

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus (DM)

2.1.1 Definisi DM

Diabetes melitus adalah suatu penyakit metabolik kronik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, aktifitas insulin atau keduanya (ADA, 2010). Hiperglikemia kronis dihubungkan dengan kerusakan, disfungsi dan kegagalan organ-organ tubuh khususnya mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (PERKENI, 2015). Menurut Tandra (2016) DM merupakan peningkatan kadar gula darah yang menyebabkan timbulnya kumpulan gejala pada seseorang akibat kekurangan hormon insulin. Jadi dapat disimpulkan bahwa DM adalah penyakit yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah akibat ketidakmampuan tubuh untuk memproduksi atau menggunakan insulin.

2.1.2 Klasifikasi dan etiologi DM

Menurut PERKENI (2015) klasifikasi diabetes mellitus adalah sebagai berikut:

Tabel 2.1 Klasifikasi DM

Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut a) Autoimun b) Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Tipe Lain	a) Defek genetik fungsi sel beta b) Defek genetik kerja insulin c) Penyakit eksokrin pankreas d) Endokrinopati

	e) Karena obat atau zat kimia
	f) Infeksi
	g) Sebab imunologi yang jarang
	h) Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan
	i) DM
Tipe Diabetes Melitus Gestasional	DM yang timbul akibat adanya kehamilan

2.1.3 Manifestasi klinis DM

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penderita DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM seperti poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain dapat berupa: sering lelah dan lemas, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita (PERKENI, 2015).

2.1.4 Patofisiologi DM

Timbulnya energi merupakan hasil dari proses kimia yang rumit dari zat makanan di dalam sel terutama pembakaran glukosa. Insulin merupakan suatu zat/hormon yang dikeluarkan oleh sel beta pancreas yang berperan penting dalam proses metabolisme yaitu bertugas memasukan glukosa ke dalam sel untuk digunakan sebagai bahan bakar. Insulin merupakan kunci yang dapat membuka pintu masuknya glukosa kedalam sel, untuk kemudian dimetabolisir menjadi tenaga. Tidak adanya insulin mengakibatkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel akibatnya glukosa akan tetap berada didalam pembuluh darah sehingga kadar gula didalam darah meningkat. Tidak ada sumber energi di dalam sel

mengakibatkan tubuh menjadi lemas. Proses ini terjadi pada DM tipe 1 (Nurrahmani, 2015).

Pada DM tipe II jumlah insulin normal namun terjadi penurunan reseptor insulin pada permukaan sel. Meskipun banyak terdapat insulin, tetapi reseptor berkurang akibatnya glukosa yang masuk sel akan sedikit sehingga sel akan kekurangan bahan bakar (glukosa) dan glukosa di dalam pembuluh darah akan meningkat. Sehingga DM tipe II sering disebut sebagai resistensi insulin (Shanty, 2011).

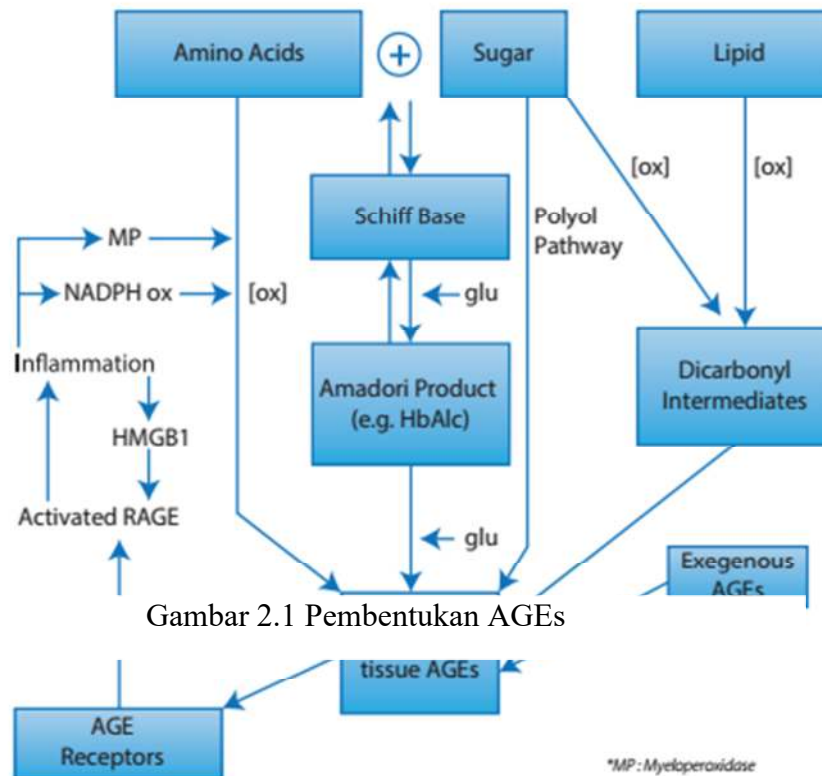
2.1.5 Stress oksidatif pada DM

Pada diabetes melitus, pertahanan antioksidan dan sistem perbaikan seluler akan terangsang sebagai respons tantangan oksidatif. Sumber stres oksidatif yang terjadi berasal dari peningkatan produksi radikal bebas akibat autooksidasi glukosa, penurunan konsentrasi antioksidan berat molekul rendah di jaringan, dan gangguan aktivitas pertahanan antioksidan enzimatik. Kemaknaan stres oksidatif pada patologi penyakit sering tidak tentu. Dengan demikian stres oksidatif dan gangguan pertahanan antioksidan merupakan keistimewaan diabetes melitus yang terjadi sejak awal penyakit. Di samping itu, stres oksidatif juga memiliki kontribusi pada perburukan dan perkembangan kejadian komplikasi. Beberapa studi mengungkapkan penurunan status antioksidan dalam plasma dan serum partisipan dibandingkan kontrol berdasarkan usia. Fenomena ini dapat terjadi sejak anak-anak serta berjalan secara progresif dan memburuk sesuai perjalanan waktu dan berkembangnya komplikasi. Pada diabetes anak ditemukan penurunan glutathion eritrosit, glutathion total, tokoferol plasma, dan β -karoten plasma secara

bermakna. Penurunan berbagai antioksidan tersebut terkait dengan pembentukan senyawa penanda adanya stres oksidatif, misalnya peningkatan lipid hidroperoksida, diena terkonjugasi, dan protein karbonil secara bermakna. Pada diabetes usia 50-60 tahun ditemukan peningkatan peroksidasi lipid sejak onset diabetes (Shanty, 2011)..

2.1.6 Pembentukan AGEs

Faktor kunci dalam pembentukan AGE ialah kecepatan proses glikosidasi protein, derajat hiperglikemia dan banyaknya pemicu stres oksidatif. Jika salah satu atau lebih dari kondisi tersebut terpenuhi, protein intraseluler dan ekstraseluler dapat mengalami glikasi dan oksidasi. Proses pembentukan AGE yang disebut sebagai reaksi Maillard, dimulai dari basa Schiff dan produk Amadori. 1-amino-1-deoksiketosa diproduksi dari reaksi antara grup karbonil dari glukosa tereduksi dengan protein, lipid, dan asam nukleat. Pada saat proses reorganisasi reaksi Amadori, grup karbonil yang sangat reaktif yakni α -dikarbonil atau oksoaldehid yang juga meliputi 3-deoksiglukoson and metilgliksal terakumulasi; fenomena ini disebut juga stres karbonil α -dikarbonil telah dibuktikan mampu bereaksi dengan amino, sulfhidril dan grup fungsional guanidin pada protein. Reaksi ini berakibat terjadinya denaturasi, perubahan warna kecokelatan, dan ikatan silang protein target. Selain itu, α -dikarbonil juga mampu bereaksi dengan grup fungsional lisin dan arginine protein yang pada akhirnya menghasilkan komponen AGE yang stabil, seperti *N* ϵ -(*carboxymethyl*)lysine (CML), yang merupakan AGE nonfluoresens.



