk TGF- β 3 dan faktor pertumbuhan manusia, protein anti-mikroba dan faktor angiogenik (VEGF, PDGF, dan faktor pertumbuhan fibroblast dasar) terdapat dalam matriks tersebut.^{62,63} Sejumlah produk turunan yang berasal dari plasenta dan tali pusat telah dikembangkan untuk mempercepat proses penyembuhan di berbagai jaringan termasuk luka kulit kaki diabetes. Sediaan *cryopreserved* mengandung sel punca yang masih hidup serta faktor pertumbuhan, sedangkan produk yang dikeringkan, yang lebih mudah disimpan dan digunakan, hanya mengandung faktor pertumbuhan tetapi tanpa sel hidup.

Tinjauan pustaka sebelumnya melaporkan satu studi tentang cangkok luka yang menggunakan membran amnion tetapi karena tingginya faktor bias, kesimpulannya tidak konklusif karena tingkat penyembuhan yang rendah dibandingkan dengan kelompok pembanding.⁶⁴ Saat ini, minat terhadap jenis terapi sel punca dari tali pusat dan turunannya telah berkembang pesat. Terdapat sejumlah produk turunan plasenta yang tersedia dan adanya publikasi 8 studi RCT dan studi registri kohort.⁶⁴⁻⁷⁴

Sebuah studi RCT dengan desain baik telah meneliti efek *allograft* membran amnion dibandingkan dengan perawatan kaki standar.⁶⁵ Terdapat angka penutupan luka yang lebih tinggi dan juga median waktu penutupan luka yang lebih pendek pada subjek yang menerima *allograft* membran amnion.⁶⁵ Namun tidak dijelaskan apakah studi ini benar-benar *blinded* karena hasil pemantauan penyembuhan oleh peneliti hanya dikonfirmasi melalui analisis gambar independen yang dipilih secara *blinded*. Terdapat sebuah RCT 3 kelompok yang membandingkan antara pengganti kulit



rekayasa hayati dengan produk membran amniotik dan penutup luka kolagen-alginat.⁷³ Hasil studi tersebut menunjukkan angka kesembuhan dalam 12 minggu yang paling tinggi didapatkan pada subjek yang menerima produk membran amnion. Akan tetapi, terdapat potensi bias yang sedang karena hasil penelitian ini tidak *blinded* dan rancangan analisis sementara studi ini sudah diterbitkan terlebih dahulu.

Dua RCT lainnya merupakan studi yang membandingkan antara penggunaan bioimplan jaringan membran amnion dengan penutup luka basah dan antara *allograft* membran amnion dengan perawatan kaki standar.^{68,69} Kedua studi ini melaporkan percepatan proses penyembuhan luka pada individu yang diobati dengan produk membran amniotik, meskipun kedua penelitian dianggap mempunyai risiko bias yang tinggi dan hasil temuan yang tidak pasti.

Sebuah studi *blinded* tunggal lainnya mengenai produk tali pusat baru-baru ini melaporkan adanya peningkatan kesembuhan luka yang signifikan dibandingkan dengan perawatan kaki standar.⁷² Baik pasien maupun peneliti tidak mengetahui alokasi pengobatan, dan gambar digital kondisi luka dinilai secara *blinded* oleh komite penelitian. Data awal yang menarik ini perlu dikonfirmasi dalam studi RCT independen lebih lanjut. Sebuah studi lebih lanjut yang dirancang untuk menunjukkan non-inferioritas produk plasenta dibandingkan dengan terapi pengganti kulit *human fibroblast-derived*, namun hasil penelitian ini masih diragukan mengingat pembandingan yang tidak jelas.⁷⁰

Sebuah studi kohort menggunakan data registrasi yang membandingkan antara penggunaan *allograft* membran amnion manusia yang dikeringkan dengan penutup luka *bilayered 'living cellular construct'* yang sudah komersial.⁷⁴ Median waktu penutupan luka secara signifikan lebih pendek pada kelompok yang menerima *allograft* membran amnion. Akan tetapi, signifikansi temuan ini dilemahkan oleh tingginya risiko bias penelitian.⁷⁴



Dengan demikian, bukti yang tersedia dari sejumlah penelitian (termasuk yang memiliki bias sedang) menunjukkan bahwa produk turunan plasenta mungkin memiliki efek menguntungkan pada penyembuhan ulkus. Temuan keseluruhan ini selanjutnya perlu dikonfirmasi dalam uji coba acak berskala besar, untuk mengevaluasi potensi efek samping seperti peningkatan risiko infeksi, penerapan dalam praktik sehari-hari, dan efektivitas biaya. Saat ini bukti yang tersedia tidak cukup untuk mendukung keunggulan satu produk di atas produk yang lainnya.

PICO: Pada individu dengan ulkus kaki diabetes aktif yang sulit disembuhkan, apakah penggunaan produk yang dirancang untuk mempercepat proses penyembuhan ulkus dengan mengubah kondisi biologis, seperti penggunaan faktor pertumbuhan, produk turunan trombosit, produk kulit rekayasa hayati dan gas, atau produk kombinasi leukosit, trombosit, dan fibrin, dapat membantu kesembuhan luka, dibandingkan dengan perawatan kaki standar saja?

Rekomendasi 10: Kami menyarankan untuk tidak menggunakan faktor pertumbuhan, gel trombosit autologus, produk kulit rekayasa hayati, terapi ozon, karbon dioksida dan oksida nitrat topikal sebagai terapi yang lebih dipilih daripada perawatan kaki standar terbaik. (Lemah; Rendah).

Rekomendasi 11: Pertimbangkan penggunaan produk kombinasi leukosit, trombosit dan fibrin autologus sebagai pengobatan tambahan, di samping perawatan kaki standar terbaik, pada ulkus kaki diabetes non-infeksi yang sulit disembuhkan. (Lemah, Sedang).



Alasan:

Aplikasi obat berbasis trombosit dan faktor pertumbuhan turunan trombosit

Kami mengidentifikasi 7 penelitian tentang aplikasi obat berbasis trombosit dan 7 studi tentang penggunaan faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF).

Aplikasi obat berbasis trombosit

Studi paling awal melaporkan adanya manfaat faktor trombosit autologus pada penyembuhan ulkus, namun studi ini melibatkan subjek diabetes dan bukan diabetes.⁷⁵ Sebuah penelitian berikutnya yang menggunakan konsentrat trombosit melaporkan peningkatan yang nyata untuk kesembuhan ulkus tetapi kesimpulannya kurang konklusif oleh karena tingginya angka *dropout* dan penggunaan analisis per protokol.⁶¹ Studi RCT lain menggunakan autogel trombosit, melaporkan hasil positif untuk penyembuhan ulkus lengkap pada 12 minggu, namun, ada tingkat eksklusi yang sangat tinggi yang mengharuskan penggunaan analisis per protokol.⁷⁶ Untuk mengatasi masalah volume darah yang dibutuhkan untuk persiapan gel atau cairan trombosit autologus, satu penelitian menggunakan trombosit dari bank darah.⁷⁷ Meski terdapat manfaat pada penyembuhan ulkus, rincian kriteria inklusi kurang jelas. Satu RCT berskala besar baru-baru ini yang menggunakan gel trombosit autologus melaporkan adanya manfaat penutupan ulkus pada 12 minggu dibandingkan dengan perawatan standar; namun, penelitian ini terbatas pada pasien rawat inap dan ada risiko bias sedang.⁷⁸ Menggunakan salep povidone iodine 10% sebagai pembanding, sebuah studi RCT lain juga melaporkan adanya kemungkinan perbaikan luka lebih baik dengan gel



trombosit autologus, namun studi ini tidak melaporkan karakteristik UKD subjek penelitian, intervensi medis dan vaskular tambahan yang dilakukan, dan oleh karena itu dianggap berisiko tinggi bias.⁷⁹ Satu studi kohort retrospektif berskala besar menemukan bahwa materi lepasan trombosit lebih efektif daripada perawatan kaki standar, dengan efek yang lebih nyata pada luka dengan tingkat keparahan yang lebih tinggi. Akan tetapi, studi ini memiliki keterbatasan desain penelitian dan analisis, termasuk penggunaan skor propensitas.

Secara keseluruhan, meskipun hasil uji coba trombosit autologus masih menunjukkan manfaat potensial dalam penyembuhan ulkus, namun terdapat bukti adanya masalah jumlah darah yang dibutuhkan dan frekuensi optimal penerapan produk-produk tersebut. Oleh karena pertimbangan biaya dan bukti konkrit, penggunaan rutin produk ini tidak dianjurkan.

Produk rekombinan faktor pertumbuhan turunan trombosit

Delapan RCT yang mengevaluasi produk rekombinan faktor pertumbuhan turunan trombosit (r-PDGF) pada penyembuhan UKD telah diidentifikasi; namun studi-studi ini menunjukkan tidak adanya perbaikan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol atau memiliki kesimpulan yang tidak konklusif karena masalah metodologi yang signifikan.⁸⁰⁻⁸⁶ Dari dua studi terbaru, satu studi dengan durasi *follow-up* 16 minggu tidak melaporkan adanya manfaat pada perawatan kaki standar dan penggunaan *offloading* berkualitas baik pada UKD neuropatik,⁸⁵ sedangkan studi lainnya melaporkan OR yang lebih tinggi untuk penyembuhan luka pada 24 minggu namun memiliki keterbatasan metodologis yang signifikan termasuk ukuran sampel yang kecil dan kurangnya analisis *intention-to-treat*.⁸⁶ Mengingat biaya produk yang mahal, informasi tambahan masih diperlukan untuk mengetahui efektivitas dan biaya terapi ini sebelum dipertimbangkan untuk digunakan dalam perawatan rutin.



Produk kombinasi leukosit, trombosit, dan fibrin autologus

Penggunaan penutup luka tempel (*patch*) berlapis dari kombinasi leukosit, trombosit, dan fibrin autologus sudah dilakukan pada pasien dengan ulkus yang sulit sembuh (didefinisikan sebagai pasien dengan pengurangan ukuran ulkus kurang dari 50% setelah periode 4 minggu terapi).⁸⁷ Studi multisenter dengan desain yang baik ini menunjukkan angka kesembuhan ulkus yang sempurna lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kelompok yang hanya menerima perawatan standar (34% vs. 22%). Keterbatasan penelitian ini adalah desain studi yang tidak *blinded*, baik untuk pasien maupun peneliti; walaupun kesembuhan luka dilakukan oleh tenaga kesehatan yang independen.

Intervensi juga meliputi kunjungan mingguan untuk veneseksi, persiapan, dan pemasangan *patch* yang mungkin mempengaruhi besarnya biaya yang signifikan. Studi RCT lebih lanjut juga diperlukan untuk menilai apakah manfaat yang didapat tetap konsisten. Oleh karena itu, meski sudah ada 1 studi yang memiliki kualitas baik, namun kurangnya telaah efektivitas biaya, penerapan dalam praktik sehari-hari, dan tidak adanya studi pendukung tambahan membuat kekuatan rekomendasi menjadi rendah.

Produk substitusi turunan dermis

Seperti yang telah dijelaskan dalam tinjauan sistematis kami, kami secara keseluruhan mengidentifikasi 3 RCT mengenai pengganti kulit.² Sebuah RCT multisenter tunggal yang dirancang dengan baik dan risiko bias rendah, melaporkan manfaat matriks *bi-layered* aselular pada penyembuhan ulkus kaki diabetes neuropatik bila dibandingkan dengan perawatan standar.⁸⁸ Tetapi, pada RCT kedua dengan tiga kelompok perlakuan,⁸⁹ dilaporkan bahwa dalam 16 minggu, tidak ada perbedaan



dalam penyembuhan pada pengelolaan ulkus kaki diabetes dengan matriks dermal aselular dibandingkan dengan cara perawatan ulkus yang lain dan yang standar. Sulit untuk menilai pentingnya perbedaan signifikan dengan efek lemah yang dilaporkan antara satu produk dengan perawatan karena keterbatasan dalam desain uji klinis dan pelaporan.

Sebuah RCT *non-blinded* berukuran sedang⁹⁰ telah melaporkan bahwa penambahan matriks dermal aselular selama pencangkokan kulit tidak memberikan manfaat yang signifikan waktu penyembuhan.

Intervensi ini cukup mahal. Sedangkan, studi yang menganalisis efektifitas biaya belum dilakukan. Oleh karena itu, mengingat kurangnya data percobaan yang konsisten dan karena indikasi penggunaannya belum sepenuhnya ditentukan, kekuatan rekomendasi untuk tidak menggunakan penggunaan pengganti kulit disamping perawatan standar terbaik pada luka yang sulit sembuh adalah kuat, meskipun kualitas bukti yang menentang penggunaannya adalah sedang.

Faktor pertumbuhan turunan dermis

Penurunan yang ditemukan pada pelepasan faktor pertumbuhan oleh sel-sel yang terlibat dalam penyembuhan ulkus pada penderita diabetes telah diusulkan sebagai salah satu penyebab terganggunya penyembuhan ulkus kaki diabetes. Oleh karena itu, suplementasi topikal faktor pertumbuhan telah disarankan sebagai tambahan dalam standar perawatan untuk meningkatkan tingkat penyembuhan lesi.⁹¹

Tinjauan sistematis sebelumnya^{92,93} tidak menemukan uji kualitas yang mendukung penggunaan faktor pertumbuhan turunan sel dermal dalam meningkatkan penyembuhan ulkus kaki diabetes. Dua studi terkontrol telah ditemukan baru-baru ini.^{94,95} Studi pertama merupakan studi kecil, yang membandingkan penggunaan 75µg faktor pertumbuhan rekombinan



epidermal manusia tiga kali seminggu dibandingkan dengan plasebo, yang menunjukkan perbedaan signifikan yang lemah dalam proporsi ulkus yang sembuh dan dalam penurunan ukuran ulkus.⁹⁴ Tidak ada ulkus pada kelompok kontrol yang sembuh dengan perawatan biasa namun tidak dijelaskan adanya pengaruh *offloading* (penggunaan alas kaki untuk mengurangi beban berat badan pada telapak kaki saat berjalan atau berdiri). Studi kedua memiliki risiko bias yang tinggi dengan kombinasi pengobatan yang tidak kaku serta analisis statistik yang kurang tepat. Oleh karena itu, manfaat intervensi yang dilaporkan harus dicermati dengan hati-hati.⁹⁵

Dengan demikian, bukti efektivitas atau efektivitas biaya penggunaan faktor pertumbuhan turunan dermis untuk mempercepat penyembuhan ulkus kaki diabetes yang kurang memadai. Kami sangat menyarankan untuk tidak menggunakan faktor pertumbuhan topikal pada ulkus kaki diabetes yang sulit disembuhkan.

PICO: Pada individu dengan ulkus kaki diabetes aktif yang sulit disembuhkan, bagaimana penggunaan produk lain yang dapat mengubah kondisi biologis luka melalui cara mekanik dan fisik (laser, gelombang kejut, *ultrasound*, magnet, dan arus listrik) sebagai tambahan dari perawatan standar dibandingkan dengan perawatan standar saja dalam membantu meningkatkan penyembuhan?

Rekomendasi 12: Jangan gunakan agen yang memiliki mekanisme kerja dalam penyembuhan ulkus dengan mengubah kondisi atau lingkungan fisik, termasuk penggunaan aliran listrik, magnet, *ultrasound* dan gelombang kejut, sebagai terapi yang lebih utama dibandingkan dengan perawatan standar terbaik. (Kuat; Rendah).



Alasan: Telaah sebelumnya menemukan 9 studi terapi fisik, termasuk gelombang kejut, *ultrasound*, terapi laser, magnet, dan arus listrik. Tinjauan saat ini menemukan sejumlah studi terkontrol baru; satu studi menggunakan *ultrasound*⁹⁶ dua menggunakan gelombang kejut ekstrakorporeal,^{97,98} tiga dengan terapi laser tingkat rendah,⁹⁹⁻¹⁰¹ satu dengan laser kelas IV lanjutan yang memancarkan empat panjang gelombang,¹⁰² dua menggunakan terapi fotodinamik (PDT),^{103,104} satu menggunakan radiasi infra merah,¹⁰⁵ dan satu dengan kompresi pneumatik.¹⁰⁶ Semua memiliki risiko bias yang tinggi atau tidak memiliki bukti yang menunjukkan manfaat. Satu studi RCT dari Terapi Resonansi Magnetik¹⁰⁷ memiliki risiko bias yang rendah akan tetapi tidak menunjukkan manfaat penyembuhan pada ulkus kaki diabetes terlepas dari hasil yang menjanjikan dari pilot sebelumnya.¹⁰⁸

Secara keseluruhan karena desain penelitian yang buruk, maka dapat disimpulkan bahwa hanya ada sedikit bukti untuk merekomendasikan penggunaan terapi mekanik dan fisik dalam pengelolaan ulkus kaki diabetes yang sulit disembuhkan.

PICO: Pada individu dengan ulkus kaki diabetes aktif yang sulit disembuhkan, apakah intervensi perbaikan status gizi (termasuk suplementasi vitamin dan elemen, farmakoterapi dengan agen yang mempromosikan angiogenesis) lebih dianjurkan untuk meningkatkan penyembuhan luka dibandingkan dengan perawatan standar?

