

Infeksi Luka Kaki Diabetik dan Faktor Resikonya: *Literature Review*

Najihah

Jurusan Keperawatan Universitas Borneo Tarakan, Tarakan

714.najihah@gmail.com

**corresponding author*

Tanggal Pengiriman: 02 Oktober 2020, Tanggal Penerimaan: 24 Desember 2020

Abstrak

Salah satu komplikasi DM adalah LKD yang disebabkan oleh neuropati dan PAD. Infeksi adalah ancaman utama bagi LKD dan lebih parah daripada luka dengan etiologi lainnya. Mengidentifikasi infeksi merupakan bagian dalam penilaian LKD yang dapat dilakukan dengan menilai faktor risiko infeksi dan memperhatikan tanda dan gejala. Review ini bertujuan mengidentifikasi faktor risiko infeksi LKD. Penelusuran hasil publikasi ilmiah menggunakan beberapa *Database* yaitu Pubmed, Proquest dan *Scholarly Google*. dengan *keyword* "Risk Factors" AND "Diabetic Foot Infection". Setelah dilakukan skrining Judul dan Abstrak, terdapat 10 artikel yang sesuai. Faktor risiko infeksi LKD yaitu hasil tes positif pada pemeriksaan PTB, LKD hadir selama >30 hari, riwayat LKD berulang, adanya luka kaki traumatis, adanya PAD di anggota badan yang terkena, amputasi ekstremitas bawah sebelumnya, hilangnya sensasi protektif, kehadiran insufisiensi ginjal, dan riwayat berjalan tanpa alas kaki yang dapat dievaluasi dengan melakukan pemeriksaan mikrobiologi. Sehingga untuk menentukan diagnosis infeksi LKD tidak hanya dengan memperhatikan tanda dan gejala klinis namun hasil mikrobiologi juga diperlukan.

Kata Kunci: luka kaki diabetik; infeksi kaki diabetik; faktor risiko

Abstract

One of the complications of DM is DFU caused by neuropathy and PAD. Infection is a major threat to DFU and is more severe than wounds of other etiologies. Identifying infection is part of the DFU assessment which can be done by assessing risk factors for infection and paying attention to signs and symptoms. This review aims to identify risk factors for DFI. The search for the results of scientific publications uses several databases, namely Pubmed, Proquest and Scholarly Google. with the keyword "Risk Factors" AND "Diabetic Foot Infection". After the Title and Abstract screening, there were 10 articles that matched them. Risk factors for DFS infection are positive test results on PTB examination, LKD present for > 30 days, history of recurrent DFS, presence of traumatic leg injuries, presence of PAD in affected limbs, previous lower limb amputation, loss of protective sensation, presence of renal insufficiency, and a history of walking barefoot which can be evaluated by performing a microbiological examination. So that to determine the diagnosis of DFS infection not only by paying attention to clinical signs and symptoms but microbiological results are also needed.

Keywords: *diabetic foot ulcer; diabetic foot infection; risk factors*

PENDAHULUAN

Salah satu komplikasi DM adalah Luka kaki diabetes (LKD) yang disebabkan oleh neuropati dan PAD. Peningkatan risiko terjadinya LKD dapat menyebabkan penyembuhan luka yang tertunda sehingga meningkatkan risiko komplikasi lebih lanjut (Alavi, Sibbald, Mayer, & Goodman, 2014). Sekitar 25% penderita DM berisiko untuk terjadi LKD. Di Inggris, komplikasi pada kaki menunjukkan angka 20% dari total pelayanan kesehatan pada perawatan DM (Wounds International, 2013). Prevalensi LKD di seluruh dunia 6.3% dimana prevalensi



tertinggi di Amerika 13.0% dan terendah di Ocean 3.0% sedangkan di Asia 5.5% (Zhang, Lu, Jing, Tang, Zhu, & Bi, 2016). Di wilayah Indonesia timur sendiri 55.4% penderita DM berisiko mengalami LKD dan 12% dengan LKD (Yusuf, et al., 2016). Infeksi adalah ancaman utama bagi LKD dan jauh lebih parah daripada luka dengan etiologi lainnya. Infeksi LKD merupakan salah satu komplikasi yang paling sering dan parah pada individu dengan DM (Wounds International, 2013).