Gambar 2.1 Pembentukan AGEs

2.1.7 Peranan AGEs dalam patogenesis komplikasi DM

AGE merupakan produk akibat glikasi nonenzimatik protein yang beragam struktur kimiawinya. 2-furoil-4(5)-(2-furanil)-1H-imidazol (FFI), AFPG (1-alkil-2-formil-3,4-diglukosil-pirol), N-karboksimetil lisin, pirlin, dan pentosidin adalah contoh AGE. Glukosa adalah suatu aldehyd reaktif yang dapat bereaksi secara spontan, walaupun lambat, dengan protein. Melalui proses yang disebut glikosilasi non enzimatik, protein mengalami modifikasi. Gugus aldehyd glukosa bereaksi dengan gugus amino yang terdapat pada suatu protein, membentuk produk glikosilasi yang bersifat reversibel. Produk ini mengalami serangkaian reaksi dengan gugus NH₂ dari protein dan mengadakan ikatan silang

membentuk AGE. Glukosa dapat juga menjalankan glikasi secara langsung, molekul glukosa secara kovalen berikatan dengan protein membentuk basa Schiff. Molekul-molekul ini dapat melakukan penataan ulang membentuk *Amadori adduct*. *Amadori adduct* kemudian mengalami dekomposisi menjadi deoksiglukon, yang dianggap lebih reaktif dibanding gula turunannya. Pembentukan AGE juga disebut dengan reaksi Maillard, yang merupakan rangkaian reaksi kimia yang sangat rumit. Pembentukan AGE melalui jalur klasik, yaitu lewat reaksi Maillard antara glukosa atau gula tereduksi lainnya dengan residu *N-terminal amino acid* dan atau gugus amino protein yang dikenal dengan basa Schiff menghasilkan produk Amadori, seperti fruktosa lisin. Secara garis besar, peranan AGE dalam perkembangan diabetes meliputi 1) pembentukan ikatan silang dengan molekul membran basal matriks ekstraseluler, yang mengubah struktur seluler; kebanyakan mekanisme ini diperankan oleh AGE intraseluler; 2) Interaksi antara AGE dengan RAGE pada permukaan sel yang mengaktifkan fungsi seluler patologis, kebanyakan diaktifkan oleh AGE dalam sirkulasi. AGE intraseluler merupakan salah satu faktor penting pada hemostasis vaskuler. Pembentukan AGE pada protein intraseluler relatif lebih lambat pada glukosa dan lebih cepat dengan fruktosa, gliseraldehid-3-fosfat, glukosa-6-fosfat intraseluler, terbentuk secara signifikan pada sel endotel setelah satu minggu pada kondisi hiperglikemik. Secara intraseluler, *fibroblast growth factor* merupakan salah satu protein yang juga terglykasi. Modifikasi AGE terhadap *fibroblast growth factor* mengakibatkan penurunan aktivitas mitogenik sitosol sel endotel hingga 70%. Pembentukan AGE pada matriks ekstraseluler terjadi pada protein

secara lambat. Akumulasi AGE pada protein di ECM akan mengakibatkan terjadinya ikatan silang yang juga memerangkap makromolekul lain di sekitarnya. AGE mampu mengubah struktur dan sifat kolagen matriks protein, vitronektin, dan laminin melalui kovalen AGE-AGE intermolekul atau ikatan silang. Ikatan silang AGE pada kolagen tipe I dan elastin meningkatkan kekakuan vaskulatur. Glikasi mengakibatkan peningkatan sintesis kolagen tipe III, IV, V, VI, laminin, dan fibronektin pada ECM yang dipicu melalui *up-regulation transforming growth factor- β intermediate*. AGE mengganggu ikatan antara *noncollagenous domain* (NC-1) dengan *helix rich domain* pada kolagen tipe IV membran basal, yang akhirnya menginhibisi struktur matriks. Glikasi laminin, kolagen tipe I dan IV yang merupakan molekul kunci pada membran basalis mengakibatkan inhibisi adhesi pada sel endotel untuk kedua matriks glikoprotein. Penelitian menunjukkan bahwa produksi AGE menurunkan kemampuan pembentukan ikatan antara kolagen dan heparin dengan molekul matriks vitronektin. Selain protein, AGE mampu mengakibatkan glikasi pada lipid; pada partisipan LDL penderita diabetes, ditemukan lipid-terglikasi-LDL. AGE dalam sirkulasi dapat berinteraksi dengan RAGE sehingga meningkatkan produksi ROS intraseluler, menurunkan ekspresi eNOS dan upregulasi faktor transkripsi NF- κ B. ROS mengakibatkan pengurangan atom hidrogen PUFA (*poly-unsaturated fatty acid*) dan menginisiasi proses peroksidasi lipid. Proses lipid ini berperan penting dalam pembentukan oxLDL yang penting pada patogenesis aterosklerosis, ditandai dengan peningkatan MDA, sedangkan peningkatan transkripsi NF- κ B akibat interaksi AGE dengan RAGE yang meningkatkan *signaling* NAD(P) H Oksidase, P2, p38, GTPase Cdc42 dan

Rac. Aktivasi NF- κ B akan meningkatkan ekspresi endotelin-1, *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), E-selektin, *tissue factor*, trombomodulin, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), sitokin proinflamasi IL-1 α , IL-6, *tumor necrosis factor- α* , dan RAGE. Inhibisi RAGE dengan anti-RAGE IgG atau *soluble* RAGE sebagai ligan ekstraseluler akan menghambat aktivasi NF- κ B. Interaksi AGE dengan RAGE pada diabetes melitus juga dapat meningkatkan ROS yang merusak endotel. Pada diabetes, terjadi hiperglikemia persisten yang meningkatkan produksi radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS) di semua jaringan akibat autooksidasi glukosa, glikosilasi protein, jalur poliol (sorbitol), aktivasi MAPK, dan aktivasi protein kinase C. Proses pembentukan ROS dikenal dengan stres oksidatif, meningkat seiring dengan peningkatan peroksidasi lipid dan oksidasi protein, baik pada diabetes tipe 1 maupun 2 (PERKENI, 2015).

ROS mengakibatkan penurunan aktivitas NO *in vitro* maupun *in vivo*, atau menyebabkan terjadinya peningkatan regulasi (*up-regulation*) iNOS dan penurunan regulasi (*downregulation*) eNOS, hal ini akan mengakibatkan penurunan bioavailabilitas NO, disebut sebagai disfungsi endotel. Kerusakan sel endotel inilah yang menyebabkan penurunan kadar eNOS sehingga bioavailabilitas NO pun berkurang. Disfungsi endotel pada diabetes melitus terjadi melalui dua cara, yaitu peningkatan sintesis endotelin dan/atau gangguan jalur L argininNO. Pada diabetes melitus, juga akan terjadi peningkatan *advanced glycation end product* yang akan menghilangkan aktivitas NO *in vitro* maupun *in*

vivo, atau menyebabkan terjadinya peningkatan regulasi (*up-regulation*) iNOS dan penurunan regulasi (*down-regulation*) eNOS (PERKENI, 2015).