Rekomendasi 13: Jangan gunakan intervensi untuk memperbaiki status gizi (suplementasi protein, vitamin dan elemen, farmakoterapi yang mempromosikan angiogenesis) pada pasien ulkus kaki diabetes, dibandingkan dengan perawatan standar terbaik. (Kuat; Rendah).



Alasan: Pada pasien kaki diabetes dengan ulkus, infeksi, penggunaan antimikroba, dan mobilitas yang berkurang serta kontrol glikemik buruk dapat menyebabkan malnutrisi energi protein, serta tidak mampu mengoptimalkan penggunaan makro dan mikronutrien.¹⁰⁹ Kami menemukan beberapa studi masing-masing tentang suplementasi *zinc*,¹¹⁰ terapi pengganti magnesium,¹¹¹ suplementasi omega-3,¹¹² vitamin D,¹¹³ serta penggunaan probiotik¹¹⁴ pada ulserasi kaki diabetes. Semua mengamati manfaat dari penggunaan suplementasi tersebut terhadap ukuran luka, baik panjang, lebar, maupun kedalamannya sebagai luaran sekunder. Namun sayangnya tidak menyertakan informasi tentang karakteristik dan latar belakang demografi serta standar perawatan yang dilakukan. Satu RCT dengan risiko bias sedang, tidak menunjukkan adanya manfaat pemberian suplemen nutrisi oral pada penyembuhan ulkus setelah empat minggu.¹¹⁵ Beberapa tantangan yang muncul saat melakukan studi suplementasi sistemik pada ulkus kaki diabetes, antara lain batasan operasional yang kurang tegas dan ketidakpastian kepatuhan pasien terhadap intervensi yang dilakukan. Studi RCT lain yang membandingkan pemberian minuman energi protein (arginin, glutamin dan b-hidroksi-b-metilbutirat) terhadap kontrol tidak menemukan perbedaan kecepatan penutupan ulkus atau waktu penyembuhan ulkus pada 16 minggu perawatan.¹¹⁵

Penelitian yang menggunakan heparin berat molekul rendah (LMWH),¹¹⁶ infus iloprost,¹¹⁷ pentoxifylline¹¹⁸ dan preparat herbal (baik oral maupun intravena) memiliki kualitas yang buruk, dan tidak menunjukkan hasil yang signifikan.^{119,120} Satu studi tentang penggunaan vildagliptin oral melaporkan adanya perbaikan penyembuhan ulkus pada 12 minggu perawatan. Rendahnya angka penyembuhan pada kelompok kontrol, menimbulkan keraguan terhadap manfaat klinis dari produk ini sebagai terapi tambahan pada perawatan ulkus.¹²¹ Mengingat keterbatasan



metodologis yang signifikan dan risiko bias dari sedang hingga tinggi, maka kualitas bukti masih dinilai rendah. Dengan demikian, tidak ada bukti yang membenarkan rekomendasi terapi nutrisi sistemik lainnya untuk meningkatkan penyembuhan ulkus kaki diabetes.

PERTIMBANGAN

Rekomendasi yang ada dalam buku panduan ini didapat dari tinjauan sistematis kritis semua publikasi yang relevan dengan menggunakan sistem penilaian Cochrane dan sistem 21 poin yang direkomendasikan oleh Jeffcoate dkk¹ untuk pertama kali juga digunakan untuk menilai semua publikasi relevan yang ditemukan sejak tinjauan terakhir oleh IWGDF. Kami yakin IWGDF telah meningkatkan proses peninjauan dan kekuatan rekomendasi. Namun, seperti yang dinyatakan sebelumnya, di beberapa area di mana bukti tidak tersedia, rekomendasi didasarkan pada pendapat ahli dan praktik yang telah ditetapkan, dengan mempertimbangkan implikasi keuangan; misalnya, di mana debridemen tajam lebih direkomendasikan daripada bentuk debridemen lainnya.

Perlu dicatat bahwa sejak tinjauan terakhir yang digunakan IWGDF, telah terjadi peningkatan yang signifikan jumlah publikasi penelitian dalam penyembuhan ulkus kaki diabetes sebanyak 97 uji klinis dari tahun 2015 hingga 2019 dibandingkan hanya ada 33 dari tahun 2011 hingga 2015. Untuk pertama kalinya kami mampu merekomendasikan 2 terapi spesifik untuk mempercepat penyembuhan ulkus pada satu studi RCT tunggal berskala besar yang dilakukan dengan baik.^{35,87} Penelitian ini berlaku untuk kelompok pasien dengan kriteria gangguan vaskular dan neuropatik tertentu. Dengan demikian, tidak mungkin untuk menggeneralisasi temuan ke semua ulkus kaki diabetes di mana status vaskular dan neuropatik yang mungkin berbeda. Oleh karena itu, perlu studi lebih lanjut yang melihat



kelompok pasien dengan karakteristik lain yang berbeda serta perlunya penelitian analisis ekonomi dari manfaat biaya individu sehingga hasilnya dapat mengubah tingkat rekomendasi yang telah diberikan. Selain itu, ada juga perkembangan yang menjanjikan di bidang terapi penyembuhan ulkus kaki diabetes lainnya. Studi tentang produk perawatan luka turunan plasenta menunjukkan hasil menjanjikan meskipun sebagian besar *unblinded* dan/atau rentan terhadap bias. Perlu adanya studi RCT yang berkualitas tinggi dalam bidang ini. Ketersediaan dan penggunaan produk perawatan ulkus di luar AS masih sangat terbatas. Jika studi RCT lebih lanjut dapat mengonfirmasi manfaatnya, maka ketersediaan jaringan dan metode pemrosesan yang lebih murah dapat menjadikan ini pengobatan hemat biaya yang dapat diterapkan di negara-negara lain.

Meskipun penelitian-penelitian baru sudah menunjukkan adanya peningkatan kualitas uji klinis untuk perawatan ulkus diabetes, namun tidak banyak studi baru mengenai terapi luka bertekanan negatif (*Negative Wound Pressure Therapy/NWPT*) dan terapi oksigen hiperbarik sistemik. Dengan demikian masih ada kekurangan studi yang dirancang dengan baik untuk terapi ini, mengingat biayanya yang tinggi dan penggunaannya yang sudah luas di sejumlah negara.

Penting juga untuk menyadari bahwa rekomendasi ini didasarkan pada hasil penelitian yang dilakukan di klinik spesialis kaki multidisiplin yang sebagian besar dilakukan di negara-negara maju dengan kondisi yang berbeda jauh dengan kondisi negara lain. Sehingga, penerapannya di luar keadaan ini, khususnya di tempat dengan keterbatasan sumber daya manusia dan keuangan serta adanya pengaruh iklim, kelembaban dan masalah lingkungan lainnya dapat berdampak pada penyembuhan ulkus, masih belum diketahui.



REKOMENDASI PENELITIAN SELANJUTNYA

Desain studi

Terdapat 21 rekomendasi yang disarankan oleh Jeffcoate dkk. yang dapat dimanfaatkan untuk merencanakan dan melaporkan hasil studi intervensi.¹ Terdapat dua penelitian besar yang secara meyakinkan menunjukkan manfaat dan memenuhi hampir semua 21 rekomendasi. Ke depannya, kami akan merekomendasikan penelitian dengan menggunakan desain percobaan dan pelaporan yang memenuhi rekomendasi ini, jika tidak kemungkinan besar akan dinilai sebagai penelitian yang berkualitas rendah. Oleh karena itu kami merekomendasikan semua uji coba di masa depan harus berupa studi RCT dengan jumlah pasien yang cukup dan sesuai dengan 21 rekomendasi ini.

Kekambuhan

Lebih dari 40% ulkus kaki diabetes akan kambuh dalam satu tahun dan 65% dalam 5 tahun. Meskipun ada banyak alasan terjadinya kekambuhan, seperti perilaku pasien dan kelainan biomekanik yang sudah terjadi pada kaki, penggunaan beberapa rekomendasi ini dapat mempercepat penutupan luka, mengubah kualitas jaringan pada ulkus yang sembuh dan dapat mengurangi risiko kekambuhan. Oleh karena itu, tindak lanjut (*follow up*) jangka panjang harus dimasukkan dalam desain penelitian di masa depan, untuk menilai manfaat atau kekurangan terapi pada risiko kekambuhan.

Standar perawatan dan karakteristik pasien

Kami akan mendorong peneliti untuk memperjelas lebih dalam terkait dengan standar perawatan yang seringkali tidak jelas kebijakannya. Selama ini masih terdapat kontroversi apakah perawatan ulkus diberikan oleh ahli penyakit kaki, ahli bedah, ahli diabetes/penyakit dalam atau



spesialis perawatan luka. Karakteristik pasien juga tidak dijelaskan dengan baik, khususnya status neurologis dan/atau vaskular mereka. Selanjutnya, rincian *offloading* dan jenis penutup luka yang diterapkan sebagai standar, tidak jelas dalam banyak penelitian yang ditinjau.

Studi independen yang dirancang dengan baik untuk mengevaluasi kemanjuran dan efektivitas biaya intervensi yang sering digunakan dengan bukti penggunaan yang lemah

Sejumlah terapi termasuk NWPT dan terapi oksigen hiperbarik, dalam ulasan ini dan sebelumnya, menunjukkan manfaat yang lemah. Mengingat kedua modalitas terapi ini telah digunakan secara luas dan menghabiskan biaya yang cukup besar, sangat penting adanya studi independen yang dirancang dan dilakukan dengan baik untuk meyakinkan adanya manfaat pada penyembuhan ulserasi kaki diabetes.

Perbandingan efektivitas biaya

Mengingat sudah adanya bukti penelitian untuk sejumlah terapi yang efektif, maka perlu perbandingan langsung antara modalitas terapi tersebut yang mencakup antara lain evaluasi perbandingan efektivitas biaya.

Kombinasi terapi dan waktu penggunaannya

Proses penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks, karena melibatkan interaksi berbagai jenis sel dan jalur transmisi sinyal, sehingga menyebabkan proses penyembuhan luka dapat berlangsung selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan. Sebagian besar modalitas terapi hanya menunjukkan efektivitasnya pada fase tertentu saja dalam proses penyembuhan ulkus. Penelitian di masa depan harus mengeksplorasi



apakah kombinasi metode terapi yang digunakan pada saat yang sama dalam fase penyembuhan, namun melalui jalur yang berbeda, akan dapat mempercepat proses penyembuhan secara signifikan. Selain itu, rancangan penelitian juga harus dapat menentukan apakah terapi kombinasi yang menargetkan pada fase yang berbeda dari proses penyembuhan ulkus dapat digunakan secara berurutan untuk mempercepat penyembuhan.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the following external experts for their review of our PICO's and guideline for clinical relevance: Paul Wraight (Australia); Didac Mauricio (Spain); Glynis Beaton (Guyana); Abdul Basit (Pakistan); Grace Spencer (Caribbean / St Maarten); Mohamed ElMakki Ahmed (Sudan); Teresa Que (Philippines); Tomislav Novinscak (Croatia); Klaus Kirketerp Moller (Denmark); Ioan Veresiu (Romania); Yamile Jubiz (Colombia).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENTS

Production of the 2019 IWGDF Guidelines was supported by unrestricted grants from: Molnlycke Healthcare, Acelity, ConvaTec, Urgo Medical, Edixomed, Klaveness, Reapplied, Podartis, Aurealis, SoftOx, Woundcare Circle, and Essity. These sponsors did not have any communication related to the systematic reviews of the literature or related to the guidelines with working group members during the writing of the guidelines, and have not seen any guideline or guideline-related document before publication.

All individual conflict of interest statement of authors of this guideline can be found at: <https://iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies/>



REFERENCES

1. Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC, International Working Group on the Diabetic Foot, the European Wound Management A. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016. 4(9):781-788.
2. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016. 353:i2089.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Group GW. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008. 336(7650):924-926.
4. Vas PRJ, Rayman GA, Dhataria K, Hartemann A, Driver VR, Piaggese A, Londahl M, Apelqvist J, Attinger C, Game F, International Working Group on the Diabetic Foot. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes/Metabolism Research Reviews* 2019. In Press.
5. Bus SA, Van Netten JJ, Apelqvist J, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, NC S. Development and methodology of the 2019 IWGDF Guidelines. *Diabetes Metab Res Rev* 2019. In Press.
6. Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K. Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(7):CD009101.
7. Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K. Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(9):CD009101.
8. Motley TA, Caporusso JM, Lange DL, Eichelkraut RA, Cargill DI, Dickerson JE, Jr. Clinical Outcomes for Diabetic Foot Ulcers Treated with Clostridial Collagenase Ointment or with a Product Containing Silver. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2018. 7(10):339-348.
9. Motley TA, Lange DL, Dickerson JE, Jr., Slade HB. Clinical outcomes associated with serial sharp debridement of diabetic foot ulcers with and without clostridial collagenase ointment. *Wounds* 2014. 26(3):57-64.
10. Saap LJ, Falanga V. Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002. 10(6):354-359.
11. Caputo WJ, Beggs DJ, DeFede JL, Simm L, Dharma H. A prospective randomised controlled clinical trial comparing hydrosurgery debridement with conventional surgical debridement in lower extremity ulcers. *Int Wound J* 2008. 5(2):288-294.
12. Sherman RA. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes Care* 2003. 26(2):446-451.



13. Armstrong DG, Salas P, Short B, Martin BR, Kimbriel HR, Nixon BP, Boulton AJ. Maggot therapy in "lower-extremity hospice" wound care: fewer amputations and more antibiotic-free days. *J Am Podiatr Med Assoc* 2005. 95(3):254-257.
14. Paul AG, Ahmad NW, Lee HL, Ariff AM, Saranum M, Naicker AS, Osman Z. Maggot debridement therapy with *Lucilia cuprina*: a comparison with conventional debridement in diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 2009. 6(1):39-46.
15. Wang SY, Wang JN, Lv DC, Diao YP, Zhang Z. Clinical research on the bio-debridement effect of maggot therapy for treatment of chronically infected lesions. *Orthop Surg* 2010. 2(3):201-206.
16. Wilasrusmee C, Marjareonrungrung M, Eamkong S, Attia J, Poprom N, Jirasisrithum S, Thakkinstian A. Maggot therapy for chronic ulcer: a retrospective cohort and a meta-analysis. *Asian J Surg* 2014. 37(3):138-147.
17. Jeffcoate WJ, Price PE, Phillips CJ, Game FL, Mudge E, Davies S, Amery CM, Edmonds ME, Gibby OM, Johnson AB, et al. Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes. *Health Technol Assess* 2009. 13(54):1-86, iii-iv.
18. Delgado-Enciso I, Madrigal-Perez VM, Lara-Esqueda A, Diaz-Sanchez MG, Guzman-Esquivel J, Rosas-Vizcaino LE, Virgen-Jimenez OO, Kleiman-Trujillo J, Lagarda-Canales MR, Ceja-Espiritu G, et al. Topical 5% potassium permanganate solution accelerates the healing process in chronic diabetic foot ulcers. *Biomed Rep* 2018. 8(2):156-159.
19. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017(6).
20. Tsang K-K, Kwong EW-Y, Woo KY, To TS-S, Chung JW-Y, Wong TK-S. The Anti-Inflammatory and Antibacterial Action of Nanocrystalline Silver and Manuka Honey on the Molecular Alternation of Diabetic Foot Ulcer: A Comprehensive Literature Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015. 2015:19.
21. Shukrimi A, Sulaiman AR, Halim AY, Azril A. A comparative study between honey and povidone iodine as dressing solution for Wagner type II diabetic foot ulcers. *Med J Malaysia* 2008. 63(1):44-46.
22. Rehman E, Afzal M, Ali A, Qureshi A, Rashid M. Comparison between honey and povidone-iodine/normal saline Dressing for management of Wagner'grade s I & II diabetic foot ulcers. *Pak J Med Health Sci* 2013. 7(4):1082-1108.
23. Jan WA, Shah H, Khan M, Fayaz M, Ullah N. Comparison of conventional pyodine dressing with honey dressing for the treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of Postgraduate Medical Institute (Peshawar-Pakistan)* 2012. 26(4).
24. Kamaratos AV, Tzirogianis KN, Iraklianos SA, Panoutsopoulos GI, Kanellos IE, Melidonis AI. Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *International wound journal* 2014. 11(3):259-263.