Sekitar 56% dari LKD terinfeksi dan secara keseluruhan sekitar 20% dari pasien dengan luka kaki yang terinfeksi akan menjalani amputasi tungkai bawah (Wounds International, 2013). Lebih dari 50% LKD berkembang menjadi infeksi, dan meningkatkan 10 kali lipat resiko untuk dirawat dengan infeksi tulang/ jaringan lunak dibanding dengan individu tanpa DM (Alavi, Sibbald, Mayer, & Goodman, 2014). Selain itu, hampir 1 dari 6 pasien dengan infeksi LKD meninggal dalam waktu 1 tahun akibat infeksi yang diderita dan adanya infeksi meningkatkan risiko amputasi minor sebesar 50% dibandingkan dengan penderita luka tanpa infeksi (Hobizal & Wukich, 2012). Salah satu penelitian di Amerika pada tahun 2010 dilaporkan bahwa insiden kejadian Infeksi LKD yaitu 1.1/100 penderita DM (Duhon, Hand, Howell, & Reveles, 2015). Di Indonesia, salah satu penelitian menunjukkan bahwa 98.8% pasien LKD menderita Infeksi (Pemayun, Naibaho, Novitasari, Amin, & Minuljo, 2015). Sehingga setiap pasien DM dengan luka kaki harus dinilai untuk kemungkinan adanya infeksi (Lipsky, et al., 2012).

Mengidentifikasi infeksi merupakan salah satu bagian dalam penilaian luka kaki diabetis yang dapat dilakukan dengan menilai faktor resiko infeksi dan memperhatikan tanda dan gejala (Wounds International, 2013). *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* dan *International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)* telah mengembangkan kriteria klinis untuk mengenali dan mengklasifikasikan infeksi LKD. Dalam klasifikasi tersebut, infeksi LKD dibagi menjadi 4 tingkatan yaitu *Uninfected (Grade 1)*, *Mild (Grade 2)*, *Moderate (Grade 3)*, dan *Severe (Grade 4)*. Namun untuk melakukan penilaian terhadap infeksi tidak hanya dengan memperhatikan tanda dan gejala kninis, hasil mikrobiologi juga diperlukan (Wounds International, 2013). Tes mikrobiologi ditentukan dengan memeriksa biopsi atau sekret purulen dengan melakukan swab pada permukaan luka (Xie, Lu, & Mani, 2010). Oleh karena itu, perlu diketahui terlebih dahulu tentang infeksi luka kaki diabetik dan faktor-faktor risikonya melalui tinjauan literatur.

METODE

Tinjauan literatur ini dilakukan melalui penelusuran hasil publikasi ilmiah menggunakan beberapa *Database*. *Database* yang digunakan yaitu Pubmed, Proquest dan *Scholarly Google*. Dari pencarian menggunakan Pubmed dengan *keyword* “*Risk Factors*” AND “*Diabetic Foot Infection*”, ditemukan 44 artikel. Setelah dilakukan filter berdasarkan tahun (2006-2017), Subject (*Human*), dan Bahasa (*English*), maka ditemukan 7 artikel. Pencarian berikutnya, di Proquest dengan *keyword* “*Risk Factors*” AND “*Diabetic Foot Infection*” ditemukan 1.578 artikel, kemudian dilakukan filter berdasarkan tahun (2006-2017) dan Bahasa (*English*), maka ditemukan 21 artikel. Selanjutnya dilakukan pencarian *Scholarly Google* dengan *keyword* yang sama dengan sebelumnya ditemukan 17.700, kemudian dilakukan filter 10 tahun terakhir dan membaca 5 halaman pertama, maka ditemukan 23 artikel. Setelah dilakukan skrining Judul dan

Abstrak, maka tersisa 17 artikel yang sesuai dengan Variabel Penelitian. Dari artikel tersebut ditemukan 7 artikel yang sama (*Duplicate*), sehingga tersisa 10 artikel.

Keseluruhan metode pencarian tersebut merupakan teknik pencarian literature secara primer. Selanjutnya, metode pencarian literatur secara sekunder juga dilakukan dengan menggunakan *Google Search*.