2.1.8 Diagnosis DM

Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui tiga cara, yaitu jika keluhan klasik ditemukan, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Cara kedua yaitu pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan adanya keluhan klasik. Yang ketiga adalah dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO). Meskipun TTGO dengan beban 75 gram glukosa lebih sensitif dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa, namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan tersendiri. TTGO sulit untuk dilakukan berulang-ulang dan dalam praktek sangat jarang dilakukan karena membutuhkan persiapan khusus (PERKENI, 2015).

Tabel 2.2 Kriteria diagnosis DM (PERKENI, 2015)

1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu 200 mg/dL ($11,1$ mmol/L)
Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir
ATAU
2. Gejala klasik DM + Kadar glukosa plasma puasa 126 mg/dL ($7,0$ mmol/L). Puasa diartikan pasien tak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam
3. Kadar gula plasma 2 jam pada TTGO 200 mg/dL ($11,1$ mmol/L) TTGO yang dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air.

American Diabetes Association (ADA) tahun 2017 menambahkan pemeriksaan kadar hemoglobin terglikasi (HbA1C) dapat mendiagnosis DM selain sebagai kontrol glikemik pasien DM.

Tabel 2.3 Kriteria diagnosis diabetes mellitus ADA (2017)

FPG ≥ 126 mg / dL ($7,0$ mmol / L). Puasa minimal 8 jam didefinisikan sebagai tidak ada asupan kalori.

ATAU

$PG \geq 200$ mg/dL (11.1 mmol/L) 2 jam selama OGTT. Tes harus dilakukan seperti yang dijelaskan Digunakan oleh WHO berisi jumlah glukosa setara dengan 75 gram glukosa anhidrat dilarutkan dalam air

ATAU

$A1C \geq 6,5\%$ (48 mmol / mol). Tes harus dilakukan di laboratorium dengan menggunakan metode yang distandarisasi dengan sertifikasi NGSP dan pengujian DCCT

ATAU

Untuk pasien dengan gejala khas hiperglikemik atau hiperglikemik, glukosa plasma acak adalah ≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / L).

Tabel 2.4 Kriteria untuk pengujian diabetes atau prediabetes pada orang dewasa tanpa gejala menurut ADA (2017)

1. Tes harus mempertimbangkan kelebihan berat badan atau obesitas (BMI di Asia adalah $25 \text{ kg} / \text{m}^2$ atau $23 \text{ kg} / \text{m}^2$ Orang Amerika) Orang dewasa yang memiliki satu atau lebih faktor risiko berikut:
 - a) $A1C \geq 5,7\%$ (39 mmol / mol), IGT atau IFG
 - b) Kerabat tingkat pertama dengan diabetes
 - c) Risiko tinggi ras / etnis (misalnya, African American, Latino, Native American, Asian American, Kepulauan Pasifik)
 - d) Wanita didiagnosis dengan GDM
 - e) Sejarah CVD
 - f) Hipertensi (140/90 mmHg atau pengobatan hipertensi)
 - g) Kadar kolesterol HDL, $35 \text{ mg} / \text{dL}$ (0,90 mmol / L) dan / atau kadar trigliserida $250 \text{ mg} / \text{dL}$
 - h) (2,82 mmol / L)
 - i) Sindrom ovarium polikistik wanita
 - j) Kurang aktivitas fisik
 - k) Kondisi klinis lain yang terkait dengan resistensi insulin (misalnya obesitas berat, asantosis)
 - l) Penyakit kulit)
2. Untuk semua pasien, tes harus dimulai pada usia 45 tahun
3. Jika hasilnya normal, tes harus diulang setidaknya setiap 3 tahun dan tes yang lebih sering harus dipertimbangkan berdasarkan hasil awal seperti tes pra-diabetes tahunan dan status risiko.

2.1.9 Penatalaksanaan DM

Tujuan umum penatalaksanaan DM adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes, menghilangkan keluhan, mengurangi resiko komplikasi akut, mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan

makroangiopati sera menurunkan morbiditas dan mortalitas DM. Sedangkan tujuan utama terapi DM adalah mencoba menormalkan aktivitas insulin dan kadar glukosa darah dalam upaya mengurangi terjadinya komplikasi vaskuler serta neuropatik. Tujuan terapeutik pada setiap tipe DM adalah mencapai kadar glukosa darah normal (euglikemia) tanpa terjadi hipoglikemia dan gangguan serius pada pola aktivitas pasien (Margareth, 2012).

Penatalaksanaan DM harus dilakukan secara komprehensif untuk mencapai tujuan, tindakannya meliputi pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan dan profil lipid (PERKENI, 2015).

Langkah-langkah penatalaksanaan umum:

1. Riwayat penyakit: gejala yang dialami, pengobatan yang mempengaruhi glukosa darah, factor resiko (merokok, hipertensi, penyakit jantung coroner, obesitas, riwayat penyakit keluarga), riwayat penyakit dan pengobatan serta pola hidup, budaya, psikososial, pendidikan, dan status ekonomi.
2. Pemeriksaan fisik: pengukuran TB, BB, tekanan darah, nadi, pemeriksaan kaki secara komprehensif.
3. Evaluasi laboratorium: pemeriksaan glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan.
4. Penapisan komplikasi: pemeriksaan lipid dan kreatinin serum, urinalisis dan albumin urin kuantitatif, elektrokardiogram, elektrokardiogram, pemeriksaan kaki secara komprehensif.

Langkah-langkah pemeriksaan khusus:

1. Edukasi: promosi hidup sehat

2. Terapi Nutrisi Medis (TNM): penjelasan pentingnya keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah makanan, terutama bagi penderita yang menggunakan obat penurun glukosa darah dan insulin.
3. Latihan jasmani. Perlu dilakukan latihan jasmani secara teratur (3-5 hari seminggu selama 30-45 menit dengan total latihan 150 menit perminggu. Dengan jeda antar latihan tidak boleh lebih dari 2 hari berturut-turut). Latihan jasmani bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50-70% denyut jantung maksimal) seperti jalan cepat, bersepeda santai, jogging, dan renang.
4. Intervensi farmakologis
 - 1) Obat antihiperglikemia oral meliputi pemacu sekresi insulin (sulfonilurea dan glinid), peningkat sensitivitas terhadap insulin (metformin dan tiazolidindion), penghambat absorbs glukosa (penghambat glucosidase alfa), penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*), dan penghambat SGLT-2 (*Sodium glucose co-transporter 2*).
 - 2) Obat antihipertensi suntik: insulin
 - 3) Terapi kombinasi: obat antihiperglikemia oral dan insulin
 - 4) Obat DM oral yang digunakan pada saat ini adalah golongan sulfonilurea, biguanida dan acarbose. Saat ini beberapa tanaman herbal telah digunakan sebagai antidiabetes diantaranya buah pare (*Momordica charantia*), daun ciplukan (*Physalis Angulata*), bawang

putih (*A. Sativum L.*), tanaman kersen (*Muntingia calabura*), dll (Ota & Ulrih, 2017).

2.1.10 Pencegahan

Pencegahan diabetes difokuskan pada pengendalian berat badan, olah raga dan makan sehat. Bentuk pengendalian ini dilakukan dengan menurunkan berat badan sedikit (5-7 % dari total berat badan) disertai dengan 30 menit kegiatan fisik/olahraga 5 hari per minggu, sambil makan secukupnya yang sehat. Selain itu untuk identifikasi diri terhadap resiko diabetes, maka setiap orang mulai berusia 45 tahun, terutama untuk yang memiliki berat badan berlebih, seharusnya melakukan uji diabetes (Bustan, 2017).