25. Imran M, Hussain MB, Baig M. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Honey-Impregnated Dressing for Treating Diabetic Foot Ulcer. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015. 25(10):721-725.
26. Jull AB, Cullum N, Dumville JC, Westby MJ, Deshpande S, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(3):CD005083.
27. Piaggese A, Baccetti F, Rizzo L, Romanelli M, Navalesi R, Benzi L. Sodium carboxyl-methyl-cellulose dressings in the management of deep ulcerations of diabetic foot. *Diabet Med* 2001. 18(4):320-324.
28. Janka-Zires M, Almeda-Valdes P, Uribe-Wiechers AC, Juárez-Comboni SC, López-Gutiérrez J, Escobar-Jiménez JJ, Gómez-Pérez FJ. Topical administration of pirfenidone increases healing of chronic diabetic foot ulcers: a randomized crossover study. *Journal of diabetes research* 2016. 2016.
29. Gasca-Lozano LE, Lucano-Landeros S, Ruiz-Mercado H, Salazar-Montes A, Sandoval-Rodríguez A, García-Bañuelos J, Santos-García A, Davila-Rodríguez JR, Navarro-Partida J, Bojórquez-Sepúlveda H. Pirfenidone Accelerates Wound Healing in Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *Journal of diabetes research* 2017. 2017.
30. Totsuka Sutto SE, Rodríguez Roldan YI, Cardona Muñoz EG, Garcia Cobian TA, Pascoe Gonzalez S, Martínez Rizo A, Mendez del Villar M, García Benavides L. Efficacy and safety of the combination of isosorbide dinitrate spray and chitosan gel for the treatment of diabetic foot ulcers: A double-blind, randomized, clinical trial. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2018; 1479164118769528.
31. Lee M, Han SH, Choi WJ, Chung KH, Lee JW. Hyaluronic acid dressing (Healoderm) in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study. *Wound Repair Regen* 2016. 24(3):581-588.
32. Campitiello F, Mancone M, Della Corte A, Guerniero R, Canonico S. To evaluate the efficacy of an acellular Flowable matrix in comparison with a wet dressing for the treatment of patients with diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. *Updates Surg* 2017. 69(4):523-529.
33. Tonaco LAB, Gomes FL, Velasquez-Melendez G, Lopes MTP, Salas CE. The Proteolytic Fraction from Latex of *Vasconcellea cundinamaricensis* (PIG10) Enhances Wound Healing of Diabetic Foot Ulcers: A Double-Blind Randomized Pilot Study. *Adv Ther* 2018. 35(4):494-502.
34. Grek CL, Prasad GM, Viswanathan V, Armstrong DG, Gourdie RG, Ghatnekar GS. Topical administration of a connexin43-based peptide augments healing of chronic neuropathic diabetic foot ulcers: A multicenter, randomized trial. *Wound Repair Regen* 2015. 23(2):203-212.
35. Edmonds M, Lazaro-Martinez JL, Alfayate-Garcia JM, Martini J, Petit JM, Rayman G, Lobmann R, Uccioli L, Sauvadet A, Bohbot S, et al. Sucrose octasulfate dressing versus control dressing in patients with neuroischaemic diabetic foot ulcers (Explorer): an



- international, multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018. 6(3):186-196.
36. Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, Pinget M, Schneider F. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003. 26(8):2378-2382.
 37. Aydin F, Kaya A, Karapinar L, Kumbaraci M, Imerci A, Karapinar H, Karakuzu C, Incesu M. IGF-I Increases with Hyperbaric Oxygen Therapy and Promotes Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers. *J Diabetes Res* 2013. 2013:567834.
 38. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, Masson EA, McCollum PT. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003. 25(6):513-518.
 39. Londahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010. 33(5):998-1003.
 40. Margolis DJ, Gupta J, Hoffstad O, Papadopoulos M, Glick HA, Thom SR, Mitra N. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study. *Diabetes Care* 2013. 36(7):1961-1966.
 41. Fedorko L, Bowen JM, Jones W, Oreopoulos G, Goeree R, Hopkins RB, O'Reilly DJ. Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients With Diabetes With Nonhealing Ulcers of the Lower Limb: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016. 39(3):392-399.
 42. Santema KTB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJW, Reekers JA, van Dortmont LMC, Oomen A, Smeets L, Wever JJ, Legemate DA, Ubbink DT. Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Ischemic Lower Extremity Ulcers in Patients With Diabetes: Results of the DAMO2CLES Multicenter Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2017.
 43. Londahl M, Katzman P, Hammarlund C, Nilsson A, Landin-Olsson M. Relationship between ulcer healing after hyperbaric oxygen therapy and transcutaneous oximetry, toe blood pressure and ankle-brachial index in patients with diabetes and chronic foot ulcers. *Diabetologia* 2011. 54(1):65-68.
 44. Blackman E, Moore C, Hyatt J, Railton R, Frye C. Topical wound oxygen therapy in the treatment of severe diabetic foot ulcers: a prospective controlled study. *Ostomy Wound Manage* 2010. 56(6):24-31.
 45. Heng M, Harker J, Bardakjian V, Ayzvazian H. Enhanced healing and cost-effectiveness of low-pressure oxygen therapy in healing necrotic wounds: a feasibility study of technology transfer. *Ostomy/wound management* 2000. 46(3):52-60, 62.



46. Niederauer MQ, Michalek JE, Liu Q, Papas KK, Lavery LA, Armstrong DG. Continuous diffusion of oxygen improves diabetic foot ulcer healing when compared with a placebo control: a randomised, double-blind, multicentre study. *Journal of wound care* 2018. 27(Sup9):S30-S45.
47. Driver VR, Reyzelman A, Kawalec J, French M. A Prospective, Randomized, Blinded, Controlled Trial Comparing Transdermal Continuous Oxygen Delivery to Moist Wound Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2017. 63(4):12-28.
48. Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, Game F, Stubbs N, Sweeting M, Peinemann F. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2018. 10:CD010318.
49. Li Z, Yu A. Complications of negative pressure wound therapy: A mini review. *Wound Repair and Regeneration* 2014. 22(4):457-461.
50. Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005. 366(9498):1704-1710.
51. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008. 31(4):631-636.
52. Sepúlveda G, Espíndola M, Maureira M, Sepúlveda E, Fernández JI, Oliva C, Sanhueza A, Vial M, Manterola C. Negative-pressure wound therapy versus standard wound dressing in the treatment of diabetic foot amputation. A randomised controlled trial. *Cirugía Española (English Edition)* 2009. 86(3):171-177.
53. Chiang N, Rodda OA, Sleigh J, Vasudevan T. Effects of topical negative pressure therapy on tissue oxygenation and wound healing in vascular foot wounds. *J Vasc Surg* 2017. 66(2):564-571.
54. Dalla Paola L, Carone A, Ricci S, Russo A, Ceccacci T, Ninkovic S. Use of vacuum assisted closure therapy in the treatment of diabetic foot wounds. *J Diabetic Foot Complications* 2010. 2(2):33-44.
55. Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg* 2003. 17(6):645-649.
56. McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, McCulloch JM, Farinas LP. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manage* 2000. 46(8):28-32, 34.
57. Frykberg RG, Williams DV. Negative-pressure wound therapy and diabetic foot amputations: a retrospective study of payer claims data. *J Am Podiatr Med Assoc* 2007. 97(5):351-359.



58. Peinemann F, McGauran N, Sauerland S, Lange S. Negative pressure wound therapy: potential publication bias caused by lack of access to unpublished study results data. *BMC Med Res Methodol* 2008. 8:4.
59. Sajid MT, Mustafa Q, Shaheen N, Hussain SM, Shukr I, Ahmed M. Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure with Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015. 25(11):789-793.
60. Vassallo IM, Formosa C. Comparing Calcium Alginate Dressings to Vacuum-assisted Closure: A Clinical Trial. *Wounds* 2015. 27(7):180-190.
61. Lone AM, Zaroo MI, Laway BA, Pala NA, Bashir SA, Rasool A. Vacuum-assisted closure versus conventional dressings in the management of diabetic foot ulcers: a prospective case-control study. *Diabet Foot Ankle* 2014. 5.
62. Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, Ahmadiani A, Ghanavi J, Seifalian AM. Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. *Eur Cells Mater* 2008. 15:88-99.
63. Raspovic KM, Wukich DK, Naiman DQ, Lavery LA, Kirsner RS, Kim PJ, Steinberg JS, Attinger CE, Danilkovitch A. Effectiveness of viable cryopreserved placental membranes for management of diabetic foot ulcers in a real world setting. *Wound Repair and Regeneration* 2018. 26(2):213-220.
64. Zelen CM, Serena TE, Denozieri G, Fetterolf DE. A prospective randomised comparative parallel study of amniotic membrane wound graft in the management of diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 2013. 10(5):502-507.
65. Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA, Regulski M, Vayser D, Fried D, Kashefsky H, Owings TM, Nadarajah J, Grafix Diabetic Foot Ulcer Study G. The efficacy and safety of Grafix((R)) for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial. *Int Wound J* 2014. 11(5):554-560.
66. Zelen CM, Gould L, Serena TE, Carter MJ, Keller J, Li WW. A prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative effectiveness study of healing using dehydrated human amnion/chorion membrane allograft, bioengineered skin substitute or standard of care for treatment of chronic lower extremity diabetic ulcers. *Int Wound J* 2015. 12(6):724-732.
67. DiDomenico LA, Orgill DP, Galiano RD, Serena TE, Carter MJ, Kaufman JP, Young NJ, Zelen CM. Aseptically Processed Placental Membrane Improves Healing of Diabetic Foot Ulcerations: Prospective, Randomized Clinical Trial. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016. 4(10):e1095.
68. Mohajeri-Tehrani MR, Variji Z, Mohseni S, Firuz A, Annabestani Z, Zartab H, Rad MA, Tootee A, Dowlati Y, Larijani B. Comparison of a Bioimplant Dressing With a Wet Dressing for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Wounds* 2016. 28(7):248-254.



69. Snyder RJ, Shimozaki K, Tallis A, Kerzner M, Reyzelman A, Lintzeris D, Bell D, Rutan RL, Rosenblum B. A Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Evaluation of the Use of Dehydrated Amniotic Membrane Allograft Compared to Standard of Care for the Closure of Chronic Diabetic Foot Ulcer. *Wounds: a compendium of clinical research and practice* 2016. 28(3):70-77.
70. Ananian CE, Dhillon YS, Van Gils CC, Lindsey DC, Otto RJ, Dove CR, Pierce JT, Saunders MC. A multicenter, randomized, single-blind trial comparing the efficacy of viable cryopreserved placental membrane to human fibroblast-derived dermal substitute for the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2018. 26(3):274-283.
71. Tettelbach W, Cazzell S, Reyzelman AM, Sigal F, Caporusso JM, Agnew PS. A confirmatory study on the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane dHACM allograft in the management of diabetic foot ulcers: A prospective, multicentre, randomised, controlled study of 110 patients from 14 wound clinics. *Int Wound J* 2019. 16(1):19-29.
72. Tettelbach W, Cazzell S, Sigal F, Caporusso JM, Agnew PS, Hanft J, Dove C. A multicentre prospective randomised controlled comparative parallel study of dehydrated human umbilical cord (EpiCord) allograft for the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 2019. 16(1):122-130.
73. Zelen CM, Serena TE, Gould L, Le L, Carter MJ, Keller J, Li WW. Treatment of chronic diabetic lower extremity ulcers with advanced therapies: a prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative study examining clinical efficacy and cost. *International wound journal* 2016. 13(2):272-282.
74. Kirsner RS, Sabolinski ML, Parsons NB, Skornicki M, Marston WA. Comparative effectiveness of a bioengineered living cellular construct vs. a dehydrated human amniotic membrane allograft for the treatment of diabetic foot ulcers in a real world setting. *Wound Repair and Regeneration* 2015. 23(5):737-744.
75. Krupski WC, Reilly LM, Perez S, Moss KM, Crombleholme PA, Rapp JH. A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: A preliminary report. *Journal of Vascular Surgery* 1991. 14(4):526-536.
76. Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM, Autologel Diabetic Foot Ulcer Study G. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2006. 52(6):68-70, 72, 74 passim.
77. Jeong S-H, Han S-K, Kim W-K. Treatment of diabetic foot ulcers using a blood bank platelet concentrate. *Plastic and reconstructive surgery* 2010. 125(3):944-952.
78. Li L, Chen D, Wang C, Yuan N, Wang Y, He L, Yang Y, Chen L, Liu G, Li X, Ran X. Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: A prospective, randomized clinical trial. *Wound Repair Regen* 2015. 23(4):495-505.
79. Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Ann Vasc Surg* 2017. 38:206-211.



80. Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Vasc Surg* 1995. 21(1):71-78; discussion 79-81.
81. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care* 1998. 21(5):822-827.
82. Feng J, Du W, Wang J. Clinical study of various growth factors on the improvement of impaired healing ulcers in patients with diabetic disease. *Zhongguo xiufu chongjian wai ke za zhi= Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi= Chinese journal of reparative and reconstructive surgery* 1999. 13(5):273-277.
83. Khandelwal S, Chaudhary P, Poddar DD, Saxena N, Singh RA, Biswal UC. Comparative Study of Different Treatment Options of Grade III and IV Diabetic Foot Ulcers to Reduce the Incidence of Amputations. *Clin Pract* 2013. 3(1):e9.
84. Landsman A, Agnew P, Parish L, Joseph R, Galiano RD. Diabetic foot ulcers treated with becaplermin and TheraGauze, a moisture-controlling smart dressing: a randomized, multicenter, prospective analysis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010. 100(3):155-160.
85. Ma C, Hernandez MA, Kirkpatrick VE, Liang LJ, Nouvong AL, Gordon, II. Topical platelet-derived growth factor vs placebo therapy of diabetic foot ulcers offloaded with windowed casts: a randomized, controlled trial. *Wounds* 2015. 27(4):83-91.
86. Samuel A, Mahajan A, Mam MK, Prakash JS. PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR IN DIABETIC LOWER EXTREMITY ULCER: A RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY IN INDIAN CONDITION. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2016. 7(9):3887-3892.
87. Game F, Jeffcoate W, Tarnow L, Jacobsen JL, Whitham DJ, Harrison EF, Ellender SJ, Fitzsimmons D, Londahl M, LeucoPatch Ilt. LeucoPatch system for the management of hard-to-heal diabetic foot ulcers in the UK, Denmark, and Sweden: an observer-masked, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018. 6(11):870-878.
88. Driver VR, Lavery LA, Reyzelman AM, Dutra TG, Dove CR, Kotsis SV, Kim HM, Chung KC. A clinical trial of Integra Template for diabetic foot ulcer treatment. *Wound Repair and Regeneration* 2015. 23(6):891-900.
89. Walters J, Cazzell S, Pham H, Vayser D, Reyzelman A. Healing Rates in a Multicenter Assessment of a Sterile, Room Temperature, Acellular Dermal Matrix Versus Conventional Care Wound Management and an Active Comparator in the Treatment of Full-Thickness Diabetic Foot Ulcers. *Eplasty* 2016. 16:e10.
90. Hu Z, Zhu J, Cao X, Chen C, Li S, Guo D, Zhang J, Liu P, Shi F, Tang B. Composite skin grafting with human acellular dermal matrix scaffold for treatment of diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Surgeons* 2016. 222(6):1171-1179.



91. Loots MA, Lamme EN, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. *Arch Dermatol Res* 1999. 291(2-3):93-99.
92. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Londahl M, Price PE, Jeffcoate WJ. International Working Group on the Diabetic F. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016. 32 Suppl 1:154-168.
93. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, Londahl M, Price PE, Jeffcoate WJ. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012. 28 Suppl 1:119-141.
94. Gomez-Villa R, Aguilar-Rebolledo F, Lozano-Platonoff A, Teran-Soto JM, Fabian-Victoriano MR, Kresch-Tronik NS, Garrido-Espindola X, Garcia-Solis A, Bondani-Guasti A, Bierzwinisky-Sneider G, Contreras-Ruiz J. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in diabetic foot ulcers in Mexican patients: a randomized double-blinded controlled trial. *Wound Repair Regen* 2014. 22(4):497-503.
95. Singla S, Garg R, Kumar A, Gill C. Efficacy of topical application of beta urogastrone (recombinant human epidermal growth factor) in Wagner's Grade 1 and 2 diabetic foot ulcers: Comparative analysis of 50 patients. *J Nat Sci Biol Med* 2014. 5(2):273-277.
96. Yao M, Hasturk H, Kantarci A, Gu G, Garcia-Lavin S, Fabbri M, Park N, Hayashi H, Attala K, French MA, Driver VR. A pilot study evaluating non-contact low-frequency ultrasound and underlying molecular mechanism on diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 2014. 11(6):586-593.
97. Jeppesen SM, Yderstraede KB, Rasmussen BS, Hanna M, Lund L. Extracorporeal shockwave therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomised trial. *J Wound Care* 2016. 25(11):641-649.
98. Omar MT, Alghadir A, Al-Wahhabi KK, Al-Askar AB. Efficacy of shock wave therapy on chronic diabetic foot ulcer: a single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2014. 106(3):548-554.
99. Mathur RK, Sahu K, Saraf S, Patheja P, Khan F, Gupta PK. Low-level laser therapy as an adjunct to conventional therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Lasers Med Sci* 2017. 32(2):275-282.
100. Feitosa MC, Carvalho AF, Feitosa VC, Coelho IM, Oliveira RA, Arisawa EA. Effects of the Low-Level Laser Therapy (LLLT) in the process of healing diabetic foot ulcers. *Acta Cir Bras* 2015. 30(12):852-857.
101. Sandoval Ortíz MC, Herrera Villabona E, Camargo Lemos DM, Castellanos R. Effects of low level laser therapy and high voltage stimulation on diabetic wound healing. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud* 2014. 46:107-117.