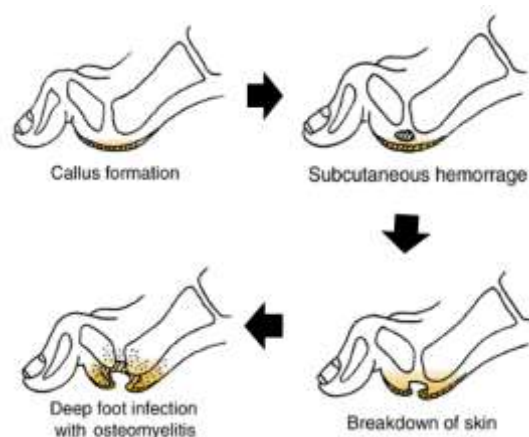
HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Luka Kaki Diabetes (LKD)

LKD adalah luka kronis pada kaki yang disebabkan oleh neuropati atau PAD pada ekstremitas bawah pasien DM (Alexiadou & Doupis, 2012; Wounds International, 2013). LKD diklasifikasikan menjadi LKD neuropatik, iskemik, atau neuroischemic (Alavi, Sibbald, Mayer, & Goodman, 2014). LKD memiliki dampak jangka panjang yang menyebabkan tingginya morbiditas dan mortalitas, serta mempengaruhi kualitas hidup pasien (Wounds International, 2013).

Penyebab LKD bersifat multifaktorial dan melibatkan interaksi kompleks antara polineuropati distal (motorik, sensorik dan otonom), anatomi kaki yang abnormal, perubahan fungsional dalam mikrosirkulasi dan Peripheral Arterial Disease (PAD) (Brownrigg, Apelqvist, Bakker, Schaper, & Hinchliffe, 2013). 50% penderita DM memiliki neuropati dan kaki yang berisiko. Neuropati digambarkan dengan adanya insensitivitas kaki dan perubahan bentuk kaki serta dikaitkan dengan pola berjalan yang abnormal (Bakker, Apelqvist, & Schaper, 2012).

Pasien dengan neuropati berisiko menyebabkan trauma minor atau cedera akut yang dapat memicu luka kronis. Hilangnya sensasi, cacat kaki dan mobilitas sendi yang terbatas dapat mengakibatkan beban biomekanik abnormal pada kaki dan pada akhirnya akan terjadi penebalan kulit (*callus*). Hal ini menyebabkan peningkatan beban yang lebih lanjut dan perdarahan subkutan. Pasien yang berjalan dengan kaki yang insensitive dapat menghambat penyembuhan. Sedangkan PAD biasanya timbul bersamaan dengan trauma ringan, menyebabkan nyeri dan luka kaki iskemik (Bakker, Apelqvist, & Schaper, 2012). Proses terbentuknya luka dapat diilustrasikan seperti gambar berikut.



Gambar 1. Ilustrasi proses terjadinya LKD
Sumber; (Bakker, Apelqvist, & Schaper, 2012)

2. Infeksi LKD

Infeksi paling sering digambarkan sebagai penyakit yang disebabkan oleh mikroba patogen yang terjadi ketika terjadi replikasi mikroorganisme dalam jaringan yang menyebabkan respon inflamasi, dan berhubungan dengan kerusakan jaringan. (Lipsky, et al., 2016).

Infeksi LKD harus didefinisikan secara klinis berdasarkan adanya peradangan atau nanah, dan diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan (Lipsky, et al., 2012). Infeksi LKD didefinisikan sebagai infeksi inframalleolar dan secara klinis didefinisikan infeksi pada jaringan lunak dan tulang dibawah malleolus pada penderita DM (Fisher, Wolcott, Wolk, Bharara, Kimbriel, & Armstrong, 2010; Lipsky, et al., 2016).

Proses infeksi ini dimulai dengan adanya luka (Lipsky, et al., 2016). Menurut Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al (1999) dalam Hobizal & Wukich (2012), beberapa faktor predisposisi terjadinya infeksi LKD pada pasien DM yaitu neuropati, vasculopati, dan immunopati. Neuropati perifer merupakan faktor utama munculnya kerusakan kulit dan luka yang menyebabkan kolonisasi flora dan akhirnya terinfeksi (Lipsky, et al., 2016).