2.2 Ulkus Diabetikum (Kaki Diabetik)

2.2.1 Pengertian ulkus diabetikum

Ulkus Kaki diabetes atau yang biasa dikenal dengan *Diabetic Foot Ulcer* (DFU) adalah kaki yang terkena ulserasi yang terkait dengan neuropati dan / atau penyakit arteri perifer dari ekstremitas bawah pada pasien dengan diabetes. Triad klasik dari DFU adalah neuropati, iskemia, dan infeksi. Mekanisme metabolisme terganggu di DM meningkatkan risiko infeksi dan penyembuhan luka yang buruk. Itu terjadi karena serangkaian mekanisme yang termasuk menurun respon sel dan faktor pertumbuhan, mengurangi aliran darah perifer dan menurunkan angiogenesis lokal. Jadi, kaki dipengaruhi oleh kerusakan saraf perifer, penyakit pembuluh darah perifer, ulserasi, deformitas, dan gangren (Syafiril, 2018).

DFU dapat didefinisikan sebagai infeksi di bawah malleoli, melibatkan jaringan lunak atau tulang, peradangan termasuk pembentukan abses, selulitis,

miositis, paronychia, necrotizing fasciitis, artritis septik, tendonitis, dan osteomyelitis dengan menyebar ke tulang setelah pembentukan infeksi (Nikoloudi, Eleftheriadou, Tentolouris, Kosta, & Tentolouris, 2018).

2.2.2 Klasifikasi

Deskripsi karakteristik DFU, seperti ukuran, kedalaman, penampilan, dan lokasi, merupakan pemetaan kemajuan selama perawatan. Evaluasi harus menentukan etiologi dari ulkus dan memastikan apakah lesi neuropatik, iskemik, atau neuroischemic. Berbagai sistem klasifikasi telah digunakan sampai sekarang untuk mengevaluasi tingkat keparahan DFU yang mencoba untuk mencakup karakteristik ulkus yang berbeda termasuk ukuran, kedalaman, iskemia, infeksi dan neuropati. Salah satu sistem klasifikasi yang paling umum digunakan adalah sistem Wagner-Meggitt (Liu et al., 2017).

1. Derajat 0

Derajat 0 ditandai antara lain kulit tanpa ulserasi dengan satu atau lebih faktor risiko berupa neuropati sensorik yang merupakan komponen primer penyebab ulkus; peripheral vascular disease ; kondisi kulit yaitu kulit kering dan terdapat callous (yaitu daerah yang kulitnya menjadi hipertropik dan anastesi); terjadi deformitas berupa claw toes yaitu suatu kelainan bentuk jari kaki yang melibatkan metatarsal phalangeal joint, proximal interphalangeal joint dan distal interphalangeal joint. Deformitas lainnya adalah depresi caput metatarsal, depresi caput longitudinalis dan penonjolan tulang karena arthropati charcot.

2. Derajat I

Derajat I terdapat tanda- tanda seperti pada grade 0 dan menunjukkan terjadinya neuropati sensori perifer dan paling tidak satu faktor risiko seperti deformitas tulang dan mobilitas sendi yang terbatas dengan ditandai adanya lesi kulit terbuka, yang hanya terdapat pada kulit, dasar kulit dapat bersih atau purulen (ulkus dengan infeksi yang superfisial terbatas pada kulit).

3. Derajat II

Pasien dikategorikan masuk grade II apabila terdapat tanda- tanda pada grade I dan ditambah dengan adanya lesi kulit yang membentuk ulkus. Dasar ulkus meluas ke tendon, tulang atau sendi. Dasar ulkus dapat bersih atau purulen, ulkus yang lebih dalam sampai menembus tendon dan tulang tetapi tidak terdapat infeksi yang minimal.

4. Derajat III

Apabila ditemui tanda-tanda pada grade II ditambah dengan adanya abses yang dalam dengan atau tanpa terbentuknya drainase dan terdapat osteomyelitis. Hal ini pada umumnya disebabkan oleh bakteri yang agresif yang mengakibatkan jaringan menjadi nekrosis dan luka tembus sampai ke dasar tulang, oleh karena itu diperlukan hospitalisasi/ perawatan di rumah sakit karena ulkus yang lebih dalam sampai ke tendon dan tulang serta terdapat abses dengan atau tanpa osteomyelitis.

5. Derajat IV

Derajat IV ditandai dengan adanya gangren pada satu jari atau lebih, gangren dapat pula terjadi pada sebagian ujung kaki. Perubahan

gangren pada ekstremitas bawah biasanya terjadi dengan salah satu dari dua cara, yaitu gangren menyebabkan insufisiensi arteri. Hal ini menyebabkan perfusi dan oksigenasi tidak adekuat. Pada awalnya mungkin terdapat suatu area focal dari nekrosis yang apabila tidak dikoreksi akan menimbulkan peningkatan kerusakan jaringan yang kedua yaitu adanya infeksi atau peradangan yang terus-menerus. Dalam hal ini terjadi oklusi pada arteri digitalis sebagai dampak dari adanya edema jaringan lokal.

6. Derajat V

Derajat V ditandai dengan adanya lesi/ulkus dengan gangren - gangren diseluruh kaki atau sebagian tungkai bawah

Berdasarkan pembagian diatas, maka tindakan pengobatan atau pembedahan dapat ditentukan sebagai berikut :

1. Derajat 0 : perawatan lokal secara khusus tidak ada
2. Derajat I- IV : pengelolaan medik dan tindakan bedah minor
3. Derajat V : tindakan bedah minor, bila gagal dilanjutkan dengan tindakan bedah mayor (amputasi diatas lutut atau amputasi bawah lutut)

(Liu et al., 2017)

2.2.3 Patofisiologi

Diabetes mellitus umumnya dikaitkan dengan serangkaian perubahan mikro dan makro-vaskular itu bermanifestasi sebagai berbagai komplikasi. Ulkus kaki diabetes atau DFU adalah komponen diabetes yang sangat buruk perkembangan dengan sekitar 15% penderita diabetes pasien mengembangkan

ulkus kaki selama perjalanan penyakit mereka (Lim, Ng, & Thomas, 2017). DFU merupakan hasil dari campuran amalgam yang rumit berbagai faktor risiko seperti neuropati perifer, perifer penyakit vaskular, kelainan bentuk kaki, insufisiensi arteri, trauma dan gangguan ketahanan terhadap infeksi (Noor, Zubair, & Ahmad, 2015).

Neuropati adalah penyakit yang mempengaruhi saraf yang menyebabkan kerusakan sensasi, gerakan dan aspek lain dari kesehatan tergantung saraf terpengaruh. Neuropati perifer pada diabetes adalah salah satunya penyebab utama ulkus kaki. Hingga 66% pasien dengan diabetes menghadapi neuropati perifer di ekstremitas bawah. Studi melaporkan bahwa kelainan metabolik karena penyebab hiperglikemia neuropati. Ada berbagai faktor pendukung lain untuk originasi neuropati, seperti neuropati pra-diabetes, kelainan dalam metabolisme asam lemak, aktivasi protein jalur kinase-C, pembentukan akhir glycated lanjutan produk, myoinisitol, jalur polyol, produksi faktor pertumbuhan saraf dan produksi antibodi terhadap jaringan saraf. Empat mekanisme utama menyebabkan kerusakan saraf pada tingkat intraseluler oleh produk akhir terglykasi, aktivasi protein kinase C, meningkatnya jalur fluks hexosamine dan jalur polyol. Neuropati pada pasien diabetes dimanifestasikan dalam motorik, otonom dan sensorik dari sistem saraf. Kerusakan neuropati motorik saraf motorik terjadi yang mengubah kemampuan tubuh untuk berkoordinasi gerakan dan memulai pembentukan deformitas kaki. Neuropati motorik memicu atrofi pada otot kaki menambah perubahan pada anatomi kaki yang menyebabkan osteomyelitis. Penyebab neuropati sensorik menyebabkan gangguan dalam integritas kulit dan

