

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Kaki diabetik merupakan penyebab utama yang paling umum dari amputasi pada ekstremitas bawah pada individu yang menderita diabetes mellitus (DM), terutama apabila ulkus tersebut disertai dengan infeksi.<sup>1</sup> Keberadaan kaki diabetik dianggap sebagai faktor risiko kritis yang menyebabkan tingginya tingkat kecacatan, kematian, dan morbiditas pada pasien dengan diabetes.<sup>2,3</sup> Hal ini diperkuat dengan data yang menunjukkan bahwa 80% kasus amputasi non-traumatik terkait dengan diabetes, dengan 85% di antaranya dikaitkan dengan adanya ulkus pada kaki. Diperkirakan sekitar 15% pasien DM akan mengalami kaki diabetik selama perjalanan penyakitnya.<sup>3,4</sup>

Pada pasien DM, vaskulopati yang menyebabkan penyakit arteri perifer (*peripheral arterial disease* -PAD) dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas secara signifikan, khususnya akibat komplikasi dari kaki diabetik itu sendiri. PAD seringkali muncul tanpa disertai oleh adanya gejala karena kondisi neuropati perifer dapat mengurangi sensitivitas raba pada DM, yang mengakibatkan beberapa pasien baru menyadari telah mengalami ulkus atau luka pada kaki setelah ulkus pada tahap lanjut atau bahkan telah berkembang menjadi gangrene.<sup>5</sup> Neuropati perifer merupakan komplikasi yang paling sering didapatkan pada pasien diabetes, yang progresif mempengaruhi sensitivitas raba, terutama bagian distal dari atas bawah. Sejumlah penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa neuropati



perifer dan kaki diabetik, yang seringkali awalnya disebabkan oleh trauma ringan pada kaki, merupakan penyebab utama amputasi pada pasien diabetes.<sup>6-8</sup> Vaskulopati dan neuropati telah diidentifikasi sebagai faktor risiko yang signifikan untuk terjadinya kaki diabetik.<sup>9</sup>

Untuk mendeteksi adanya vaskulopati pada pasien diabetes, salah satu modalitas yang dapat digunakan yaitu pemeriksaan *ankle-brachial index* (ABI). Kondisi vaskulopati ini ditandai dengan berkurangnya aliran darah ke ekstremitas bawah akibat terjadinya aterosklerosis. Deteksi dini dari vaskulopati merupakan Langkah yang sangat penting untuk mencegah komplikasi DM yang lebih lanjut. Pemeriksaan ABI merupakan pemeriksaan yang bersifat non-invasif, mudah dilakukan, tidak membutuhkan banyak biaya, dan memberikan indeks kuantitatif untuk dapat mengidentifikasi derajat keparahan PAD dengan membandingkan tekanan darah sistolik pada pergelangan kaki dan arteri brachialis.<sup>10-12</sup> Deteksi dini vaskulopati melalui ABI menjadi penting dalam upaya tata laksana kaki diabetik secara efektif, khususnya bila telah disertai dengan kondisi infeksi.

Sementara itu untuk pemeriksaan neuropati, uji Semmes-Weinstein dengan menggunakan monofilamen banyak digunakan secara luas oleh karena kemampuannya dalam mendeteksi hilangnya sensasi protektif pada ekstremitas. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang sederhana, tidak membutuhkan banyak biaya, dan mudah digunakan, sehingga pemeriksaan ini sesuai untuk skrining neuropati, terutama pada skala yang besar, pada daerah-daerah dengan

laya yang terbatas.<sup>13-15</sup> Identifikasi hilangnya sensasi raba pada pasien menjadi penting untuk mencegah terjadinya cedera pada kaki dan



terjadinya infeksi kaki diabetes oleh karena pasien DM sangat berisiko untuk mengalami kaki diabetik akibat adanya cedera yang tidak disadari oleh pasien.

Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi kondisi vaskulopati dan neuropati pada individu yang mengalami DM dengan kaki diabetik, khususnya yang mengalami infeksi kaki diabetik. Analisis komprehensif ini berupaya memberikan wawasan mengenai interaksi antara vaskulopati dan neuropati dalam konteks infeksi kaki diabetik, sehingga dapat meningkatkan strategi pencegahan dan pengelolaan kaki diabetik terinfeksi.

## **I.2 Perumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: “Bagaimana hubungan vaskulopati dan neuropati pada pasien dengan kaki diabetik terinfeksi?”

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **I.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui vaskulopati dan neuropati pada pasien dengan kaki diabetik terinfeksi.

### **I.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menghitung jumlah kejadian vaskulopati pada pasien diabetes mellitus tanpa kaki diabetik, dengan kaki diabetik tanpa infeksi, dan dengan kaki diabetik terinfeksi



2. Menghitung jumlah kejadian neuropati pada pasien diabetes mellitus tanpa kaki diabetik, dengan kaki diabetik tanpa infeksi, dan dengan kaki diabetik terinfeksi
3. Membandingkan vaskulopati pada pasien tanpa kaki diabetik, dengan kaki diabetik tanpa infeksi, dan dengan kaki diabetik terinfeksi
4. Membandingkan neuropati pada pasien tanpa kaki diabetik, dengan kaki diabetik tanpa infeksi, dan dengan kaki diabetik terinfeksi
5. Membandingkan koeksistensi vaskulopati dan neuropati pada pasien tanpa kaki diabetik, dengan kaki diabetik tanpa infeksi, dan dengan kaki diabetik terinfeksi

#### **I.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai vaskulopati dan neuropati pada pasien dengan kaki diabetik terinfeksi sehingga dapat dijadikan acuan untuk penelitian dan prognosis pasien sehingga dapat ditentukan strategi pencegahan dan pengelolaan kaki diabetik terinfeksi.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Definisi Kaki Diabetik

Diabetes mellitus merupakan sekelompok penyakit metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan dalam sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Kaki diabetik merupakan penyebab utama yang paling umum dari amputasi pada ekstremitas bawah pada individu yang menderita diabetes mellitus. Komplikasi ini termasuk yang dapat dicegah, sebab faktor pemicunya seringkali trauma minor pada kulit. Semakin dini identifikasi cedera kulit maka semakin baik hasilnya.<sup>1-3</sup>

Pasien diabetes kerap mengalami penyembuhan luka yang tertunda. Hal ini menyebabkan komplikasi ulkus kaki diabetik dengan tingkat presentasi yang bervariasi. Di antara banyak klasifikasi untuk kaki diabetik, klasifikasi Wagner merupakan alat yang sederhana dan banyak diterima untuk mengevaluasi kaki diabetik dan mengobatinya secara efektif.<sup>4</sup>

**Tabel 1.** Klasifikasi Wagner pada Pasien dengan Kaki Diabetik<sup>4</sup>

| Klasifikasi Wagner |                                                                                              |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grade 0            | Tidak ada luka terbuka, kulit intak                                                          |
| Grade 1            | Ulkus superfisial, terbatas pada kulit                                                       |
|                    | Ulkus menyebar ke ligamen, tendon, sendi, fascia dalam tanpa adanya abses atau osteomielitis |
|                    | Ulkus disertai abses, osteomielitis                                                          |



|         |                                                                       |
|---------|-----------------------------------------------------------------------|
| Grade 4 | Gangren yang terlokalisir pada ibu jari, bagian depan kaki atau tumit |
| Grade 5 | Gangren yang membesar meliputi nekrosis semua jaringan kaki           |