Pasien DM dengan neuropati kehilangan sensasi protektif terhadap suhu dan nyeri, sehingga rentan terhadap trauma seperti lecet, terbakar ataupun tertusuk benda asing. Neuropati motorik mengakibatkan kelemahan dan ketidakseimbangan intrinsik yang menyebabkan deformitas kaki yang akan berkontribusi terhadap tekanan lokal dari alas kaki. Disfungsi otonom menyebabkan perubahan dalam aliran darah mikrovaskular, mengurangi efektivitas perfusi, dan meningkatkan suhu kulit. Dengan hilangnya fungsi keringat dan kelenjar minyak maka kaki menjadi kering, retak dan akhirnya luka (Hobizal & Wukich, 2012).

Adanya luka (biasanya dipermukaan plantar) merupakan jalur masuknya organisme patogen yang akan menyebar secara terus-menerus. Infeksi yang dihasilkan awalnya bersifat superfisial tetapi dengan menurunnya mekanisme pertahanan tubuh yang disebabkan oleh disfungsi neutrophil dan insufisiensi vascular, infeksi dapat menyebar hingga melibatkan jaringan dibawahnya termasuk jaringan subkutan dan tulang (Peters & Lipsky, 2013).

3. Klasifikasi Infeksi LKD

Sistem pengklasifikasian luka disesuaikan dengan keberadaan dan tingkat karakteristik fisik luka, seperti ukuran, kedalaman, penampilan dan lokasi (Wounds International, 2013). Terdapat beberapa sistem klasifikasi LKD, tetapi klasifikasi tersebut dikembangkan untuk tujuan yang berbeda. Contoh klasifikasi LKD yaitu (1) Meggit-Wagner; (2) PEDIS (*Perfusion, Extent* (ukuran), *Depth* (kehilangan jaringan), *Infection*, dan *Sensation* (neuropati)); (3) S(AD)/ SAD (*Size, (Area, Depth)*/ Sepsis (infeksi), *Arteriopathy*, dan *Denervation*); (4) SINBAD (*Site, Ischemia, Neurophaty, Bacterial infection*, dan *Death*); dan (5) Klasifikasi UT (*University of Texas*). Klasifikasi tersebut memiliki bagian terpisah untuk menilai adanya infeksi (Peters & Lipsky, 2013)

Menurut Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, & Boulton AJ (2001) dalam Xie, Lu, & Many (2010), dikemukakan bahwa Sistem Wagner dan Texas untuk mengklasifikasikan LKD telah banyak digunakan selama beberapa dekade, tetapi penggunaannya terbatas karena mengklasifikasikan semua infeksi dalam kelas tunggal.

Sedangkan menurut *National Institute for Health and Clinical Excellence* (2011) dalam Lipsky, et al (2016), sebagian besar sistem pengklasifikasian luka memperhitungkan ukuran, kedalaman ulkus dan ada atau tidak adanya gangrene, neuropati atau insufisiensi arteri. Sistem klasifikasi yang diusulkan oleh IDSA dan IWGDF yaitu klasifikasi infeksi dari klasifikasi PEDIS.

Secara khusus, sistem klasifikasi IDSA dan IWGDF cocok untuk menggambarkan infeksi (Peters & Lipsky, 2013). Klasifikasi PEDIS pada awalnya dikembangkan oleh IWGDF untuk tujuan penelitian (Lipsky, et al., 2012) dan menurut Widatalla AH, Mahadi SE, Shower MA, et al. (2009) dalam Lipsky, et al., (2012) dapat juga digunakan untuk praktek klinis. Selain itu, klasifikasi ini memberikan gradasi semikuantitatif untuk keparahan masing-masing kategori infeksi. Infeksi yang merupakan bagian dari klasifikasi ini, hanya berbeda dalam rincian kecil dari klasifikasi yang dikembangkan oleh IDSA (Lipsky, et al., 2012). Klasifikasi keduanya dapat dilihat dalam tabel berikut.