menyediakan rute yang layak untuk invasi mikroba menuju luka yang tidak sembuh dan membentuk ulkus kronis. Hilangnya sensasi protektif mengarah ke bisul yang disebabkan oleh sepatu yang tidak pas, paparan panas, dan sakit karena agen asing. Neuropati otonom menyebabkan kemampuan pelembab alami kaki hilang, kulit atasnya menjadi lebih rentan terhadap gesekan dan perkembangan infeksi. Gangguan pada fungsi motorik, sensorik, dan otonom untuk neuropati menyebabkan hilangnya integritas kulit. Neuropati adalah salah satu faktor penyumbang utama dalam patogenesis DFU. Neuropati diabetik dapat mempengaruhi produksi neuropeptida, seperti faktor pertumbuhan saraf, substansi P, dan peptida genitrelated kalsitonin (Noor et al., 2015). Neuropeptida relevan dengan penyembuhan luka karena mereka mempromosikan sel kemotaksis, faktor pertumbuhan, dan menstimulasi proliferasi sel. Selain itu, saraf sensorik berperan dalam memodulasi pertahanan mekanisme imun. Setelah DFU terbentuk, mereka sering lambat untuk sembuh karena gangguan migrasi sel. Overekspresi c-Myc andb-catenin di bagian tepi dari DFU kronis dapat menyebabkan kerusakan migrasi keratinosit dan penghambatan penyembuhan di DFU (Alavi et al., 2014).

Perifer vascular Disease (PVD) adalah oklusi aterosklerotik penyakit ekstremitas bawah. Diabetes adalah faktor risiko penting untuk PVD. PVD merupakan penyebab prasangka yang penting perkembangan ulkus kaki pada sekitar 50% kasus. Hal ini menjelaskan 70% kematian pada diabetes Tipe 2. Penderita diabetes dengan aterosklerosis lebih rentan terhadap penebalan membran kapiler, pengerasan dinding arteriolar dan proliferasi endotel. Penyumbatan aterosklerotik yang besar dan arteri berukuran sedang, seperti

femoropopliteal dan aortoiliac pembuluh darah menyebabkan iskemia akut atau kronis. Kombinasi dengan penyakit arteri lainnya, bisul dapat berkembang dan seketika berkembang menjadi gangren karena aliran darah yang tidak adekuat. Penderita diabetes memiliki suplai darah arteri yang langka dan karena itu perifer percabangan vaskular menyebabkan ulserasi pada 35% kasus. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa, lipid, lipoprotein dapat, khususnya, berkontribusi terhadap PVD serta hipertensi, merokok dan hiperglikemia juga merupakan faktor risiko prediktif yang signifikan. PVD tidak dianggap sebagai faktor risiko independen, ia bergabung dengan neuropati dan menjadi penyebab utama amputasi non-traumatik. Beberapa faktor penyerta dikaitkan dengan DFU adalah riwayat ulserasi atau amputasi, tekanan kaki, edema perifer, pasien dengan socio yang buruk latar belakang ekonomi, pembentukan kalus plantar, iskemia, nefropati, retinopati, kontrol glukosa yang buruk, usia tua dan diabetes berkepanjangan sebagai faktor predisposisi penting yang menyebabkan DFU. Perawatan kesehatan dan pendidikan juga dilaporkan sebagai faktor risiko penting untuk ulkus kaki (Noor et al., 2015).

2.2.4 Faktor risiko ulkus

Menurut faktor-faktor risiko terjadinya ulkus yaitu neuropati perifer, penyakit vaskular, mobilitas sendi yang terbatas, deformitas kaki, peningkatan tekanan kaki, trauma minor, riwayat ulkus atau amputasi, dan gangguan ketajaman visual (Bowering, Ekoe, & Kalla, 2008; Frykberg, et al., 2006). Faktor risiko terjadinya ulkus dan amputasi adalah laki-laki, perokok, menderita diabetes lebih dari 10 tahun, kontrol gula darah yang buruk, riwayat ulkus kaki atau

amputasi sebelumnya, serta komplikasi yang lain seperti neuropati perifer (Sieggreen,2006). Berikut ini penjelasan faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya ulkus kaki:

1. Umur

Hasil penelitian Nyamu, Otieno, Amayo, Mcligeyo (2003) menunjukkan dari 1788 pasien DM dengan umur 40-79 tahun, sebesar 90% mengalami ulkus kaki diabetik dengan rerata umur pasien 56,9 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian lain, yang menemukan prevalensi ulkus paling sering terjadi pada umur 50-59 tahun (42,5%) dan paling sedikit muncul ukus kaki pada usia 20-29 tahun sekitar 5 % dari 132 pasien (Manda *et al*, 2012).

2. Jenis kelamin

Laki-laki menjadi faktor predominan yang berhubungan dengan terjadinya ulkus, tetapi faktor risiko ini bukan faktor risiko tunggal untuk berkembang menjadi ulkus (Manda, Sreedharan, Muttappallymyalil, Das, Hisamatsu, 2010). Laki-laki mempunyai tingkat pendidikan formal lebih baik di Nairobi, Kenya dibanding wanita, sehingga kadar gula darah laki-laki lebih baik dibandingkan wanita (Nyamu *et al*, 2003). Laki-laki berisiko mengalami ulkus berulang adalah 73,5% dibandingkan wanita 26,5% dari 49 pasien ulkus yang di *follow up*(Peters, Armstrong, Lavery 2007).

3. Tipe DM

Sekitar 50% pasien yang didiagnosis baru DM tipe 2 akan berkembang menjadi kaki diabetik (LeMone *et al*, 2011). Berdasarkan hasil studi kohort pada 1210 pada DM Tipe 1 dan 1780 DM Tipe 2, menunjukkan prevalensi

terjadinya ulkus Tipe 1 yaitu 9,5%, sedangkan Tipe 2 sebesar 10,5% (Reiber, *et al*, 2000).

4. Perokok

Riwayat perokok merupakan faktor resiko terjadi *peripheral arterial disease* (PAD). Merokok dapat menyebabkan meningkatnya daya lekat trombosit dan peningkatan permeabilitas endotel, sehingga akan mempengaruhi penurunan sirkulasi ke daerah perifer dengan adanya trauma atau neuropati yang dapat memicu kejadian ulkus pada kaki DM (Sieggreen *et al*, 2006). Merokok tidak hanya memperlambat aliran darah, tetapi juga menurunkan jumlah oksigen yang dikirim ke jaringan. Bahan kimia beracun dalam asap rokok, khususnya karbon monoksida, secara permanen memblokir transfer oksigen pada sel-sel darah merah yang membawa oksigen ke jaringan di kaki (Articlesbase, 2009). Sirkulasi yang buruk dapat memperlambat penyembuhan luka, kram pada kaki, bahkan gangren yang menyebabkan amputasi kaki diabetik. Berdasarkan penelitian pada 620 wanita & 386 pria, menunjukkan prevalensi PAD pada perokok adalah 31%, sedangkan responden dengan riwayat pernah merokok berisiko PAD sebesar 40 %, hal ini berarti kejadian PAD lebih tinggi pada orang yang merokok hingga saat ini atau pernah memiliki riwayat merokok (Ness, *et al*, 2003).