102. Maltese G, Karalliedde J, Rapley H, Amor T, Lakhani A, Gnudi L. A pilot study to evaluate the efficacy of class IV lasers on nonhealing neuroischemic diabetic foot ulcers in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015. 38(10):e152-153.
103. Nteleki B, Abrahamse H, Houreld NN. Conventional podiatric intervention and phototherapy in the treatment of diabetic ulcers. *Seminars in Vascular Surgery* 2015. 28(3):172-183.
104. Tardivo JP, Adami F, Correa JA, Pinhal MAS, Baptista MS. A clinical trial testing the efficacy of PDT in preventing amputation in diabetic patients. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2014. 11(3):342-350.
105. Hakim A, Sadeghi Moghadam A, Shariati A, Karimi H, Haghighizadeh MH. Effect of Infrared Radiation on the Healing of Diabetic Foot Ulcer. *Int J Endocrinol Metab* 2016. 14(3):e32444.
106. Alvarez OM, Wendelken ME, Markowitz L, Comfort C. Effect of High-pressure, Intermittent Pneumatic Compression for the Treatment of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia in Patients Without a Surgical Option. *Wounds* 2015. 27(11):293-301.
107. Piaggese A, Sambataro M, Nicoletti C, Goretti C, Lacopi E, Coppelli A. Safety and effectiveness of therapeutic magnetic resonance in diabetic foot ulcers: a prospective randomised controlled trial. *Journal of wound care* 2016. 25(12):704-711.
108. Abbruzzese L, Iacopi E, Coppelli A, Bonino G, Goretti C, Piaggese A. Safety and effectiveness of therapeutic magnetic resonance in the management of postsurgical lesion of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2015. 14(1):4-10.
109. Vas PRJ, Edmonds ME, Papanas N. Nutritional Supplementation for Diabetic Foot Ulcers: The Big Challenge. *Int J Low Extrem Wounds* 2017. 16(4):226-229.
110. Momen-Heravi M, Barahimi E, Razzaghi R, Bahmani F, Gilasi HR, Asemi Z. The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen* 2017. 25(3):512-520.
111. Razzaghi R, Pidar F, Momen-Heravi M, Bahmani F, Akbari H, Asemi Z. Magnesium Supplementation and the Effects on Wound Healing and Metabolic Status in Patients with Diabetic Foot Ulcer: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res* 2018. 181(2):207-215.
112. Soleimani Z, Hashemdoخت F, Bahmani F, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z. Clinical and metabolic response to flaxseed oil omega-3 fatty acids supplementation in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications* 2017. 31(9):1394-1400.
113. Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, Bahmani F, Shadi J, Soleimani Z, Asemi Z. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications* 2017. 31(4):766-772.



114. Mohseni S, Bayani M, Bahmani F, Tajabadi-Ebrahimi M, Bayani MA, Jafari P, Asemi Z. The beneficial effects of probiotic administration on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2018. 34(3):e2970.
115. M. Eneroth MD P, J. Larsson MD P, RN CO, J. Apelqvist MD P. Nutritional supplementation for diabetic foot ulcers: the first RCT. *Journal of Wound Care* 2004. 13(6):230-234.
116. Rullan M, Cerda L, Frontera G, Masmiquel L, Llobera J. Treatment of chronic diabetic foot ulcers with bemiparin: a randomized, triple-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Diabet Med* 2008. 25(9):1090-1095.
117. Sert M, Aikimbaev K, Tetiker T. Effects of iloprost (a prostacyclin analogue) on the endothelial dysfunction and foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial disease. *International Journal of Diabetes and Metabolism* 2008. 16:7-11.
118. Rewale V, Prabhakar KR, Chitale AM. Pentoxifylline: a new armamentarium in diabetic foot ulcers. *J Clin Diagn Res* 2014. 8(1):84-86.
119. Larijani B, Heshmat R, Bahrami A, Delshad H, Mohammad K, Heidarpour R, Kamali K, Farhadi M, Gharibdoust F, Madani S. Effects of intravenous Semelil (ANGIPARSTM) on diabetic foot ulcers healing: A multicenter clinical trial. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2008. 16(Suppl. 1):35-40.
120. Bahrami A, Kamali K, Ali-Asgharzadeh A, Hosseini P, Heshmat R, HR KK, Gharibdoust F, Madani S, Larijani B. Clinical application of oral form of ANGIPARSTM and in combination with topical form as a new treatment for diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2008. 16(Suppl. 1):41-48.
121. Marfella R, Sasso FC, Rizzo MR, Paolisso P, Barbieri M, Padovano V, Carbonara O, Gualdiero P, Petronella P, Ferraraccio F, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition may facilitate healing of chronic foot ulcers in patients with type 2 diabetes. *Exp Diabetes Res* 2012. 2012:892706.

BAB 7

Pedoman IWGDF mengenai Klasifikasi Ulkus Kaki Diabetes



Bagian dari Pedoman IWGDF 2019
mengenai Pencegahan dan Tatalaksana
Kaki Diabetes

Penulis

Matilde Monteiro-Soares,^{1,2} David Russell,^{3,4} Edward J Boyko,⁵ William Jeffcoate,⁶ Joseph L Mills,⁷ Stephan Morbach,⁸ Fran Game⁹; on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF).

Institusi

¹Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Oporto, Portugal

²Center for Health Technology and Services Research (CINTESIS); Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Oporto Portugal

³Department of Vascular Surgery, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK

⁴Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds, UK

⁵VA Puget Sound Health Care System, Seattle, WA, USA

⁶Department of Diabetes and Endocrinology, Nottingham University Hospitals NHS Trust, City Campus, Nottingham, UK

⁷Division of Vascular Surgery and Endovascular Therapy, Michael E. DeBakey Department of Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

⁸Department of Diabetes and Angiology, Marienkrankenhaus gGmbH, Soest, Germany

⁹Department of Diabetes and Endocrinology, University Hospitals of Derby and Burton NHS Foundation Trust, Derby, UK



Kata Kunci

Kaki diabetes, ulkus kaki, pedoman, klasifikasi



ABSTRAK

The International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) sudah memublikasikan pedoman berbasis bukti mengenai pencegahan dan penatalaksanaan kaki diabetes sejak tahun 1999. Publikasi ini merupakan pedoman baru yang membahas mengenai penggunaan klasifikasi UKD pada praktik klinis sehari-hari dan pada penelitian yang telah dipublikasikan. Kami hanya mengkaji sistem klasifikasi untuk UKD yang aktif dan tidak mencantumkan sistem yang mungkin digunakan untuk menentukan risiko terjadinya ulkus.

Pedoman ini didasarkan pada tinjauan pustaka yang sudah ada dan pendapat para ahli yang mengidentifikasi adanya delapan faktor utama yang berpengaruh pada keberhasilan pengobatan secara klinis. Klasifikasi ini dinilai berdasarkan sejumlah faktor utama, termasuk validasi internal dan eksternal, serta penggunaannya.

Faktor utama yang terkait dalam penilaian klasifikasi tersebut terdiri dari tiga tipe, yaitu terkait pasien (gagal ginjal stadium akhir), terkait ekstremitas (penyakit arteri perifer dan hilangnya sensasi protektif=LOPS) dan terkait ulkus (luas, kedalaman, lokasi, jumlah ulkus tunggal atau multipel, atau ada tidaknya infeksi). Sistem klasifikasi yang lain dapat digunakan dengan mempertimbangkan lima kondisi klinis berikut: (i) komunikasi antar tenaga Kesehatan profesional, (ii) memprediksi hasil dari setiap ulkus pada setiap individu, (iii) membantu dalam membuat keputusan klinis pada kasus tertentu, (iv) penilaian luka, dengan atau tanpa infeksi, dan adanya penyakit arteri perifer (penilaian perfusi dan potensi manfaat dari revaskularisasi) dan (v) hasil audit pada populasi lokal, regional, atau nasional.

Kami merekomendasikan: (i) untuk komunikasi diantara para tenaga kesehatan profesional mengenai penggunaan sistem SINBAD (Kekuatan



rekomendasi: Kuat; Kualitas bukti: Sedang); (ii) belum terdapat klasifikasi untuk memprediksi hasil pengelolaan ulkus perindividu; (iii) untuk penilaian beratnya infeksi dapat menggunakan klasifikasi *Infectious Diseases Society of America/International Working Group on the Diabetic Foot (IDSA/IWGDF)*; (iv) Untuk menilai kondisi perfusi dapat menggunakan sistem WIfI (luka/wound, iskemia, infeksi kaki/foot infection); (v) Untuk kepentingan audit pada populasi menggunakan klasifikasi SINBAD.

REKOMENDASI

1. Pada pasien diabetes dengan ulkus kaki, gunakan sistem SINBAD untuk komunikasi antara tenaga kesehatan mengenai karakteristik ulkus. (Kuat; Sedang)
2. Jangan menggunakan sistem klasifikasi/skorings yang tersedia saat ini untuk memberikan gambaran prognosis pada pasien dengan diabetes dan ulkus kaki. (Kuat; Rendah).
3. Pada ulkus kaki diabetes yang terinfeksi, gunakan klasifikasi infeksi IDSA/IWGDF untuk mengarakterisasi dan memandu pengelolaan infeksi. (Lemah; Sedang).
4. Untuk pasien ulkus kaki diabetes yang dirawat di tempat yang mempunyai sarana dan keahlian intervensi vaskular, gunakan skorings WIfI untuk membantu pengambilan keputusan dalam penilaian perfusi dan kemungkinan manfaat yang didapat dari revaskularisasi. (Lemah; Sedang).
5. Gunakan sistem SINBAD pada setiap audit regional/nasional/internasional yang memungkinkan perbandingan antar institusi pada pasien diabetes dengan ulkus kaki. (Kuat; Tinggi).



PENDAHULUAN

Diperkirakan sebanyak 422 juta orang di dunia hidup dengan diabetes, yang mana 8,5%-nya merupakan pasien dewasa, dan prevalensi ini akan meningkat, bahkan dengan laju lebih cepat, pada negara berkembang.¹ Sekitar 1 dari 4 orang dengan diabetes akan mengalami UKD sepanjang hidupnya.² Risiko UKD ini, beserta dengan faktor komplikasi seperti rawat inap, amputasi ekstremitas bawah, dan mortalitas, berkaitan dengan faktor pasien, tungkai, dan ulkus. Dampak faktor individu pada luaran tatalaksana UKD akan bervariasi antar komunitas dan lintas negara. Misalnya, infeksi akan lebih menjadi masalah di negara-negara dengan antibiotik tidak tersedia, sedangkan iskemia akan lebih menjadi masalah di negara-negara dengan prevalensi penyakit arteri perifer lebih tinggi. Sebagai catatan, 80% pasien dengan diabetes tinggal di negara berkembang,¹ di mana banyak alat diagnostik tidak selalu mudah dijangkau dan diperkirakan tidak akan tersedia dalam waktu dekat.

Dalam tinjauan pustaka kami,³ kami menemukan sejumlah besar sistem klasifikasi dan penilaian yang diusulkan untuk UKD, yang mana menunjukkan bahwa tidak ada satu sistem yang ideal untuk secara rutin digunakan pada semua populasi di dunia. Ini mungkin juga mencerminkan adanya tujuan yang berbeda-beda dari penggunaan sistem klasifikasi dan penilaian: untuk komunikasi antara para profesional kesehatan (terlepas dari tingkatan layanan kesehatan), untuk menilai prognosis klinis dan panduan pengobatan, dan untuk audit klinis luaran perawatan pasien di seluruh unit dan populasi. Dengan pemikiran ini, sistem klasifikasi dapat didefinisikan sebagai alat deskriptif untuk mengelompokkan pasien ke dalam kelompok-kelompok tertentu terlepas dari luaran pasien, sedangkan sistem penilaian dapat didefinisikan sebagai skala yang menghitung semua faktor yang berpengaruh untuk menghasilkan skor



rerata (biasanya numerik), dimana peningkatan skor tersebut berkaitan dengan risiko yang lebih tinggi terhadap luaran yang tidak diharapkan.

Tujuan penggunaan sistem klasifikasi atau penilaian akan mempengaruhi isinya. Sebuah sistem yang dirancang untuk menilai risiko atau prognosis UKD tentu akan memerlukan informasi yang lebih rinci untuk memberikan luaran yang berbeda ditiap individu. Sebaliknya, sistem yang bertujuan untuk membandingkan hasil antar populasi, yang harus dikerjakan dalam waktu singkat dan mencakup semua faktor yang berperan terhadap luaran pasien pada populasi yang berbeda-beda, tentu akan memiliki isi yang lebih sederhana. Klasifikasi yang digunakan untuk komunikasi antar tenaga kesehatan idealnya harus mudah dihafal dan digunakan. Tujuan dari pedoman ini adalah untuk memberikan rekomendasi penggunaan klasifikasi UKD untuk berbagai keperluan.

METODE

Pedoman ini telah disusun berdasarkan tinjauan pustaka kami,³ dan mengikuti pertimbangan tinjauan literatur terbaru tentang sistem klasifikasi UKD.⁴⁻⁸ Untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang terkait dengan luaran UKD (kesembuhan, rawat inap, amputasi, dan kematian), dan untuk memilih faktor yang paling relevan, kami mencari laporan studi kohort klinis berskala besar.⁹⁻¹⁵ Berdasarkan pendapat ahli, kami sepakat memilih delapan faktor yang secara konsisten dan bermakna berkaitan dengan luaran UKD yang idealnya merupakan dasar dari sistem klasifikasi:

1. Faktor pasien: Penyakit ginjal stadium akhir
2. Faktor ekstremitas: Penyakit arteri perifer; hilangnya sensasi protektif
3. Faktor ulkus: Area; kedalaman; lokasi (*forefoot/hindfoot*); jumlah (tunggal/multipel); infeksi.



Untuk menentukan kualitas bukti, kami melakukan telaah³ dan menilai adanya kesepakatan antar-pengamat dan validasi internal dan eksternal studi untuk satu atau lebih luaran klinis. Dengan metode tersebut, kami menentukan konsistensi dan presisi dari hasil yang dilaporkan.

Untuk memberikan kekuatan rekomendasi, kami menganalisis kualitas bukti, kompleksitas dan komponen klasifikasi, jumlah variabel termasuk yang sesuai dengan delapan faktor diatas yang dianggap paling relevan, dan apakah klasifikasi sesuai dengan tujuan pembuatan.

Melalui konsensus, kami mendefinisikan lima skenario klinis berikut yang dianggap paling sering ditemui dan memerlukan klasifikasi ulkus kaki pada pasien diabetes:

1. Komunikasi antar tenaga kesehatan tentang ciri-ciri ulkus kaki diabetes (UKD)
2. Untuk menilai prognosis individu sehubungan dengan luaran UKD
3. Untuk memandu manajemen pasien UKD dalam skenario klinis spesifik
4. Untuk membantu pengambilan keputusan apakah pasien dengan UKD akan mendapat manfaat dari revaskularisasi ekstremitas
5. Media untuk audit regional/nasional/internasional yang memungkinkan perbandingan antar lembaga



REKOMENDASI DAN ALASAN

PICO: Pada pasien dengan UKD aktif, sistem klasifikasi apa yang harus digunakan untuk komunikasi antar tenaga kesehatan, agar proses rujukan berjalan lebih optimal?

Rekomendasi I: Pada pasien diabetes dengan ulkus kaki, gunakan sistem SINBAD (*Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial Infection, Depth*) untuk komunikasi antara tenaga kesehatan mengenai karakteristik ulkus. (Kekuatan rekomendasi: Kuat; Kualitas bukti: Sedang)

Alasan: Agar sebuah sistem klasifikasi dapat digunakan oleh semua tenaga kesehatan yang mengelola pasien UKD, sistem tersebut harus sederhana, dapat diisi dengan cepat, dan tidak memerlukan peralatan khusus. Agar sistem tersebut berguna bagi spesialis penerima rujukan, sistem tersebut harus berisi informasi yang tepat untuk memungkinkan triase pasien dapat dilakukan dengan cepat. Sistem klasifikasi tersebut juga harus dipastikan memiliki kesesuaian antar satu observer dengan yang lain.

Meskipun semua orang dengan UKD aktif harus segera dirujuk untuk mendapatkan perawatan tim multidisiplin kaki diabetes, faktor seperti ukuran ulkus (area dan kedalaman), adanya infeksi dan iskemia harus ditinjau terlebih dahulu. Oleh karena itu, sistem klasifikasi yang akan digunakan sebagai alat triase harus memasukkan kriteria yang tidak membutuhkan peralatan khusus (seperti tekanan jari kaki, TcPO₂).

Sistem klasifikasi yang telah secara luas divalidasi secara eksternal untuk menilai kesembuhan ulkus dan kejadian amputasi ekstremitas bawah termasuk Meggitt-Wagner, SINBAD, University of Texas dan, Wlfl.³ Klasifikasi Meggitt-Wagner mudah digunakan, namun tidak memungkinkan



identifikasi PAD atau infeksi. Klasifikasi ini juga telah divalidasi untuk menilai kesembuhan dan kejadian amputasi ekstremitas bawah,¹⁶⁻²³ namun konsistensinya masih diragukan.²⁴ Dengan demikian, penggunaannya sebagai alat triase terbatas. Wifl membutuhkan penggunaan alat khusus untuk mengukur indeks perfusi kaki. Klasifikasi ini mencakup sebagian besar variabel penting untuk memungkinkan triase pasien UKD, namun tidak ideal untuk digunakan dalam perawatan primer/komunitas. Sistem klasifikasi University of Texas mengelompokkan UKD berdasarkan matriks 2-dimensi 4 x 4, menurut kedalaman (Kelas 0, 1, 2, 3) dan adanya infeksi (Stage B), iskemia (Stage C) atau keduanya (Stage D).²⁵ Publikasi awal klasifikasi ini²⁵ menggunakan kombinasi tanda dan gejala klinis, ditambah satu atau lebih kriteria non-invasif (pengukuran oksigen transkutan, ABI, atau tekanan sistolik ibu jari kaki) untuk menilai perfusi, sehingga kurang berguna untuk komunikasi antar tenaga kesehatan, karena peralatan tersebut mungkin tidak tersedia. Selain itu, hilangnya sensasi protektif dan ukuran (area) ulkus tidak dimasukkan dalam klasifikasi ini.