Tabel 1. Klasifikasi Infeksi LKD menurut IWGDF-IDSA

Tanda Klinis	IWGDF PEDIS Grade	IDSA Keparahan Infeksi
Tidak ada tanda dan gejala infeksi lokal atau sistemik	1	Tidak Infeksi
Infeksi lokal yang hanya melibatkan kulit dan jaringan subkutan tanpa melibatkan jaringan yang lebih dalam, tanpa tanda-tanda sistemik, dan terdapat ≥ 2 manifestasi inflamasi berikut: Pembengkakan lokal atau indurasi. Kemerahan $> 0.5-2\text{cm}$ disekitar luka. Nyeri lokal. Kehangatan lokal. Eksudat Purulent (Nanah).	2	Ringan
Infeksi local yang melibatkan struktur yang lebih dalam dari kulit dan subkutan, tanpa tanda-tanda sistemik, dan kemerahan $>2\text{cm}$ disekitar luka	3	Sedang
Infeksi dengan tanda-tanda respon inflamasi sistemik, terdapat ≥ 2 manifestasi berikut: Suhu $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$. Denyut Nadi $>90\text{x/menit}$ Frekuensi napas $>20\text{x/menit}$, $\text{PaCO}_2 <32\text{mm/Hg}$. Jumlah Sel darah putih >12.000 atau $<4.000\text{mm/uL}$, atau $\geq 10\%$ bentuk yang belum matang (immatur).	4	Berat

Sumber : (Lipsky, et al., 2012)

Dalam sebuah Review yang menyimpulkan bahwa klasifikasi IDSA direkomendasikan untuk memperoleh hasil yang optimal seperti sebagai panduan pemberian obat dan

memprediksi hasil pasien. Klasifikasi ini merupakan metode yang sederhana dan objektif untuk mengklasifikasikan infeksi LKD (Hobizal & Wukich, 2012),

4. Faktor Resiko Infeksi LKD

Secara teoritis, evaluasi biomekanik, iskemia, neurophathy, penyakit pembuluh darah, dan efek metabolik diabetes merupakan komponen untuk keparahan infeksi, serta risiko infeksi kaki diabetik (Xie, Lu, & Mani, 2010). Dalam IDSA *Guidelines* direkomendasikan agar seorang klinisi harus menyadari faktor-faktor yang meningkatkan risiko Infeksi LKD, terutama mempertimbangkan infeksi ketika faktor-faktor tersebut ada, antara lain hasil tes positif pada pemeriksaan PTB, LKD hadir selama >30 hari, riwayat LKD berulang, adanya luka kaki traumatis, adanya PAD di anggota badan yang terkena, amputasi ekstremitas bawah sebelumnya, hilangnya sensasi protektif, kehadiran insufisiensi ginjal, dan riwayat berjalan tanpa alas kaki (Lipsky, et al., 2012)

Untuk menentukan diagnosis Infeksi LKD tidak hanya dilihat dari tanda atau gejala klinis, namun dapat dilakukan dengan melihat hasil mikrobiol (Wounds International, 2013). Tes laboratorium berperan dalam mendeteksi infeksi, terutama termasuk etiologi mikroba infeksi. Etiologi mikroba dapat ditentukan dengan memeriksa biopsi atau sekret purulen (Xie, Lu, & Mani, 2010). Dalam sebuah *pilot study* hasil biopsy menunjukkan $\geq 10^5$ CFU/gram/jaringan pada 28 biopsi luka, dan terdeteksi 79% dari luka terinfeksi (Mosti, Magliaro, Mattaliano, & Anggelotti, 2015).

Menurut Robson, et al (1968) dalam Mosti, Magliaro, Mattaliano, & Anggelotti (2015), infeksi didefinisikan pada level $>10^5$ CFU/gram/jaringan, dan menggunakan hasil bakteriologi kuantitatif serta menemukan bahwa luka yang mengalami penundaan penutupan dengan $<10^5$ CFU/g berhasil disembuhkan sedangkan dengan $>10^5$ CFU/g tidak berhasil disembuhkan. Temuan ini didukung oleh Horsberg et al (2011) yang menyimpulkan bahwa skin graft kurang berhasil pada luka yang mengandung $>10^5$ bakteri/gram/jaringan (Mosti, Magliaro, Mattaliano, & Anggelotti, 2015). Namun, penelitian yang menunjukkan hasil yang sedikit berbeda. Penelitian yang dilakukan menetapkan bahwa jumlah bakteri $\geq 10^6$ CFU/mililiter eksudat luka dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi (Kallstrom, 2014).

SIMPULAN

Infeksi LKD merupakan salah satu komplikasi yang paling sering dan parah pada pasien dengan DM. Mengidentifikasi infeksi merupakan salah satu bagian dalam penilaian luka kaki diabetik yang dapat dilakukan dengan menilai faktor risiko infeksi serta memperhatikan tanda dan gejala.