Studi pada 245 wanita yang diperiksa PAD, menunjukkan pasien yang tidak merokok lebih dari 5 tahun memiliki risk ratio 1,06, sedangkan pasien yang tidak merokok 1-5 tahun mempunyai risk ratio 1.70, sedangkan pasien yang merokok 20 batang sehari memiliki risk ratio 11,53 & yang merokok > 20

batang sehari memiliki risk ratio 15,56 (Action on Smoking & Health, 2005). Gejala dan keparahan PAD meningkat dihubungkan dengan jumlah batang rokok yang dihisap dan lama merokok (Norman *et al*, 2004). Penelitian pada 403 pasien yang merokok atau riwayat merokok 1 bungkus rokok per hari meningkatkan risiko PAD 2,5 kali (Eason *et al*, 2005).

5. Lama menderita DM

Semakin lama seseorang mengalami DM, maka ia makin berisiko mengalami komplikasi. Risiko ulkus berulang akan semakin besar pada penderita DM yang lamanya lebih 3 tahun tercatat 35-40% dan 70% pada penderita lebih dari 5 tahun menderita DM (Melville *et al*, 2000). Berbeda dengan Macligeyo dan Otieno (1991) dalam Nyamu, Otieno, Amayo, Mcligeyo (2003) lamanya menderita DM rata-rata 5 tahun hingga terjadi komplikasi ulkus. Berbeda halnya dengan penelitian di atas, penderita DM selama 6-7 tahun akan mengalami ulkus 8,5 % (Nyamu, Otieno, Amayo, Mcligeyo, 2003). Studi menunjukkan neuropati klinis terjadi pada 10 sampai 20% pasien DM. Namun, persentase ini dapat meningkat sebanyak 50% setelah dua puluh lima tahun menderita DM (Levin, 1994). Hampir 50% penderita diabetes lebih dari 20 tahun berisiko PAD (Sieggreen, 2006).

6. Pengendalian gula darah yang buruk

Kadar gula darah yang tinggi membuat aliran darah mengecil, dapat merusak saraf di kaki & telapak kaki, menurunkan kemampuan merasakan. Glikosilasi kolagen sebagai akibat dari diabetes lama dapat menyebabkan kaku struktur kapsuler dan ligamen (*charcot arthropathy*) dan menyebabkan ulkus

(Frygberg, et al., 2006; Heitzman, 2010). Gula darah yang tidak terkontrol menyebabkan komplikasi pada pasien DM, namun kontrol glikemik pada populasi dengan ulkus relatif buruk (Nyamu, Otieno, Amayo, Mcligeyo, 2003; *Registered Nurses' Association of Ontario*, 2005). Lebih lanjut peningkatan kadar gula darah menghambat kerja leucosit sehingga memudahkan terjadinya infeksi dan perluasan infeksi sampai ke tulang/ osteomielitis (Tambunan & Gultom, 2009). Menariknya, kadar gula darah pasien ulkus lebih rendah dibandingkan pasien DM tanpa ulkus. Rerata kadar gula darah post prandial pada pasien ulkus 249,6 mg/dl, sedangkan rerata pada pasien DM tanpa ulkus 286,4 mg/dl, tidak ada perbedaan dengan rerata kadar gula darah puasa (Manda *et al*, 2012).

7. Riwayat ulkus sebelumnya

Data dari beberapa negara menunjukkan bahwa 9 -20% pasien diabetes mengalami amputasi baik ipsilateralataukontralateralselama dirawat inap dalam waktu 12 bulan. Lima tahun setelah amputasi awal, 28 -51 % pasien ulkus menjalani amputasi pada kedua kaki (Reiber, Boyke, & Simth, 2000). Pasien dengan hallux plantardan submetatarsalyang mengalami ulkus berisiko mengalami ulkus lagi ditempat yang sama atau berbeda lokasinya (Peters *et al*, 2007). Menurut Melville *et al* (2000) hasil studi pada 1077 pasien dengan DM, menunjukkan 7,4% populasi mengalami ulkus kaki dengan riwayat ulkus sebelumnya. Menurut Pompers *et al*, (2007) pada studi kohort 1088 pasien ulkus baru yang diikuti dalam 1 tahun, menunjukkan 77% pasien sembuh

ulcusnya, 12% perawatan, 5% amputasi di atas ankle, 6% meninggal sebelum sembuh ulcusnya.

8. Neuropati perifer

Neuropati perifer merupakan polineuropati terdiri dari neuropati sensoris, neuropati motorik, neuropati otonom (Heitzman, 2010). Sekitar 45-60 % semua penderita ulkus diabetik murni karena neuropati, sedangkan 45 % akibat neuropati dan iskemia (Frygberk, et al., 2006). Neuropati sensoris terjadi saat seseorang kehilangan sensasi. Menurut neuropati perifer pada pasien DM dapat dikaji dengan ada tidaknya perasaan vibrasi dengan menggunakan vibrator 128Hz dan sensasi tekanan dengan melakukan tes monofilament 10g. Pemeriksaan reflek achilles tendon dengan menggunakan reflek hammer untuk mendeteksi adanya peningkatan atau tidak ada reflek, persepsi nyeri dengan tes pinprick di variasi tempat dikaki dengan klasifikasi pasien mampu merasakan atau tidak dapat merasakan (Nyamu, Otieno, Amayo, Mcligeyo, 2003). Pemeriksaan untuk mengetahui neuropati sensoris dengan menggunakan monofilament (10g) dilakukan pada 10 poin dikaki, pada permukaan plantar jari 1,3, 5, metatarsal head jari 1,3,5, medial dan lateral arches, tumit dan dorsum kaki. Ketidakmampuan merasakan 3 tempat berarti positif orang tersebut berisiko menderita ulkus kaki Heitzman, (2010). Menurut tes monofilament lebih murah, mudah digunakan, dan portable untuk mengkaji kehilangan protektif sensasi (Dros, et al, 2009) Menurut Lee (2003) dalam Dros, Wewerinke, Bindels, Weert (2009) sensitivity

monofilamenttersebut dengan tingkat kepercayaan 95 % adalah 93,1 (0,77-0,99) specificity dengan tingkat kepercayaan 95 % adalah 100 (0,63- 1.00).

2.2.5 Pemeriksaan

Penilaian kaki diabetes sebagaimana direkomendasikan oleh *National Institute of Clinical Excellence* (2017) mengharuskan semua penderita diabetes adalah

1. Tes kaki neurologis: 10 g monofilamen di empat situs di setiap kaki dan salah satu dari yang berikut: getaran menggunakan 128 tala tala garpu, sensasi tusukan peniti, refleks pergelangan kaki dan persepsi getaran ambang;
2. Bentuk kaki: kepala metatarsal menonjol / jari kaki cakar, hallux valgus, pengecilan otot atau kelainan Charcot;
3. Dermatologi: kalus, eritema dan berkeringut;
4. Vascular: pulsasi kaki, ankle brachial index (jika diindikasikan) dan bentuk gelombang Doppler

2.2.6 Pencegahan

Pendidikan pasien sangat penting. Sukses dalam pengobatan dan pencegahan komplikasi yang berhubungan dengan diabetes yang hanya dicapai dengan pendekatan multidisiplin termotivasi di mana komunikasi dan upaya kolaboratif dengan tujuan menyediakan perawatan yang tepat kepada orang yang tepat pada saat yang tepat dan dalam jumlah yang tepat (Lim et al., 2017). Strategi pencegahan harus mencakup pendekatan multidisiplin untuk hasil pasien yang membaik dan efektivitas biaya jangka pendek dan jangka panjang. Pendekatan