Sistem SINBAD dapat menilai area, kedalaman, adanya sepsis, arteriopati, dan denervasi serta lokasi dengan skor 0 atau 1 (lihat di bawah), dan maksimum 6 poin,²⁶ sesuai yang dijelaskan pada Tabel 1.



Tabel 1. Sistem SINBAD

| Kategori | Definisi | Skor |
|------------------------|---|------|
| <i>Lokasi luka</i> | Kaki depan | 0 |
| | Kaki tengah dan belakang | 1 |
| <i>Iskemia</i> | Aliran darah pedis ada: setidaknya satu nadi dapat terpalpasi | 0 |
| | Bukti klinis penurunan aliran darah pedis | 1 |
| <i>Neuropati</i> | Ada sensasi protektif | 0 |
| | Tidak ada sensasi protektif | 1 |
| <i>Infeksi Bakteri</i> | Tidak ada | 0 |
| | Ada | 1 |
| <i>Area</i> | Ulkus < 1cm ² | 0 |
| | Ulkus ≥ 1cm ² | 1 |
| <i>Kedalaman</i> | Ulkus terbatas pada kulit dan jaringan subkutan | 0 |
| | Ulkus mencapai otot, tendon atau lebih dalam | 1 |
| <i>Total skor</i> | | 6 |

Sistem SINBAD cukup sederhana dan dapat digunakan dengan cepat, tidak memerlukan peralatan khusus selain pemeriksaan klinis, dan berisi informasi yang diperlukan untuk memungkinkan triase oleh tim spesialis. Oleh karena itu, sistem ini dapat digunakan di tempat di mana peralatan khusus, termasuk peralatan non-invasif untuk pengukuran perfusi, tidak tersedia—yang mana merupakan kondisi yang mayoritas sering ditemukan. Jika digunakan untuk tujuan komunikasi antar tenaga kesehatan, penting sekali untuk juga mencantumkan deskripsi klinis masing-masing individu bukan hanya sekedar skor total. Sistem klasifikasi ini juga telah divalidasi untuk menilai kesembuhan ulkus dan prediksi amputasi,^{12,13,16-20,22,26} memiliki hasil yang baik, dan memiliki reliabilitas yang baik.^{24,27} Jadi, kualitas buktinya adalah sedang.



PICO: Pada pasien dengan UKD aktif, sistem klasifikasi/skoring apa yang harus digunakan untuk menilai prognosis pasien?

Rekomendasi 2: Jangan menggunakan sistem klasifikasi/skoring yang tersedia saat ini untuk memberikan prognosis individual pada pasien dengan diabetes dan ulkus kaki. (Kuat; Rendah).

Alasan: Kami menemukan 8 faktor berdasarkan studi kohort besar melibatkan pasien UKD yang dianggap berkaitan dengan ulkus yang tidak membaik, amputasi, dan kematian: gagal ginjal stadium akhir; PAD; hilangnya sensasi protektif; ukuran; kedalaman; lokasi (*hindfoot/forefoot*); ulkus tunggal/multipel; dan infeksi.³ Tidak ada sistem klasifikasi yang melibatkan ke-delapan faktor tersebut.

Agar dapat digunakan untuk menilai prognosis, sebuah sistem klasifikasi harus lengkap untuk dapat memberikan prediksi luaran masing-masing individu, namun juga dapat diisi dengan cepat supaya tidak mengganggu jam pelayanan, dan idealnya tidak membutuhkan pemeriksaan khusus selain dari pemeriksaan kaki rutin. Klasifikasi tersebut juga perlu divalidasi pada populasi pasien setempat, sebagaimana faktor dominan yang mempengaruhi luaran buruk UKD bervariasi di seluruh dunia. Validasi ini harus mencakup seberapa baik sistem klasifikasi memprediksi kesembuhan ulkus dan risiko amputasi. Sistem tersebut juga harus memiliki reliabilitas inter-observer dan intra-observer yang baik untuk memberikan penilaian prognosis yang konsisten dan memungkinkan pemantauan kemajuan intervensi. Belum ada satu pun dari sistem yang ada memenuhi kriteria ini, sehingga penelitian lebih lanjut mungkin diperlukan untuk memvalidasi klasifikasi yang ada atau untuk mengembangkan sistem klasifikasi/penilaian yang sesuai dengan kriteria ini.



Meggitt-Wagner, PEDIS, SINBAD, SEWSS, University of Texas dan Wifl telah divalidasi secara eksternal untuk memprediksi kesembuhan ulkus dan risiko amputasi ekstremitas bawah dalam studi kohort,³ tetapi tidak pada tingkat individu. Validasi Wifl sebagian besar telah dilakukan pada studi kohort pasien dengan iskemia ekstremitas berat di beberapa benua, dengan satu studi kohort yang spesifik untuk UKD dan lima studi tambahan yang melibatkan > 75% pasien dengan UKD.²⁸⁻³²

PEDIS awalnya dikembangkan sebagai klasifikasi deskriptif untuk digunakan dalam penelitian, dan tidak dirancang untuk tujuan prognostik. Sistem ini tidak mencakup faktor pasien (penyakit ginjal stadium akhir), atau lokasi atau jumlah ulkus kaki. PEDIS telah divalidasi dalam dua penelitian untuk menilai kesembuhan luka dan luaran ulkus yang tidak membaik, amputasi, dan kematian.^{16,17} Klasifikasi ini juga menunjukkan reliabilitas yang baik.²⁷ Meski demikian, sistem ini bukan sistem penilaian.

Klasifikasi Meggitt-Wagner cukup sederhana, namun konsistensinya masih diragukan. Sistem ini tidak mencakup hilangnya sensasi protektif, infeksi, dan iskemia, sehingga kegunaannya dapat bervariasi antar negara. Sistem ini juga terlalu sederhana untuk dapat memberikan informasi prognostik pada tingkat individu, dan hanya mencakup dua dari delapan faktor yang diidentifikasi oleh ahli.

University of Texas adalah klasifikasi deskriptif, bukan sistem penilaian, yang hanya berisi tiga dari delapan faktor prognostik yang diidentifikasi oleh ahli. Reliabilitas yang baik telah dilaporkan.^{24,27}

SINBAD dan SEWSS adalah sistem penilaian yang dirancang untuk memberikan informasi prognostik. Keduanya telah divalidasi secara eksternal untuk memprediksi kesembuhan luka dan kejadian amputasi ekstremitas bawah pada lebih dari satu benua,^{12,19,20,26,33} dan keduanya memiliki reliabilitas yang baik.^{27,34} Keduanya juga mengandung enam dari



delapan faktor prognostik yang diidentifikasi oleh ahli. Klasifikasi SEWSS rumit dan memakan waktu banyak untuk diisi. Meski penelitian telah menunjukkan reliabilitas yang baik, dalam perbandingan I I skor klasifikasi untuk amputasi ekstremitas bawah, SEWSS memiliki salah satu area terendah di bawah kurva pada analisis ROC untuk diskriminasi luaran baik atau buruknya penyembuhan.²⁰

Kualitas bukti untuk prediksi luaran UKD lemah dan tidak langsung berlaku untuk akurasi sistem klasifikasi dalam memprediksi hasil pasien individu. Oleh sebab itu, kami sangat tidak merekomendasikan untuk menggunakan sistem klasifikasi apapun untuk memprediksi luaran pasien.

PICO: Pada pasien dengan UKD aktif, apakah ada sistem klasifikasi/skor yang dapat memfasilitasi pengambilan keputusan untuk meningkatkan kesembuhan dan/atau menurunkan risiko amputasi?

Rekomendasi 3: Pada pasien diabetes dengan ulkus kaki yang terinfeksi, gunakan klasifikasi infeksi IDSA/IWGDF untuk mengklasifikasikan dan memandu pengelolaan infeksi. (Lemah; Sedang).

Rekomendasi 4: Pada pasien diabetes dengan ulkus kaki yang dirawat di fasilitas yang mempunyai sarana dan prasarana serta tenaga ahli di bidang intervensi vaskular, disarankan menggunakan skoring Wifl untuk membantu pengambilan keputusan dalam penilaian keadaan perfusi dan manfaat yang didapatkan dari tindakan revaskularisasi. (Lemah; Sedang).

Alasan: Hanya dua sistem klasifikasi yang telah dikembangkan yang menyediakan stratifikasi yang sejalan dengan pengambilan keputusan klinis: IWGDF/IDSA dan Wifl.³ Meski klasifikasi Wifl sudah mencakup



klasifikasi IWGDF/IDSA, dalam situasi di mana hanya infeksi yang dinilai dan tidak tersedia peralatan khusus untuk menggunakan sistem Wifi, klasifikasi infeksi IWGDF/IDSA dapat berdiri sendiri.

Klasifikasi IWGDF/IDSA terdiri dari empat tingkat keparahan IKD (Lihat Tabel 2). Sistem ini awalnya dikembangkan sebagai bagian dari klasifikasi PEDIS untuk tujuan penelitian dan digunakan sebagai pedoman untuk tatalaksana kaki, khususnya untuk mengidentifikasi pasien mana yang memerlukan rawat inap di rumah sakit untuk mendapatkan antibiotik intravena. Meskipun komponen setiap kelas cukup kompleks, dan penelitian sebelumnya hanya menunjukkan reliabilitas sedang, kriteria tersebut sudah banyak digunakan. Tidak mengherankan, mengingat konteks klasifikasi IWGDF/IDSA, klasifikasi ini merupakan prediktor kuat kebutuhan rawat inap.³⁵ Klasifikasi ini juga telah divalidasi untuk menilai risiko amputasi mayor dan minor.²⁰⁻²⁴

Kedua klasifikasi telah divalidasi pada beberapa kesempatan untuk berbagai luaran klinis dengan hasil yang konsisten dan reliabilitas yang memadai. Jadi, kualitas buktinya adalah kuat. Karena kompleksitas dan penilaian yang terbatas pada populasi dan konteks yang berbeda, bagaimanapun, kekuatan rekomendasinya lemah.



Tabel 2. Klasifikasi Infeksi Kaki Diabetes Berdasarkan IWGDF/IDSA

| Manifestasi Klinis | Tingkat Keparahan Infeksi | Grade PEDIS |
|---|---------------------------|-------------|
| Luka tidak bernanah/purulen atau tidak ada manifestasi inflamasi | <i>Tidak terinfeksi</i> | 1 |
| Terdapat ≥ 2 manifestasi inflamasi (sekret yang purulen, atau eritema, nyeri tekan, bengkak, kehangatan, atau indurasi), namun selulitis/eritema meluas ≤ 2 cm dari tepi luka, dan infeksi terbatas pada kulit atau jaringan subkutan superfisial; tidak ada komplikasi lokal atau penyakit sistemik lainnya | Ringan | 2 |
| Manifestasi inflamasi seperti di atas dengan kondisi sistemik yang baik dan metabolik yang stabil, tetapi memiliki ≥ 1 karakteristik berikut: selulitis meluas > 2 cm, garis limfangitis (<i>lyphangitic streaking</i>), menyebar di bawah fasia superfisial, abses sampai jaringan subkutan dalam, gangren, dan keterlibatan otot, tendon, sendi, atau tulang | Sedang | 3 |
| Infeksi di atas yang disertai dengan gejala toksisitas sistemik pada pasien atau instabilitas metabolik (mis. demam, menggigil, takikardi, hipotensi, kebingungan, muntah, leukositosis (> 12.000), asidosis, hiperglikemia berat, atau azotemia) | Berat | 4 |

Klasifikasi Wifl (Lihat Tabel 3) merupakan kombinasi antara skor luka (berdasarkan kedalaman ulkus atau luas gangren), iskemia (berdasarkan tekanan sistolik pembuluh darah di pergelangan kaki, tekanan oksigen jaringan pada jari kaki atau $TcPO_2$) dan manifestasi infeksi kaki (berdasarkan kriteria IWGDF/IDSA) untuk memprediksi risiko amputasi dalam satu tahun serta manfaat tindakan revaskularisasi dalam satu tahun. Keduanya kemudian dikelompokkan menjadi risiko sangat rendah, rendah, sedang, atau tinggi.³⁶ Hal ini memiliki manfaat jika parameter tekanan perfusi ($TcpO_2$) ditambahkan dengan kriteria luka dan infeksi, untuk dapat



memberikan gambaran luka yang lebih holistik saat mengambil keputusan tindakan revaskularisasi. Walaupun kriteria Wifl tidak memiliki penilaian pada reproduktifitas dalam penelitian kohort UKD, namun kriteria Wifl memiliki reproduktivitas yang baik pada pengelolaan PAD.³² Kajian ini telah divalidasi dalam satu studi kohort yang eksklusif pada pasien DFU aktif. Beberapa studi telah menunjukkan validasi dalam memprediksi hasil tindakan dengan kondisi klinis seperti penyembuhan luka, waktu penyembuhan, kebutuhan tindakan revaskularisasi, amputasi ekstremitas bawah/*LEA (lower Extrimity Amputation)*, lama bebas amputasi, dan mortalitas.²⁸⁻³¹ Kebutuhan untuk tindakan dan waktu untuk melakukan revaskularisasi dapat dibantu dengan menggunakan kriteria kombinasi estimasi risiko amputasi dan estimasi manfaat revaskularisasi.



Tabel 3. Sistem Wifl

| Grade Luka | Karakteristik Luka Kaki Diabetes | Gangren |
|------------|---|--|
| 0 | Tidak ada ulkus | Tidak ada gangren |
| | <i>Deskripsi klinis: kehilangan dari jaringan minor. Dapat dilakukan tindakan amputasi (1 atau 2 digit) atau dapat ditutup kulit (skin coverage)</i> | |
| 1 | Ulkus kecil dan dangkal pada pada tungkai bagian distal atau kaki; tidak ada tulang yang terlihat, kecuali terbatas pada phalanx distal | Tidak ada gangren |
| | <i>Deskripsi klinis: kehilangan jaringan minor. Dapat dilakukan tindakan amputasi digital sederhana (1 atau 2 digit) atau dapat ditutup kulit (skin coverage)</i> | |
| 2 | Ulkus yang lebih dalam dengan dasar tulang, sendi atau tendon; umumnya tidak melibatkan tumit; apabila sampai terkena tumit umumnya masih dangkal dan tidak melibatkan tulang kalkaneus | Perubahan gangren terbatas pada digit |
| | <i>Deskripsi klinis: kehilangan jaringan mayor, dapat diselamatkan dengan melakukan tindakan amputasi digital multipel (≥ 3 jari) atau tindakan amputasi trans metatarsal (TMA) atau dapat ditutup kulit (skin coverage)</i> | |
| 3 | Ulkus yang luas dan dalam, melibatkan kaki depan dan/atau kaki tengah; ulkus dalam pada tumit yang bisa disertai keterlibatan tulang kalkaneal | Gangren luas yang melibatkan kaki bagian depan dan/atau kaki bagian tengah; disertai adanya jaringan nekrosis tumit sampai lapisan dalam, disertai keterlibatan tulang kalkaneal |
| | <i>Deskripsi klinis: luka dengan kehilangan jaringan luas, yang hanya dapat diselamatkan dengan tindakan rekonstruksi kaki yang rumit atau TMA non-tradisional (Chopart atau Lisfranc); flap coverage atau tindakan rekonstruksi yang rumit, dilakukan untuk luka dengan tingkat kerusakan jaringan lunak yang berat.</i> | |



| Grade Iskemia | Ankle-Brachial Index | Tekanan sistolik pada dorsalis pedis atau tibialis posterior (mmHg) | Tekanan oksigen transkutan pada jari kaki (mmHg) |
|---------------|----------------------|---|--|
| 0 | ≥ 0,80 | > 100 | ≥ 60 |
| 1 | 0,6 – 0,79 | 70 - 100 | 40 - 59 |
| 2 | 0,4 – 0,59 | 50 - 70 | 30 - 39 |
| 3 | ≤ 0,39 | < 50 | < 30 |

| Grade Infeksi Kaki | Manifestasi Klinis |
|--------------------|---|
| 0 | <p>Tidak ada gejala atau tanda-tanda infeksi</p> <p>Adanya infeksi, didefinisikan oleh adanya 2 dari berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembengkakan atau indurasi lokal • Eritema > 0.5 sampai ≤ 2 cm di sekitar ulkus • Nyeri tekan atau nyeri lokal • Kehangatan lokal • <i>Discharge</i> purulen (sekresi tebal, opaque sampai putih, atau <i>sanguinous</i>) |
| 1 | <p>Infeksi lokal yang hanya melibatkan kulit dan jaringan subkutan (tanpa keterlibatan jaringan yang lebih dalam dan tanpa tanda-tanda sistemik seperti dijelaskan di bawah)</p> <p>Eksklusi penyebab respons inflamasi kulit lainnya (mis. trauma, gout, neuro-osteartropati Charcot akut, fraktur, trombosis, stasis vena)</p> |
| 2 | <p>Infeksi lokal (seperti dijelaskan di atas) dengan eritema > 2 cm, atau melibatkan struktur yang lebih dalam daripada kulit dan jaringan subkutan (mis., abses, osteomielitis, artritis septik, fasiitis), dan</p> <p>Tidak ada tanda-tanda respons inflamasi sistemik (seperti dijelaskan di bawah)</p> |
| 3 | <p>Infeksi lokal (seperti dijelaskan di atas) dengan tanda-tanda SIRS, dimanifestasikan oleh dua atau lebih hal berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suhu > 38 °C atau < 36 °C • Denyut nadi > 90x/menit • frekuensi pernafasan > 20 nafas/menit atau PaCO₂ < 32 mmHg • Jumlah sel darah putih > 12,000 atau < 4000 cu/mm atau 10% bentuk imature (band) |

SIRS = systemic inflammatory response signs



PICO: Pada pasien dengan UKD aktif, sistem klasifikasi/skorings apakah yang harus digunakan untuk memfasilitasi audit regional/nasional/internasional antar institusi?