Beberapa faktor risiko infeksi LKD antara lain: (1) Hasil tes positif pada pemeriksaan PTB (Probe-to-Bone), (2) LKD lebih dari 30 hari, (3) riwayat LKD berulang, (4) adanya luka kaki traumatis, (5) adanya PAD di anggota badan yang terkena, (6) amputasi ekstremitas bawah sebelumnya, (7) hilangnya sensasi protektif, (8) kehadiran insufisiensi ginjal, dan (9) riwayat berjalan tanpa alas kaki. Untuk menentukan diagnosis Infeksi LKD tidak hanya dilihat dari tanda atau gejala klinis, namun dapat dilakukan dengan melihat hasil mikrobiologi. Klinisi menyepakati bahwa tingkat pertumbuhan mikroba $\geq 10^5$ /gram/jaringan dapat digunakan untuk mendiagnosis infeksi.

DAFTAR PUSTAKA

- Alavi, A., Sibbald, R. G., Mayer, D., & Goodman, L. (2014). Diabetic foot ulcers; Part II. Management. *J Am Acad Dermatol*, 21e1-21e24.
- Alexiadou, K., & Doupis, J. (2012). Management of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Therapy*, 1-15.
- Bakker, K., Apelqvist, J., & Schaper, N. C. (2012). IWGDF GUIDELINES; Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 225–231.
- Brownrigg, J., Apelqvist, J., Bakker, K., Schaper, N., & Hinchliffe, R. (2013). Evidence-based Management of PAD & the Diabetic Foot. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 673-681.
- Duhon, B. M., Hand, E. O., Howell, C. K., & Reveles, K. R. (2015). Retrospective cohort study evaluating the incidence of diabetic foot infections among hospitalized adults with diabetes in the United States from 1996-2010. *American Journal of Infection Control*, 1-4.
- Fisher, T. K., Wolcott, R., Wolk, D. M., Bharara, M., Kimbriel, H. R., & Armstrong, D. G. (2010). Diabetic Foot Infections: A Need for Innovative Assessments. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 31-36.
- Hobizal, K. B., & Wukich, a. D. (2012). Diabetic foot infections: current concept review. *Diabetic Foot & Ankle*, 1-8.
- Kallstrom, G. (2014). Are Quantitative Bacterial Wound Cultures Useful? *Journal of Clinical Microbiology* , 2753–2756.
- Lipsky, B. A., Aragón-Sánchez, J., Diggle, M., Embil, J., Kono, S., Lavery, L., et al. (2016). IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 45–74.
- Lipsky, B. A., Berendt, A. R., Cornia, P. B., Pile, J. C., Peters, E. J., Armstrong, D. G., et al. (2012). IDSA GUIDELINES: 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2012, 132-173.
- Lipsky, B. A., Peters, E. J., Berendt, A. R., Senneville, E., Bakker, K., Embil, J. M., et al. (2012). IWGDF GUIDELINES; Specific guidelines for the treatment of diabetic foot infections 2011. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 234–235.
- Mosti, G., Magliaro, A., Mattaliano, V., & Anggelotti, N. (2015). Comparative study of two antimicrobial dressings in infected leg ulcers: a pilot study. *Journal Of Wound Care*, 1-6.
- Pemayun, T. G., Naibaho, R. M., Novitasari, D., Amin, N., & Minuljo, T. T. (2015). Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospital-based case-control study. *Diabetic Foot & Ankle*, 1-13.
- Peters, E. J., & Lipsky, B. A. (2013). Diagnosis and Management of Infection in the Diabetic Foot. *Medical Clinics of North America* , 911-946.
- Wounds International. (2013). Best Practice Guidelines. *Wound Management in Diabetic Foot Ulcer*, pp. 1-27.
- Xie, T., Lu, S., & Mani, R. (2010). Diabetic Foot Infection in the World; We Need Ways Forward. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 3-5.
- Yusuf, S., Okuwa, M., Irwan, M., Rassa, S., Laitung, B., Thalib, A., et al. (2016). Prevalence and Risk Factor of Ulcers in a Regional Hospital, Eastern Indonesia. *Open Journal of Nursing*, 1-10.
- Zhang, P., Lu, J., Jing, Y., Tang, S., Zhu, D., & Bi, Y. (2016). Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, 106-116.