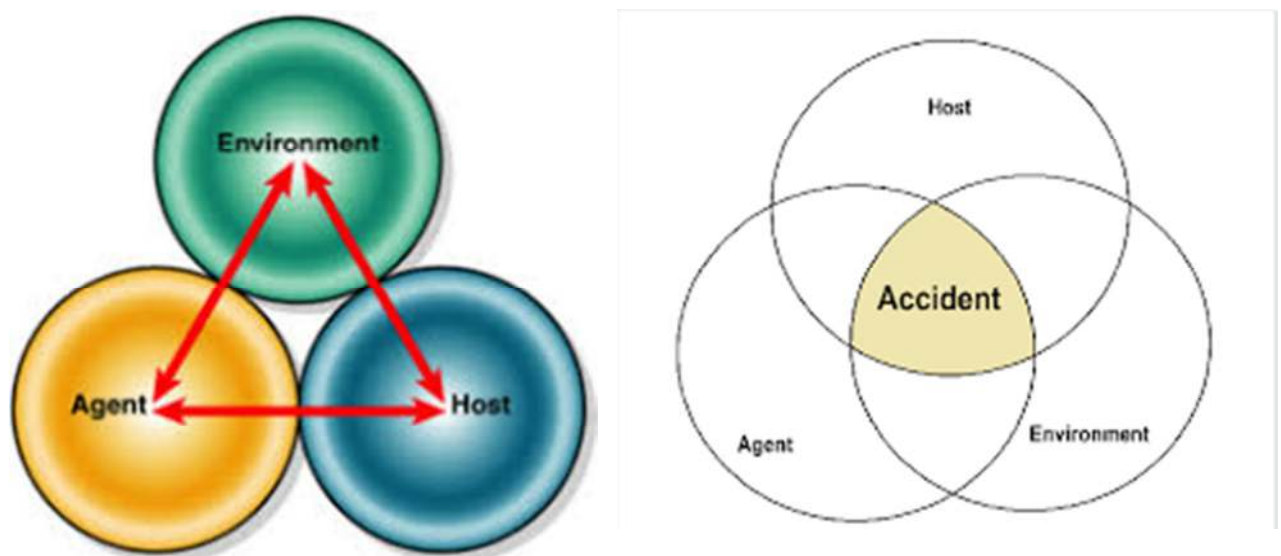
multidisiplin dianjurkan untuk individu dengan kaki risiko tinggi dan ulkus kaki, terutama mereka dengan riwayat ulkus sebelumnya atau amputasi. Salah satu alasannya adalah bahwa pasien diabetes memiliki status comorbid kompleks yang terkait dengan keberadaan neuropati perifer progresif dan kehilangan sensitivitas, buruknya suplai vaskular karena penyakit arteri yang melibatkan pembuluh darah kecil dan besar dan sistem kekebalan yang terganggu. Sebagai konsekuensi, pasien-pasien ini memerlukan pengujian komprehensif tambahan dan evaluasi untuk menetapkan rencana perawatan yang paling tepat. Sebagai tindakan pencegahan terhadap kejadian DFU yang dapat dilakukan adalah memperhatikan kebersihan kaki, penggunaan sepatu yang sesuai dengan kaki, dan pelaporan secara kontinu terkait kesehatan kaki atau masalah pada kaki (Ahmad, 2016).

Kasus dengan tanda-tanda pra-ulseratif, spesialis kaki yang terlatih harus obati kaki dengan membuang kalus yang melimpah, melindungi dan mengeringkan lepuhan, dan mengobati kuku yang tumbuh ke dalam atau menebal. Debridemen luka untuk mengurangi kulit hiperkeratosis, pengurangan beban bakteri, dan merangsang faktor pertumbuhan sangat penting untuk meningkatkan potensi penyembuhan. Untuk penyembuhan ulkus kaki terkait diabetes yang disebabkan sebagian karena tekanan abnormal ke telapak kaki, intervensi pelepas tekanan seperti gips, alas kaki terapeutik, atau padding banyak digunakan. Pencegahan sangat penting untuk menghindari komplikasi di masa depan. Berdasarkan pengamatan evaluasi klinis awal, dan sebagian besar tergantung pada tanda atau gejala PAD dan neuropati perifer, penilaian pasien harus sering diulang. Frekuensi pemeriksaan berkisar dari sekali setiap 1–3 bulan hingga satu

tahun sekali berdasarkan resiko kejadian. Aspek penting adalah pendidikan pasien dengan diabetes dan kaki berisiko tinggi untuk DFU. Pasien harus sadar akan pentingnya perawatan harian dan pemantauan kaki dan harus dididik dalam perilaku melindungi diri termasuk pemilihan alas kaki yang cocok. Penyedia layanan kesehatan juga harus memastikan bahwa jika pasien memiliki kendala fisik mencegah gerakan atau masalah kognitif, orang lain seperti anggota keluarga dapat melakukan pemeriksaan kaki setiap hari dan tugas rutin seperti memotong kuku (Nikoloudi et al., 2018).

2.3 Teori John Gordon

Sehat pada dasarnya adalah gambaran keadaan seimbang dari berbagai faktor. Penyakit timbul bila terjadi gangguan dari keseimbangan tersebut yang disebabkan oleh adanya perubahan dari satu factor atau lebih. Faktor-faktor yang berperan umumnya dibagi menjadi 3, yaitu *Agent* (penyebab penyakit), *Host* (penjamu) dan *Environmental* (lingkungan). Konsep ini dikenal sebagai konsep sehat model ekologi yang dikembangkan oleh John Gordon (Bustan, 2016).



Gambar 2.2 Teori keseimbangan John Gordon

2.3.1 *Agent*

Agent berasal dari kata sifat pembawaan *agent* itu sendiri yang mempunyai kemampuan untuk menyebabkan penyakit pada manusia. Agen golongan eksogen, yaitu penyebab penyakit yang terdapat diluar tubuh manusia yang dapat menyerang perorangan dan masyarakat. Agent golongan eksogen inidapat dikelompokkan menjadi (Bustan, 2016).:

1. Yang nyata dan hidup : Penyebab penyakit ini sering disebut bibit penyakit yang berupa; bakteri, virus, jamur protozoa, cacing dan sebagainya.

2. Yang nyata tidak hidup

- a) zat kimia, yaitu racun, asam, alkali kuat, logam berat dan sebagainya
- b) trauma, yaitu trauma elektrik (kena arus listrik), trauma mekanik (terpukul, tertabrak), trauma thermik (terbakar)
- c) makanan, yaitu kekurangan beberapa zat makanan seperti protein, vitamin atau kekurangan makanan secara keseluruhan (kelaparan)

3. Yang abstrak

- a) Bidang ekonomi ; kemiskinan
- b) Bidang social ; sifat asocial
- c) Bidang mental (kejiawaan) ; kesusahan, resa cemas, rasa takut

4. Agen golongan endogen , adalah penyebab penyakit yang terdapat dalam tubuh manusia yang dapat menyerang perorangan dan masyarakat. Yang termasuk golongan ini adalah :

- a) Habitus (perawakan)
- b) Penyakit turunan

- c) Faktor usia

2.3.2 Host

Penjamu berhubungan dengan manusia, terutama mencakup faktor biologis (umur, jenis kelamin, suku bangsa, kekebalan dan resistensi) atau tingkah laku yang berkaitan dengan kebiasaan dan adat istiadat. Bila seorang manusia terkena atau tertular penyakit, belum tentu akan menjadi sakit, karena sangat bergantung pada beberapa hal. Salah satu diantaranya adalah daya tahan tubuh (Bustan, 2016). Daya tahan tubuh manusia dapat ditingkatkan antara lain dengan :

- 1) Makanan sehat
- 2) Olahraga
- 3) Cara hidup teratur yaitu bekerja, beristirahat, berekreasi dan menikmati hiburan pada waktunya
- 4) Menambah pengetahuan
- 5) Pengendalian kadar gula
- 6) Tingkat stress
- 7) Perawatan kaki
- 8) Patuh pada ajaran agama yang dianut

2.3.3 Environmental

Lingkungan mencakup semua aspek diluar agent dan manusia . karena itu sangat beraneka ragam dan umumnya digolongkan menjadi 3 kategori, yaitu berhubungan dengan aspek fisik, biologis dan social ekonomi. Lingkungan adalah tempat pemukiman dengan segala sesuatunya, dimana organism itu hidup beserta

segala keadaan dan kondisinya yang secara langsung maupun tidak langsung dapat diduga ikut mempengaruhi tingkat kehidupan maupun kesehatan dari organism itu (Bustan, 2016)..