Rekomendasi 5: Gunakan sistem SINBAD untuk setiap audit regional/nasional/internasional untuk memungkinkan perbandingan antar institusi pada luaran dari pasien diabetes dengan ulkus kaki. (Kuat; Tinggi).

Alasan: Pada panduan ini, istilah *audit* mengacu pada karakterisasi semua pasien UKD yang ditangani pada area/pusat kesehatan tertentu, yang digunakan untuk membandingkan luaran pasien dengan standar populasi atau nasional, tanpa menyinggung biaya yang dikeluarkan untuk perawatan. Idealnya, satu sistem klasifikasi harus digunakan secara internasional untuk memungkinkan perbandingan luaran. Untuk melakukan ini, sistem klasifikasi tersebut harus mampu menilai secara akurat keparahan UKD di berbagai spektrum etiologi. Dengan demikian, sistem layanan kesehatan di mana PAD menjadi kontributor utama ulkus yang tidak sembuh dan amputasi ekstremitas bawah dapat tetap dibandingkan dengan sistem layanan kesehatan di mana infeksi menjadi penyebab utama amputasi ekstremitas bawah karena ketersediaan antibiotik yang terbatas. Selain itu, sistem tersebut harus mudah digunakan, dan tidak memerlukan peralatan khusus, untuk memungkinkan data klinis yang diperlukan dikumpulkan secara rutin dari semua pasien di semua layanan kesehatan, termasuk pusat layanan kesehatan dengan ketersediaan sumber daya rendah hingga tinggi. Saat ini, SINBAD adalah satu-satunya sistem klasifikasi yang memenuhi semua kriteria tersebut. Sistem ini telah divalidasi untuk menilai kesembuhan dan amputasi ekstremitas bawah pada populasi UKD yang



beragam,^{12,19,20,26,33} dan telah terbukti dapat diterima oleh dokter dari *UK National Diabetes Foot Care* pada lebih dari 20.000 pasien UKD.¹² Untuk alasan ini, kualitas bukti tinggi dan kekuatan rekomendasi dianggap kuat.

PERTIMBANGAN

- Buku panduan ini tidak dapat merekomendasikan satu sistem klasifikasi/skoring yang ada untuk memberikan gambaran prognosis perindividu, yang dapat digunakan untuk membantu dalam pengelolaan pasien atau membantu keluarga yang terlibat dalam perawatan. Penelitian berikutnya harus diarahkan untuk mengembangkan dan memvalidasi sistem klasifikasi sederhana yang dapat direproduksi untuk memprediksi prognosis individu dengan ulkus kaki diabetes.
- Semua sistem klasifikasi yang ada saat ini sudah tervalidasi dan tidak ada satu sistem klasifikasi tersebut yang mengandung semua faktor-faktor klinis dapat digunakan untuk menentukan prognostik. Penelitian berikutnya harus diarahkan untuk menentukan apakah dengan menambah kompleksitas klasifikasi dengan memasukkan faktor risiko seperti ESRD, ulkus tunggal/multipel, lokasi ulkus yang lebih detail (seperti plantar/dorsum) atau pengukuran iskemia tungkai yang lebih detail dapat meningkatkan validitas sistem secara bermakna untuk memprediksi hasil, tanpa mengompromi reliabilitas atau utilitas klinis.
- Kami menganggap bahwa mungkin tidak pernah ada sistem klasifikasi UKD tunggal, karena spesifikasi klasifikasi apa pun akan sangat bergantung pada tujuan dan keadaan klinisnya.



KATA PENUTUP

Penggunaan klasifikasi UKD sangat penting dalam praktik sehari-hari. Hal ini dapat membantu komunikasi antar tenaga kesehatan, penilaian prognosis dan pemilihan strategi pengobatan terbaik, dan audit hasil klinis terhadap unit dan populasi. Keputusan penggunaan klasifikasi harus bergantung pada variabelnya, bukti yang tersedia seputar validitas dan reliabilitasnya, hasil klinis dan tujuan terkait. Kami menyarankan para klinisi untuk menggunakan klasifikasi sesuai dengan yang sudah dijelaskan dalam buku pedoman ini. Untuk penggunaannya perlu dilengkapi dengan alat diagnostik khusus yang sesuai dengan standar yang digunakan.

ACKNOWLEDGEMENTS

Matilde Monteiro-Soares' work was financed by Project "NORTE-01-0145-FEDER-000016" (NanoSTIMA) that was financed by the North Portugal Regional Operational Programme (NORTE 2020), under the PORTUGAL 2020 Partnership Agreement, and through the European Regional Development Fund (ERDF).

We would like to thank the following external experts for their review of our PICO's and guideline for clinical relevance: Kristien van Acker (Belgium), Lee Rogers (USA), Roberto Anichini (Italy) and Shigeo Kono (Japan).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENTS

Production of the 2019 IWGDF Guidelines was supported by unrestricted grants from: Molnlycke Healthcare, Acelyt, ConvaTec, Urgo Medical, Edixomed, Klaveness, Reapplied, Podartis, Aurealis, SoftOx, Woundcare Circle, and Essity. These sponsors did not have any communication related to the systematic reviews of the literature or



related to the guidelines with working group members during the writing of the guidelines, and have not seen any guideline or guideline-related document before publication.

All individual conflict of interest statement of authors of this guideline can be found at: <https://iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies/>



REFERENCES


1. Organization WH. Global report on diabetes 2016 07.01.2019.
2. Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(24):2367-75.
3. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Russell D, Game F. Diabetic foot ulcer classifications: a critical review. *Diab Metab Res Rev*. 2019; In press.
4. Armstrong DG, Peters EJ. Classification of wounds of the diabetic foot. *Current diabetes reports*. 2001;1(3):233-8.
5. Game F. Classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2016;32:186-94.
6. González de la Torre H, Mosquera Fernández A, Quintana Lorenzo M, Perdomo Pérez E, Montesdeoca Q, ^a del Pino M. Clasificaciones de lesiones en pie diabético: Un problema no resuelto. *Gerokomos*. 2012;23(2):75-87.
7. Jeffcoate W, Macfarlane R, Fletcher E. The description and classification of diabetic foot lesions. *Diabetic Medicine*. 1993;10(7):676-9.
8. Monteiro-Soares M, Martins-Mendes D, Vaz-Carneiro A, Sampaio S, Dinis-Ribeiro M. Classification systems for lower extremity amputation prediction in subjects with active diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2014;30(7):610-22.
9. Boyko EJ, Seelig AD, Ahroni JH. Limb-and Person-Level Risk Factors for Lower-Limb Amputation in the Prospective Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes care*. 2018;dc172210.
10. Fife CE, Horn SD, Smout RJ, Barrett RS, Thomson B. A predictive model for diabetic foot ulcer outcome: the Wound Healing Index. *Advances in wound care*. 2016;5(7):279-87.
11. Gershater M, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52(3):398-407.
12. NHS. National Diabetes Foot Care Audit Third Annual Report. In: Partnership HQI, editor. <https://www.hqip.org.uk/wp-content/uploads/2018/03/National-Diabetes-Foot-Care-Audit-2014-2017.pdf> 2018.
13. Oyibo S, Jude E, Tarawneh I, Nguyen H, Armstrong D, Harkless L, et al. The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine*. 2001;18(2):133-8.
14. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008;51(5):747-55.



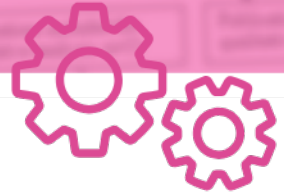
15. Yotsu RR, Pham NM, Oe M, Nagase T, Sanada H, Hara H, et al. Comparison of characteristics and healing course of diabetic foot ulcers by etiological classification: neuropathic, ischemic, and neuro-ischemic type. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2014;28(4):528-35.
16. Abbas Z, Lutale J, Game F, Jeffcoate W. Comparison of four systems of classification of diabetic foot ulcers in Tanzania. *Diabetic Medicine*. 2008;25(2):134-7.
17. Chuan F, Tang K, Jiang P, Zhou B, He X. Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. *PLoS one*. 2015;10(4):e0124739.
18. Gul A, Basit A, Ali SM, Ahmadani MY, Miyan Z. Role of wound classification in predicting the outcome of diabetic foot ulcer. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2006;56(10):444.
19. Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *International wound journal*. 2017;14(3):537-45.
20. Monteiro-Soares M, Martins-Mendes D, Vaz-Carneiro A, Dinis-Ribeiro M. Lower-limb amputation following foot ulcers in patients with diabetes: classification systems, external validation and comparative analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2015;31(5):515-29.
21. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes care*. 2001;24(1):84-8.
22. Parisi MCR, Zantut-Wittmann DE, Pavin EJ, Machado H, Nery M, Jeffcoate WJ. Comparison of three systems of classification in predicting the outcome of diabetic foot ulcers in a Brazilian population. *European journal of endocrinology*. 2008;159(4):417-22.
23. Van Acker K. The choice of diabetic foot ulcer classification in relation to the final outcome. *Wounds*. 2002;14:16-25.
24. Bravo-Molina A, Linares-Palomino JP, Vera-Arroyo B, Salmerón-Febres LM, Ros-Díe E. Inter-observer agreement of the Wagner, University of Texas and PEDIS classification systems for the diabetic foot syndrome. *Foot and Ankle Surgery*. 2016.
25. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 1996;35(6):528-31.
26. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes care*. 2008;31(5):964-7.
27. Forsythe RO, Ozdemir BA, Chemla ES, Jones KG, Hinchliffe RJ. Interobserver Reliability of Three Validated Scoring Systems in the Assessment of Diabetic Foot Ulcers. *The international journal of lower extremity wounds*. 2016;15(3):213-9.



28. Hicks CW, Canner JK, Karagozlu H, Mathioudakis N, Sherman RL, Black III JH, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI) classification system correlates with cost of care for diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *Journal of vascular surgery*. 2018;67(5):1455-62.
29. Hicks CW, Canner JK, Mathioudakis N, Sherman R, Malas MB, Black III JH, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI) classification independently predicts wound healing in diabetic foot ulcers. *Journal of vascular surgery*. 2018.
30. Mathioudakis N, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Lum YW, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI) classification system predicts wound healing but not major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *Journal of vascular surgery*. 2017;65(6):1698-705. e1.
31. Robinson WP, Loretz L, Hanesian C, Flahive J, Bostrom J, Lunig N, et al. Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, foot Infection (WIfI) score correlates with the intensity of multimodal limb treatment and patient-centered outcomes in patients with threatened limbs managed in a limb preservation center. *Journal of vascular surgery*. 2017;66(2):488-98. e2.
32. Weaver ML, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Mathioudakis N, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI) classification system predicts wound healing better than direct angiosome perfusion in diabetic foot wounds. *Journal of vascular surgery*. 2018.
33. Huang Y, Xie T, Cao Y, Wu M, Yu L, Lu S, et al. Comparison of two classification systems in predicting the outcome of diabetic foot ulcers: the Wagner grade and the Saint-Elián Wound score systems. *Wound Repair and Regeneration*. 2015;23(3):379-85.
34. Martínez-De Jesús FR. A checklist system to score healing progress of diabetic foot ulcers. *The international journal of lower extremity wounds*. 2010;9(2):74-83.
35. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clinical infectious diseases*. 2007;44(4):562-5.



BAB 8 Pengembangan dan Metodologi Pedoman IWGDF 2019



Bagian dari Pedoman IWGDF 2019
mengenai Pencegahan dan Tatalaksana
Kaki Diabetes

Penulis

S. A. Bus,¹ J. J. Van Netten,^{1,2} R. J. Hinchliffe,³ J. Apelqvist,⁴ B. A. Lipsky,⁵ and N. C. Schaper⁶; on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF).

Institusi

¹Amsterdam UMC, location Academic Medical Center, Department of Rehabilitation, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands.

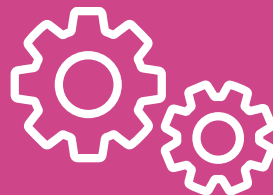
²Diabetic foot clinic, Department of Surgery, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo and Hengelo, the Netherlands.

³Bristol Centre for Surgical Research, University of Bristol, Bristol, UK.

⁴Department of Endocrinology, University Hospital of Malmö, Sweden

⁵Department of Medicine, University of Washington, Seattle, USA

⁶Div. Endocrinology, MUMC+, CARIM and CAPHRI Institute, Maastricht, The Netherlands,



Kata kunci

Pengembangan pedoman, GRADE, IWGDF, tinjauan sistematis, kaki diabetes, ulkus kaki



ABSTRAK

Komplikasi kaki diabetes merupakan komplikasi yang menakutkan karena menyebabkan penderitaan pasien dan menjadi beban bagi masyarakat dan pemerintah. Pengembangan pedoman penyakit kaki diabetes internasional berbasis bukti merupakan salah satu bentuk penghematan biaya kesehatan yang paling efektif, asalkan pedoman tersebut berfokus pada tujuan, berbasis bukti dan diimplementasikan dengan baik.

The International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) telah mempublikasikan dan memperbaharui pedoman internasional sejak tahun 1999. Pembaharuan pada tahun 2019 didasarkan pada perumusan pertanyaan dan hasil klinis, tinjauan literatur yang sistematis, dan dengan rekomendasi serta alasan yang spesifik, jelas, dan tidak ambigu, dan semuanya menggunakan sistem *Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE)*.

Dalam dokumen ini kami menjelaskan pengembangan Pedoman IWGDF 2019 untuk pencegahan dan pengelolaan penyakit kaki diabetes, yang terdiri atas enam bab, masing-masing bab disiapkan oleh tim ahli internasional yang bekerja secara terpisah. Dokumen ini memberikan pedoman terkait penyakit kaki diabetes pada: pencegahan; *offloading*; penyakit arteri perifer; infeksi, intervensi penyembuhan luka; dan, klasifikasi ulkus kaki diabetes. Berdasarkan keenam bab ini, Dewan Editorial IWGDF juga mengeluarkan pedoman praktis. Masing-masing pedoman dilakukan tinjauan oleh anggota Dewan Editorial IWGDF beserta pakar internasional independen di setiap bidang.

Kami percaya jika tenaga kesehatan profesional mengikuti rekomendasi pedoman IWGDF 2019 ini, dan bila diperlukan menerapkannya dalam situasi setempat, sehingga dapat meningkatkan upaya pencegahan dan pengelolaan penyakit kaki diabetes serta mengurangi beban pasien dan masyarakat yang diakibatkannya di seluruh dunia.



PENDAHULUAN

Prevalensi global diabetes melitus sudah mencapai 425 juta pada tahun 2017 dan diperkirakan meningkat menjadi 629 juta pada tahun 2045; 75% dari mereka tinggal di negara-negara berpenghasilan rendah atau menengah.¹ Penyakit kaki diabetes adalah sumber penderitaan pasien dan biaya masyarakat yang paling utama. Frekuensi dan tingkat keparahan masalah kaki pada pasien diabetes bervariasi tiap wilayah, sebagian besar karena perbedaan kondisi ekonomi dan perawatan kaki standar.² Ulkus kaki merupakan masalah yang paling sering ditemui, dengan insiden tahunan sekitar 2%-4% di negara berpenghasilan tinggi,² kemungkinan lebih tinggi di negara berpenghasilan lebih rendah, dan prevalensi seumur hidup diperkirakan 19%-34%.³

Faktor-faktor terpenting yang dapat menyebabkan terbentuknya ulkus kaki adalah neuropati perifer, deformitas kaki terkait neuropati motor, trauma kaki minor, dan penyakit arteri perifer.³ Faktor-faktor tersebut dapat mengakibatkan pasien berisiko mengalami ulserasi kulit, sehingga membuat kaki menjadi mudah terkena infeksi yang merupakan masalah medis urgen. Hanya dua pertiga ulkus kaki diabetes yang akan sembuh,⁴ dan hingga 28% dapat menyebabkan amputasi ekstremitas bawah.⁵ Setiap tahunnya, lebih dari 1 juta pasien diabetes kehilangan setidaknya satu kaki karena penyakit kaki diabetes, dan diestimasi dalam setiap 20 detik, pasien diabetes kehilangan anggota tubuh bagian bawah di dunia.⁶

Penyakit kaki diabetes tidak hanya merupakan tragedi untuk pasien, tetapi juga mempengaruhi keluarga pasien dan secara umum, menyebabkan beban finansial pada sistem kesehatan dan masyarakat. Di negara-negara berpenghasilan rendah, biaya pengobatan/perawatan ulkus kaki diabetes yang kompleks setara dengan pendapatan tahunan selama 5.7 tahun, yang berpotensi menyebabkan kehancuran finansial untuk pasien



dan keluarganya.⁷ Berinvestasi dalam pedoman penyakit kaki diabetes internasional berbasis bukti merupakan salah satu bentuk penghematan biaya kesehatan yang paling efektif, asalkan pedoman tersebut berfokus pada tujuan dan diimplementasikan dengan baik.^{8,9}

INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT

International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF; www.iwdfguidelines.org), yang didirikan pada tahun 1996, terdiri dari para ahli dari hampir semua disiplin ilmu yang terlibat dalam perawatan pasien dengan penyakit kaki diabetes. IWGDF bertujuan untuk mencegah, atau setidaknya mengurangi, kejadian tidak diharapkan dari penyakit kaki diabetes, dengan mengembangkan dan terus-menerus memperbarui pedoman internasional untuk digunakan oleh tenaga kesehatan yang terlibat dalam perawatan kaki diabetes. Pengembangan dan pembaharuan pedoman merupakan tugas dari tim kerja Pedoman IWGDF. Pada tahun 1999, IWGDF mengeluarkan/mempublikasikan versi pertama "International Consensus on the Diabetic Foot" dan "Practical Guidelines on the Management and the Prevention of the Diabetic Foot". Publikasi ini telah diterjemahkan ke dalam 26 bahasa, dan lebih dari 100,000 salinan telah didistribusikan ke seluruh dunia. Dikarenakan sistem kesehatan dan prevalensi patologi berbeda di setiap wilayah di dunia, pedoman ini harus disesuaikan dengan keadaan setempat, jika perlu. Dokumen-dokumen ini telah diperbaharui sebanyak lima kali.



DARI KONSENSUS MENJADI PEDOMAN BERBASIS BUKTI

Pedoman awal, dan setiap pembaharuan berikutnya, dikembangkan dengan proses konsensus dan ditulis oleh panel ahli di lapangan. Sejak tahun 2007, pedoman ini diinformasikan menggunakan tinjauan literatur sistematis. Pedoman ini ditinjau dan direvisi oleh Dewan Editorial IWGDF, kemudian dikirimkan kepada perwakilan IWGDF di seluruh dunia untuk dilakukan evaluasi kritis, yang berujung dengan teks yang disepakati. Akhirnya, IWGDF merekrut perwakilan dari lebih dari 100 negara di seluruh dunia untuk membantu menerapkan praktik yang direkomendasikan. Pada tahun 2015, kami merumuskan rekomendasi untuk praktis klinis dengan menggunakan sistem GRADE (lihat di bawah), berdasarkan bukti yang tersedia dan pendapat ahli.

PEMBAHARUAN 2019

Untuk pedoman IWGDF 2019, Dewan Editorial mengundang ketua dengan ahli internasional yang dipilih untuk membentuk enam tim kerja multidisiplin, masing-masing bertugas untuk membuat pedoman mengenai salah satu topik berikut:

- Pencegahan ulkus kaki pada pasien diabetes yang berisiko
- Intervensi *offloading* untuk penyembuhan ulkus kaki pada pasien diabetes
- Diagnosis, prognosis, dan pengelolaan penyakit arteri perifer pada pasien dengan ulkus kaki diabetes
- Diagnosis dan pengelolaan infeksi kaki pada pasien diabetes
- Intervensi untuk meningkatkan penyembuhan ulkus kaki kronik pada pasien diabetes
- Klasifikasi ulkus kaki diabetes



Lima bab pertama dari pedoman merupakan pembaharuan dari topik pedoman 2015, sedangkan pedoman mengenai klasifikasi ulkus kaki diabetes adalah topik baru untuk pedoman 2019. Semuanya dapat dilihat di www.iwgdfguidelines.org. Seperti dalam versi sebelumnya, Dewan Editorial IWGDF membuat dokumen berjudul "*Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease*", yang berdasarkan enam bab pedoman ini, dengan tujuan sebagai ringkasan bagian-bagian yang penting dari pencegahan dan pengelolaan penyakit kaki diabetes. Kami menyarankan para klinisi dan tenaga kesehatan lainnya untuk membaca seluruh bab pedoman mengenai setiap topik untuk rekomendasi yang spesifik dan terperinci serta alasan yang mendasarinya, serta tinjauan sistematis terkait untuk pembahasan bukti yang detail. Selain itu, baru pada tahun 2019, publikasi ini memberikan penjelasan yang lebih detail mengenai metodologi GRADE dan penulisan rekomendasi serta alasan yang mendukung.

Baru juga di tahun 2019, masing-masing kelompok kerja di awal merumuskan pertanyaan klinis dan hasil yang relevan untuk memandu meninjau literatur yang tersedia dengan sistematis dan penulisan rekomendasi. Pertanyaan-pertanyaan klinis ini ditinjau oleh panel internasional yang terdiri dari para ahli eksternal yang independen dan enam anggota Dewan Editorial IWGDF. Setelah rancangan pedoman dengan rekomendasi dihasilkan, kemudian dikirim kepada para ahli eksternal untuk ditinjau (lihat di bawah untuk rincian). Hal baru yang terakhir di tahun 2019 adalah terbentuknya dokumen "Definisi dan Kriteria" untuk istilah-istilah yang paling sering digunakan pada penyakit kaki diabetes. Anggota Dewan Editorial IWGDF (para penulis publikasi ini), dengan total 49 anggota kelompok kerja, dan total 50 para ahli eksternal dari 40 negara dan 5 benua, terlibat dalam pengembangan Pedoman IWGDF 2019.



Keenam pedoman, tinjauan sistematis yang mendukung pedoman tersebut, pedoman praktis, dokumen pengembangan dan metodologi ini, serta dokumen definisi dan kriteria dipublikasikan sebagai artikel yang dapat diakses melalui online, www.iwgdfguidelines.org. Kami menyarankan tenaga kesehatan, dinas kesehatan, dan pembuat kebijakan untuk menyediakan penggunaan pedoman ini sebagai dasar untuk mengembangkan pedoman lokal (regional atau nasional) mereka sendiri.

METODOLOGI YANG DIGUNAKAN UNTUK TINJAUAN SISTEMATIS DAN PEDOMAN IWGDF 2019

Bagian ini menjelaskan berbagai langkah dan metode yang ditetapkan oleh Dewan Editorial IWGDF untuk digunakan oleh kelompok kerja multidisiplin yang ditunjuk untuk mengembangkan pedoman pencegahan dan pengelolaan penyakit kaki diabetes. Tujuannya adalah untuk menghasilkan tinjauan sistematis berkualitas tinggi untuk membantu menginformasikan masing-masing pedoman, mempromosikan konsistensi antar tiap pedoman yang dikembangkan, dan memastikan dokumen memiliki kualitas yang tinggi.

Dalam pedoman IWGDF, kami menggunakan metodologi GRADE, yang disusun berdasarkan pertanyaan klinis dalam format PICO (*Patient-Intervention-Comparison-Outcome*), pencarian sistematis dan penilaian bukti yang tersedia, diikuti dengan pengembangan rekomendasi serta alasannya (10,11). Kami akan menjelaskan lima tugas utama dalam pengembangan pedoman: 1) perumusan pertanyaan klinis, 2) pemilihan penilaian hasil yang relevan, 3) melakukan tinjauan sistematis dari literatur yang tersedia, 4) penulisan rekomendasi untuk praktik klinis, dan 5) tinjauan dan umpan balik eksternal.



I. PERUMUSAN PERTANYAAN KLINIS

Setiap kelompok kerja memulai proses penilaian pedoman dengan merumuskan pertanyaan klinis mengenai masalah yang ingin dibahas. Hal ini dilakukan untuk memberikan fokus dan struktur pembentukan pedoman berbasis bukti, yang sejalan dengan apa yang klinisi atau pasien akan tanyakan mengenai perawatan pada praktik klinis untuk pasien dengan penyakit kaki diabetes. Pertanyaan-pertanyaan ini secara umum meliputi diagnosis atau tatalaksana, dan anggota kelompok kerja mencapai konsensus pada pertanyaan klinis tersebut.

Pertanyaan klinis menggunakan format "PICO", sebuah akronim yang setidaknya termasuk populasi (P) berisiko (siapa yang kamu teliti?), intervensi (I) yang direncanakan (apa yang akan kamu kerjakan?) dan hasil/*outcome* (O) yang diharapkan (apa konsekuensi dari intervensi yang diberikan?). C merupakan pembanding atau kontrol, dan bisa menjadi alternatif utama dari intervensi yang dipertimbangkan, tetapi tidak selalu diperlukan atau tersedia.

Pertanyaan klinis yang dibuat oleh tiap kelompok kerja kemudian ditinjau oleh Dewan Editorial IWGDF, dan oleh panel ahli eksternal internasional independen di lapangan untuk memastikan relevansi global. Para ahli ini (total 6-13 per kelompok kerja) dipilih oleh kelompok kerja, di bawah bimbingan Dewan Editorial. Setelah dilakukan revisi berdasarkan tinjauan ini, pertanyaan klinis kemudian diselesaikan pada bulan Juni 2018.

2. PEMILIHAN PENILAIAN HASIL YANG RELEVAN

Setiap kelompok kerja merancang penilaian hasil untuk dapat fokus pada pemilihan topik yang relevan untuk tinjauan sistematis. Bukti harus dilaporkan untuk hasil spesifik ini. Meski kelompok kerja tidak memiliki set hasil utama penyakit kaki diabetes yang tervalidasi untuk berkonsultasi,



mereka menggunakan set hasil yang ditentukan oleh IWGDF-EWMA¹² sebagai panduan untuk menentukan hasil mereka.

Tiap hasil diklasifikasikan berdasarkan perannya dalam pengambilan keputusan seperti: "sangat penting/kritikal"; "penting, tetapi tidak kritis"; atau "tidak penting". Semua kelompok kerja diinformasikan bahwa hasil yang sangat penting/kritikal, yang memiliki efek yang lebih besar dalam pengambilan keputusan dan rekomendasi, merupakan yang paling penting untuk dibahas.

3. MELAKUKAN TINJAUAN SISTEMATIS

Setiap kelompok kerja mengerjakan setidaknya satu tinjauan sistematis literatur medis yang dirancang untuk membentuk dasar dari pedoman yang berbasis bukti. Tiap tinjauan sistematis disiapkan berdasarkan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹³ (<http://www.prisma-statement.org>). Tiap kelompok kerja menggunakan AMSTAR untuk memeriksa apakah mereka membahas aspek paling penting dalam tinjauan sistematis mereka (https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php). Tinjauan sistematis secara prospektif terdaftar dalam database PROSPERO untuk tinjauan sistematis (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>).

Database literatur yang digunakan untuk tiap tinjauan sistematis adalah PubMed (via Medline), dan antara EMBASE (via Ovid SP), database Cochrane, atau keduanya. Tiap kelompok kerja menyusun string pencarian untuk setiap database. Kelompok kerja individu dapat berkonsultasi dengan pustakawan medis untuk membantu merancang string pencarian mereka. Desain penelitian yang termasuk dalam tinjauan sistematis adalah meta-analisis, tinjauan sistematis, dan *randomized controlled trials* (RCT). Berdasarkan jumlah publikasi yang ditemukan dengan desain penelitian



yang tinggi ini, kelompok kerja juga dapat mengikutsertakan desain penelitian yang lebih rendah, seperti, non-RCT, studi kasus-kontrol, studi kohort, studi sebelum-dan-sesudah (terkontrol), *interrupted time series*, studi prospektif dan retrospektif tidak terkontrol, studi potong lintang, dan seri kasus. Laporan kasus tidak dimasukkan ke dalam tinjauan sistematis.

Registrasi trial

Kelompok kerja mencari registrasi trial yang dapat memiliki informasi berharga tentang penelitian yang telah dilakukan namun belum dipublikasikan. Registrasi trial yang dicari adalah *The World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform* (WHO-ICTRP) (<http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>) dan *ClinicalTrials.gov* (<https://clinicaltrials.gov>). String pencarian yang disederhanakan dari string pencarian asli untuk tinjauan sistematis digunakan untuk mencari studi yang relevan dalam database trial ini.

Set Validasi

Untuk memastikan bahwa string pencarian yang digunakan untuk tinjauan sistematis kuat, kelompok kerja membuat sebuah set validasi, yaitu sekitar 20 publikasi utama yang diketahui untuk tiap tinjauan sistematis sebelum melakukan pencarian literatur. Jika tiap publikasi dalam set validasi tidak teridentifikasi di dalam pencarian literatur yang dilakukan, kelompok kerja kemudian memodifikasi string pencarian.

Waktu pencarian

Pencarian literatur untuk semua tinjauan sistematis dilakukan antara tanggal 1 dan 15 Juli 2018. Jika studi yang sangat relevan untuk tinjauan sistematis dan pedoman muncul di antara waktu tanggal pencarian dan



penulisan tinjauan sistematis maka studi tersebut dapat dimasukkan, tetapi hanya dengan menggunakan tanggal yang ditentukan yaitu 1 September 2018 untuk pencarian literatur kedua, yang mencakup periode antara tanggal pencarian pertama dan 1 September 2018.

Menilai publikasi yang diambil dari pencarian

Dua anggota dari tiap kelompok kerja secara independen meninjau publikasi berdasarkan judul dan abstrak untuk menilai eligibilitas publikasi untuk dimasukkan ke dalam analisis berdasarkan empat kriteria: populasi; desain penelitian; hasil; dan intervensi. Atas kebijakan mereka, kelompok kerja dapat menghitung nilai Cohen's kappa untuk menguji kesepakatan antar kedua peninjau. Kedua peninjau mendiskusikan ketidaksetujuan mengenai publikasi mana yang akan dimasukkan dan mencapai konsensus. Dua peninjau yang sama secara independen menilai iterat publikasi lengkap (*full-paper copies*) dari publikasi yang disertakan berdasarkan empat kriteria yang sama untuk eligibilitas akhir. Daftar referensi dari publikasi yang disertakan tidak dilacak.

Untuk menilai kemungkinan bias publikasi atau pelaporan hasil yang selektif, kelompok kerja menilai penelitian yang diidentifikasi oleh daftar trial dalam database WHO dan ClinicalTrial.gov. Dari trial relevan yang diidentifikasi dari database tersebut, publikasi yang berhubungan dicari di database pencarian iterature asli, dengan menggunakan nomor registrasi trial dari trial yang relevan ini. Jika tidak ada publikasi yang diidentifikasi, peneliti utama trial akan dihubungi dan ditanyakan mengenai status trial dan kemungkinan hasil dari trial.



Mengklasifikasi desain penelitian dan tingkat bukti

Untuk setiap publikasi yang disertakan, kami menggunakan algoritma *Scottish Intercollegiate Grouping Network (SIGN)* untuk mengklasifikasi desain penelitian untuk pertanyaan-pertanyaan efektivitas (http://www.sign.ac.uk/assets/study_design.pdf). Dua peninjau yang meninjau eligibilitas publikasi, secara independen juga menilai publikasi dengan desain penelitian terkontrol yang disertakan untuk kualitas metodologi (mis., risiko bias), dengan menggunakan lembar penilaian yang dibuat oleh *Dutch Cochrane Centre* (<http://netherlands.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads>

Kedua peninjau tersebut mendiskusikan adanya ketidaksepakatan mengenai risiko bias dan mencapai konsensus. Tingkat bukti ditentukan berdasarkan risiko bias setiap publikasi dengan menggunakan Sistem Penilaian untuk Tingkatan Bukti *SIGN/SIGN Grading System for Levels of Evidence* (http://www.sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf) dengan pengecualian mengeksklusi bukti level 3 dan 4.¹⁴ Level 1 mengacu pada uji terkontrol acak (RCT) dan Level 2 mengacu pada kasus-kontrol, kohort, desain sebelum-dan-sesudah terkontrol, atau *interrupted time series*. Untuk setiap penelitian, risiko bias dinilai sebagai: ++ (Risiko bias sangat rendah); + (risiko bias rendah); atau, - (risiko bias tinggi).

Selain itu, masing-masing kelompok kerja memiliki keleluasaan untuk menilai kualitas semua publikasi dengan desain penelitian terkontrol, dengan menggunakan sistem skoring 21-item untuk laporan penelitian klinis yang dibuat oleh IWGDF yang bekerjasama dengan EWMA.¹² Hasil dari daftar skoring 21-item ditambahkan ke dalam kotak komentar pada tabel bukti untuk studi terkontrol.