2.4 Keaslian Penelitian

Tabel 2.5 Keaslian penelitian

No	Judul/author	Metode penelitian	Hasil
1	<i>Risk Factors for Foot Ulcers in Patients with Diabetes Mellitus -A Short Report from Vellore, South India</i> (Alex et al., 2010)	D: case control S: 44 V: faktor risiko DFU I: ABI and Doppler A: chi square	Pasien dengan riwayat merokok dan hipertensi 2 kali lipat lebih rentan terkena DFU
2	<i>Risk factors for diabetic foot ulcer</i> (Khan et al.,2013)	D: Cross sectional S: 196 V: faktor risiko DFU I: medical record A: chi square	Hubungan langsung ditemukan antara durasi diabetes, kontrol gula, neuropati perifer, penyakit arteri perifer. derajat kaki diabetik, bukti osteomielitis, intervensi dan hasil penyakit.
3	<i>Incidence and Risk Factors of Diabetic Foot Ulcer: A Population-Based Diabetic Foot Cohort (ADFC Study)—Two-Year Follow-Up Study</i> (Yazdanpanah, Shahbazian, Nazari, Arti, et al., 2018)	D: prospective cohort study S: 726 V: faktor risiko DFU I: medical record A: regersi linier	Setelah dianalisa, sebelumnya riwayat DFU atau amputasi [OR = 9,65, 95% CI (2,13-43,78), Pvalue = 0,003], penggunaan insulin [OR = 5,78, 95% CI (2,37-14,07), Pvalue <0,01], gender [OR = 3,23, 95% CI (1,33-7,83), Pvalue = 0,01], neuropati distal [OR = 3,37, 95% CI (1,40-8,09), Pvalue = 0,007], dan deformitas kaki [OR = 3,02,

No	Judul/author	Metode penelitian	Hasil
			95% CI (1,10-8,29), Pvalue = 0,032] memiliki hubungan yang signifikan secara statistik dengan kejadian DFU.
4	<i>Risk Factors for Recurrent Diabetic Foot Ulcers</i> (Vileikyte & Gonzalez, 2014)	D: prospective cohort study S: 86 V: faktor risiko DFU I: medical record A: regresi logistik	Faktor risiko signifikan dari analisis regresi logistik adalah penyakit pembuluh darah perifer (P 0,006, estimasi odds rasio 10,1) dan lokasi indeks ulkus pada aspek plantar jari kaki
5	<i>Prevalence of Diabetic Foot Ulcer and its Associated Risk Factors among Diabetic Patients in Jordan</i> (Bakri, Allan, Khader, & Younes, 2014)	D: case control S: 341 V: faktor risiko DFU I: lembar checklist A: regresi logistik	
6	<i>Barriers to diabetic foot care in a developing country with a high incidence of diabetes related amputations: an exploratory qualitative interview study</i> (Guell & Unwin, 2015)	Qualitative : an exploratory qualitative interview study	Prioritas kendali glikemik Perlawanan untuk mengubah peran profesional Bergantung pada kemampuan 'perawatan diri'
7	<i>Exploring factors that contribute to delay in seeking help with diabetes related foot problems: a preliminary qualitative study</i>	Qualitative : Interpretative Phenomenological Analysis	Tingkat informasi perawatan kaki sebelumnya. Kesadaran akan masalah kaki Kemampuan untuk melakukan perilaku perawatan kaki

No	Judul/author	Metode penelitian	Hasil
	<i>using Interpretative Phenomenological Analysis</i> (Chithambo & Forbes, 2015)		Presentasi maag dan persepsi risiko prioritas yang bersaing Penggunaan strategi manajemen diri untuk masalah kaki Kehadiran pemicu pencarian bantuan khusus Kondisi komorbiditas dan penyakit konkuren Rujukan sekunder tertunda
8	<i>Prevalence and risk factors of diabetic foot ulcer at a tertiary care hospital among diabetic patients</i> (Bhaktavatsalam & Chavan, 2018)	D: cross sectional S: 200 V: faktor risiko DFU I: lembar checklist A: chi square	Usia, tempat tinggal, melek huruf, lamanya diabetes dan obesitas tidak ditemukan berhubungan signifikan dengan DFU. Ulkus kaki diabetik ditemukan secara signifikan terkait dengan menjadi laki-laki, pengunyah tembakau, pengunyah tembakau + perokok, pecandu alkohol, perokok + pecandu alkohol, Keluarga riwayat diabetes, dan pengguna insulin.
9	<i>Associations of health literacy with risk factors for diabetic foot disease: a crosssectional analysis of the Southern Tasmanian Health Literacy and Foot Ulcer Development in Diabetes Mellitus Study</i> (Chen, Callisaya, Wills, Greenaway, & Winzenberg, 2019)	D: cross sectional S: 222 V: faktor risiko DFU I: lembar checklist A: chi square	Dari 222 peserta, 204 memiliki HL yang memadai. (Mean (SD) S-TOFHLA skor adalah 31,9 (6,7)), rata-rata (SD) Skor HLQ adalah 134,4 (18,4)). Dalam univariabel tetapi tidak analisis multivariabel, skor S-TOFHLA lebih tinggi terkait dengan risiko keseluruhan yang lebih rendah untuk penyakit kaki (OR 0,96, 95% CI 0,93-0,99) dan hilangnya sensasi perlindungan

No	Judul/author	Metode penelitian	Hasil
			(ATAU 0,95, 95% CI 0,91 hingga 0,995).
10	<p><i>Risk Factors Associated With The Development Of Diabetic Foot Ulcer Among Adult Type 2 Diabetes Mellitus Patients In A Secondary Care Setting In Pathanamthitta District</i></p> <p>(Devghan, 2017)</p>	<p>D: case kontrol S: 196 V: faktor risiko DFU I: lembar checklist A: regresi logistik</p>	<p>Analisis regresi multivariat menunjukkan bahwa pengembangan Diabetic Ulkus Kaki secara signifikan dikaitkan dengan ulkus kaki h / o sebelumnya [d disesuaikan OR-18,10 (CI8,84-37,06), nilai p-<0,001] dan neuropati perifer [d disesuaikan OR-3,81 (1,70-8,53), nilai p-0,001]). Faktor ‘ulkus kaki panjang sebelumnya dengan peluang sangat tinggi mungkin a variabel proksi untuk pengaruh jangka panjang dari faktor lain. Setelah menghilangkan faktor ini dalam analisis regresi logistik biner faktor yang secara signifikan terkait dengan pengembangan ulkus kaki termasuk neuropati perifer, jenis kelamin, obat yang diminum dan kekurangan vitamin D.</p>