Untuk mencegah adanya konflik kepentingan, peninjau yang merupakan salah satu penulis dari penelitian yang dinilai tidak berpartisipasi dalam penilaian, ekstraksi data, atau diskusi publikasi studi tersebut.



Penilaian kualitas bukti

Kualitas bukti/*quality of the evidence* (QoE) yang diperoleh melalui tinjauan sistematis dinilai per PICO dan untuk setiap hasil, bahkan jika terdapat beberapa hasil untuk intervensi tertentu. Kualitas bukti dinilai sebagai tinggi, sedang, atau rendah. Kami tidak menggunakan kategori "sangat rendah".

Jika terdapat penelitian level I (RCT) maka titik awal dalam penilaian QoE adalah "tinggi". Titik awal penilaian untuk penelitian observasional terkontrol (tingkat 2, mis. kohort, kasus-kontrol) adalah "rendah". Anggota kelompok kerja kemudian dapat menurunkan QoE berdasarkan adanya:

- Risiko bias (dinilai dari risiko penilaian bias per publikasi)
- Ketidakconsistenan hasil (mis., perbedaan dalam efek pengobatan mungkin terjadi ketika ada perkiraan yang berbeda dari efek pengobatan [mis. heterogenitas atau variabilitas hasil] antara setiap penelitian)
- Bias publikasi (seperti yang dapat diperoleh dari pencarian Trial Klinis), jika sesuai

Untuk masing-masing dari tiga faktor tersebut yang dinilai sebagai 'ada', nilai QoE dikurangi satu. Sebagai contoh: kualitas bukti dapat diturunkan dari "tinggi" menjadi "sedang" jika risiko bias dari penelitian yang digunakan tinggi.

QoE dapat dinaikkan berdasarkan adanya ukuran efek yang besar atau bukti hubungan dosis-respons (hanya untuk studi observasional). Untung masing-masing dari kedua faktor ini yang dinilai sebagai "ada", nilai QoE ditambahkan satu. Sebagai contoh: kualitas bukti dinaikkan dari "rendah" ke "sedang" jika ukuran efeknya besar.

Publikasi lama yang diidentifikasi dalam tinjauan sistematis kebanyakan tidak memiliki data yang cukup untuk menghitung atau menilai



ketidaklangsungan atau ketidaktepatan, yang merupakan dua faktor lain yang dapat digunakan untuk menentukan QoE. Idealnya, dua faktor ini dapat membantu untuk menilai QoE sepenuhnya, tetapi sayangnya kami tidak dapat menggunakannya.

Ekstraksi data

Data diekstraksi dari setiap publikasi yang memiliki desain penelitian terkontrol dan dirangkum dalam tabel bukti. Tabel ini mencakup karakteristik pasien dan penelitian, karakteristik intervensi dan kondisi kontrol, dan hasil primer dan sekunder. Salah satu peninjau dari dua peninjau di tim mengekstraksi data, sementara yang lainnya memeriksa tabel untuk konten dan penyajian. Semua anggota kelompok kerja mendiskusikan data dalam tabel bukti.

Setiap kelompok kerja membuat diagrama alur PRISMA yang menunjukkan proses pemilihan publikasi untuk analisis kualitatif, dan tabel risiko bias yang secara detil menunjukkan risiko bias per publikasi yang disertakan.

Kesimpulan dan pernyataan bukti

Di akhir, kelompok kerja menarik kesimpulan untuk setiap pertanyaan klinis yang dirumuskan. Ini didasarkan pada kekuatan bukti yang tersedia dan dirumuskan sebagai pernyataan bukti. Semua anggota kelompok kerja berpartisipasi dalam diskusi kesimpulan ini, dan mencapai konsensus mengenai konten dan perumusan kesimpulan.

Tinjauan sistematis pada prosedur diagnostik

Kami mendapatkan metode khusus untuk melakukan peninjauan sistematis pada penelitian diagnostik dari Brownrigg et al,¹⁵ dan kami



meminta semua kelompok yang meninjau penelitian secara sistematis dan menulis pedoman mengenai prosedur diagnostik untuk mengikuti metode yang digunakan pada penelitian tersebut.¹⁵ Uji diagnostik dianggap sebagai evaluasi apapun yang bertujuan untuk mengidentifikasi suatu luaran klinis tertentu. Studi yang disertakan adalah yang mengevaluasi suatu uji diagnostik dibandingkan dengan uji referensinya. Kelompok kerja menilai kualitas metodologi dari penelitian yang disertakan terhadap parameter yang termasuk dalam alat QUADAS, suatu alat penilaian kualitas konsensus yang dirancang khusus untuk studi akurasi diagnostik.¹⁶ Peninjau mengekstraksi data dan memasukkannya dalam formulir ekstraksi data QUADAS dan menghitung rasio kemungkinan positif dan negatif untuk setiap tes dalam setiap studi.^{17,18}

Tinjauan sistematis pada prognosis

Metode yang digunakan untuk tinjauan sistematis pada prognosis penyakit arteri perifer sama seperti yang digunakan dalam tinjauan sistematis 2016 pada topik ini.¹⁹ Kami menggunakan QUIPS untuk menilai kualitas metodologi dari penelitian-penelitian yang disertakan, yang merupakan alat yang dirancang khusus untuk penelitian prognostik.^{20,21} Untuk menilai risiko bias, kami menggunakan *QUIPS Risk of Bias Assessment Instrument for Prognostic Factor Studies*.

4. PENULISAN REKOMENDASI PEDOMAN

Untuk merumuskan rekomendasi untuk praktik klinis, kami menggabungkan kualitas keseluruhan bukti yang dinilai dalam tinjauan sistematis dengan berbagai faktor yang dianggap dapat menentukan kekuatan rekomendasi. Ini membuat hubungan antar bukti ilmiah dan rekomendasi untuk praktik klinis rutin.¹¹



Penilaian kekuatan rekomendasi

Berdasarkan GRADE, kami menilai kekuatan rekomendasi sebagai "Kuat" atau "Lemah". Berbagai faktor yang dipertimbangkan untuk mendapatkan skor ini adalah: nilai QoE, keseimbangan antar efek yang diinginkan dan tidak diinginkan (manfaat dan bahaya); nilai dan preferensi pasien; fisibilitas, generalisasi dan penerimaan prosedur diagnostik atau intervensi, dan pemanfaatan sumber daya (biaya). Selain itu ada juga faktor lain, seperti opini ahli dan relevansi klinis. Penjelasan lebih lanjut mengenai faktor-faktor ini dapat dilihat di bagian lain.^{10,11}

Kelompok kerja dengan hati-hati menimbang semua faktor tersebut untuk menentukan kekuatan rekomendasi, lalu kemudian menulis rasional/ alasan untuk setiap rekomendasi untuk menjelaskan argumentasi seperti yang sudah dibahas dalam kelompok kerja. Penimbangan tersebut dilakukan terbatas, proses kuantitatif yang hanya dapat dilakukan jika terdapat bukti literatur mengenai bahaya (mis. komplikasi), preferensi pasien, atau biaya. Jika tidak tersedia, kelompok kerja menggunakan pendekatan yang lebih kualitatif dan subjektif berdasarkan opini ahli. Anggota kelompok kerja mencapai konsensus mengenai kekuatan rekomendasi.

5. TINJAUAN DAN UMPAN BALIK EKSTERNAL

Pada beberapa kesempatan, anggota Dewan Editorial IWGDF bertemu secara langsung untuk meninjau setiap bab pedoman secara menyeluruh, yang kemudian direvisi oleh kelompok kerja berdasarkan tinjauan editorial ini. Selanjutnya, kelompok kerja mengirimkan pedoman ke panel ahli eksternal internasional independen untuk mendapatkan tinjauan kritis dari mereka. Kemudian kelompok kerja merevisi dokumen lebih lanjut berdasarkan komentar-komentar tersebut, setelah itu Dewan Editorial IWGDF melakukan tinjauan akhir terhadap rekomendasi dan alasan yang diberikan.



KATA PENUTUP

Dengan adanya epidemi diabetes di seluruh dunia, sangat penting melakukan tindakan yang tepat untuk memastikan bahwa semua pasien diabetes, terlepas dari usia, lokasi geografis, status ekonomi atau sosial mereka, mendapatkan akses perawatan yang berkualitas. Pedoman IWGDF mengenai pencegahan dan pengelolaan penyakit kaki diabetes merupakan hasil dari sebuah proses yang unik, sehingga lebih dari 20 tahun semakin banyak ditemukan dengan basis bukti yang kuat, dengan prosedur untuk menjamin konsistensi, transparansi dan kemandirian. Basis bukti untuk membantu mencegah dan pengelolaan optimal penyakit kaki diabetes semakin berkembang, tetapi menggunakan data ini untuk mengoptimalkan hasil dalam sistem kesehatan, di negara-negara dengan sumber daya yang berbeda dan dalam budaya yang berbeda-beda, masih menjadi tantangan. IWGDF berharap dapat melihat peningkatan kesadaran global terhadap penyakit kaki diabetes dan bertujuan untuk mendorong proses transformasi pedoman global ini menjadi pedoman lokal, yang mengarah pada peningkatan perawatan kaki diseluruh dunia. Terlepas dari terbatasnya bukti yang terpublikasi pada peningkatan hasil yang terkait penggunaan pedoman IWGDF²² ini, kami yakin bahwa mengikuti rekomendasi Pedoman IWGDF 2019 dapat meningkatkan pengelolaan masalah kaki pada diabetes dan selanjutnya dapat mengurangi beban pasien, ekonomi, dan masyarakat di seluruh dunia yang disebabkan oleh penyakit kaki diabetes.



ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the working group members who have collaborated tirelessly, lending their time, expertise and passion to the realization of IWGDF guideline project. We would also like to thank the independent external experts for their time to review our clinical questions and guidelines. In total, 100+ experts from all over the world contributed voluntarily, representing the many different disciplines involved in care for people with diabetic foot disease, resulting in a unique set of multidisciplinary evidence-based guidelines with a global perspective.

In addition, we sincerely thank the sponsors who, by providing generous and unrestricted educational grants for travel and meetings, made development of these guidelines possible.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENTS

Production of the 2019 IWGDF Guidelines was supported by unrestricted grants from: Molnlycke Healthcare, Acelyt, ConvaTec, Urgo Medical, Edixomed, Klaveness, Reaplix, Podartis, Aurealis, SoftOx, Woundcare Circle, and Essity. These sponsors did not have any communication related to the systematic reviews of the literature or related to the guidelines with working group members during the writing of the guidelines, and have not seen any guideline or guideline-related document before publication.

All individual conflict of interest statement of authors of this guideline can be found at: <https://iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies/>



REFERENCES

1. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017, <http://www.diabetesatlas.org/>.
2. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719-24.
3. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-75.
4. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1784-7.
5. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIABE Study. *Diabetologia*. 2008;51(5):747-55.
6. International Diabetes Federation. Time to Act: diabetes and foot care. Brussels: International Diabetes Federation 2005.
7. Cavanagh P, Attinger C, Abbas Z, Bal A, Rojas N, Xu ZR. Cost of treating diabetic foot ulcers in five different countries. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1:107-11.
8. van Houtum WH. Barriers to the delivery of diabetic foot care. *Lancet*. 2005;366(9498):1678-9.
9. International Diabetes Federation, Clinical Guidelines Task Force. Guide for Guidelines; A guide for clinical guideline development. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2003, <https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/81:clinical-guideline-development/>.
10. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
12. Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, Hinchliffe RJ, Price PE, Schaper NC, et al. Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: required details and markers of good quality. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):781-8.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1006-12.



14. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323(7308):334-6.
15. Brownrigg JR, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:119-27.
16. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:25.
17. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271(5):389-91.
18. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271(9):703-7.
19. Brownrigg JR, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:128-35.
20. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):280-6.
21. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 2006;144(6):427-37.
22. Buggy A, Moore Z. The impact of the multidisciplinary team in the management of individuals with diabetic foot ulcers: a systematic review. *J Wound Care*. 2017;26(6):324-39.



PROFIL PAKAR



Dr. dr. Em Yunir, SpPD-KEMD, menamatkan pendidikan dokter di Universitas Indonesia (1988), menyelesaikan pendidikan spesialis ilmu penyakit dalam (2000), Konsultan Endokrinologi, Metabolisme dan Diabetes (2008) hingga meraih gelar Doktor bidang Ilmu Kedokteran (2016). Seluruh jenjang pendidikan diselesaikan di Universitas Indonesia. Saat ini sebagai Dosen Pendidik Klinis di Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan kekhususan

bidang Endokrin, Metabolik, dan Diabetes di FKUI-RSCM. Saat ini aktif sebagai anggota Ikatan Dokter Indonesia (IDI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), Perkumpulan Endokrinologi Indonesia Cabang Jakarta (PERKENI Jaya), Perhimpunan Edukator Indonesia (PEDI), Persatuan Diabetes Indonesia (PERSADIA), Asean Federation for Endocrine Society (AFES), European Society of Endocrinology (ESE), dan *The Indonesian Thyroid Association* Cabang Jakarta (InaTa Jaya).



Prof. Dr. dr. Sarwono Waspadji, SpPD-KEMD, guru besar di bidang Ilmu Penyakit Dalam di Universitas Indonesia. Beliau alumni Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (1971), menyelesaikan Spesialis Penyakit Dalam (1983), Subspesialis (1990) sampai menyelesaikan gelar Doktor (2000) di institusi yang sama. Saat ini sudah menjalani masa purna tugas namun tetap aktif membantu mengajar di Divisi Endokrin, Metabolik dan Diabetes, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI-RSCM. Sampai saat

ini masih aktif di Program Studi S3 Ilmu Kedokteran FKUI. Walaupun sudah memasuki masa purna tugas, beliau masih tercatat sebagai anggota aktif di Ikatan Dokter Indonesia (IDI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), Perkumpulan Endokrinologi Indonesia Cabang Jakarta (PERKENI JAYA), *The Indonesian Thyroid Association* Cabang Jakarta (InaTa Jaya), International Diabetes Federation (IDF), American Diabetes Association (ADA), Asean Federation of Endocrine Society (AFES), European Association for the Study of Diabetes (EASD), Asia-Oceania Association for the Study of Diabetes and Thyroid, dan Diabetes Educators Study Group EASD. Sebelumnya beliau merupakan *Representatif Member* untuk Indonesia di *International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF)*.



Dr. dr. Tri Juli Edi Tarigan, SpPD-KEMD, menyelesaikan pendidikan sebagai dokter umum (1997), Spesialis Penyakit Dalam (2007), Konsultan Endokrinologi, Metabolisme dan Diabetes (2014) serta menamatkan program Doktor (2019) di Universitas Indonesia. Saat ini menjabat sebagai Kepala Divisi Endokrin, Metabolik, dan Diabetes, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr.

Cipto Mangunkusumo dan Ketua Perkumpulan Endokrinologi Indonesia Cabang Jakarta (PERKENI JAYA). Selain itu, aktif di Ikatan Dokter Indonesia (IDI), Persatuan Diabetes Indonesia (PERSADIA), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), Asean Federation for Endocrine Society (AFES), dan European Society of Endocrinology (ESE), *The Indonesian Thyroid Association* (PB InaTa), dan *The Indonesian Thyroid Association* Cabang Jakarta (InaTa Jaya).



Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, SpPD-KEMD, guru besar pada bidang Ilmu Penyakit Dalam di Universitas Udayana. Pernah menjabat sebagai Dekan di Fakultas Kedokteran dan Rektor di Universitas Udayana. Saat ini aktif sebagai ketua Pengurus Pusat Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), anggota Ikatan Dokter Indonesia (IDI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Himpunan Studi Obesitas

Indonesia (HISOBI), Persatuan Diabetes Indonesia (PERSADIA), Asean Federation for Endocrine Society (AFES), *Asian Association for the Study of Diabetes* (AASD), *International Diabetes Federation* (IDF), *American Diabetes Association* (ADA), *Endocrine Society*.



Prof. Nicolaas Schaper, Profesor emeritus dalam bidang Endokrinologi dari Maastricht University Hospital, Belanda. Seorang *internist-endocrinologist* dan merupakan koordinator tim multidisiplin kaki diabetes. Saat ini menjabat sebagai koordinator *European diabetic foot research consortium Eurodiale*, ketua *International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDF), dan ketua *International Symposium on the Diabetic Foot* (ISDF) 2023. Terlibat dalam pembuatan beberapa pedoman internasional.

Mempunyai publikasi ilmiah lebih dari 320 dengan H-index lebih dari 60. Merupakan *co-founder* of Maastricht Study di bidang Epidemiologi Diabetes dan Komplikasi serta memperoleh beberapa penghargaan nasional dan internasional.



Dr. Jaap van Netten, merupakan seorang *human movement scientist* khususnya penelitian klinis dan kelainan kaki. Beliau merupakan peneliti senior dan pendidik klinis di Amsterdam UMC, Belanda. Menjabat sebagai *adjunct associate professor* di QUT, Brisbane, Australia. Fokus penelitian di bidang kelainan biomekanik dan perilaku pencegahan luka dan amputasi. Saat ini menjabat sebagai *scientific secretary of the International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDF) *editorial board and prevention working group*.

Terima kasih kepada



Sun Life Indonesia

atas dukungannya dalam proses pencetakan buku ini

ISBN 978-602-5532-91-7