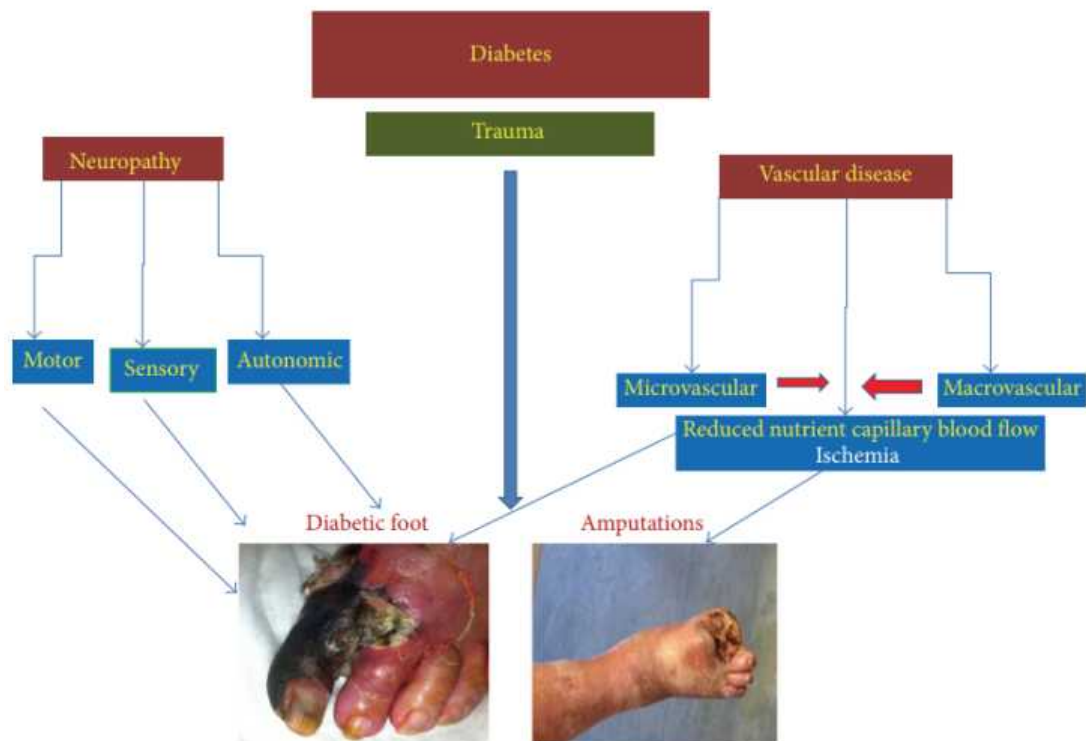
## II.2 Patofisiologi Kaki Diabetik

Kaki diabetik merupakan komplikasi serius dari faktor risiko dari neuropati, aterosklerosis, penyakit arteri perifer, dan infeksi sekunder. Neuropati perifer dapat menyebabkan atrofi otot intrinsik dan akibatnya mengubah anatomi biomekanik pada kaki seperti pembentukan *pes-planus*, *pes-cavus*, dan *hammer-toe formation*, yang menyebabkan area tekanan tinggi pada kaki. Hilangnya sensasi di kulit akibat neuropati perifer, biasanya dimulai secara simetris. Serabut saraf kecil dan tidak bermielin yang berperan dalam persepsi sensorik aferen, seperti serabut tipe C, adalah yang pertama mengalami kerusakan, mengakibatkan kerusakan jaringan karena trauma dan/atau stres mekanik. Dengan demikian, kerusakan yang relatif kecil akan terus bertambah dan menghasilkan luka yang memburuk secara progresif.<sup>5,6</sup>

Aterosklerosis menyebabkan penurunan aliran darah dalam pembuluh darah akibat penebalan membran dasar kapiler, kehilangan elastisitas, dan penumpukan lipid di dinding kapiler. Aterosklerosis yang lebih lanjut menyebabkan iskemia pada pembuluh darah kecil. Penyakit arteri perifer merupakan istilah klinis yang merangkum berbagai penyakit arteri selain dari jantung dan intrakranial, yang menyebabkan penyumbatan lengkap atau sebagian pada arteri perifer ekstremitas atas atau bawah. Akibatnya berupa iskemia jaringan dan kekurangan pasokan



darah. Aterosklerosis dan penyakit arteri perifer berperan dalam patomekanisme neuropati pada terjadinya ulkus pada kaki hingga amputasi.<sup>3,6</sup>



**Gambar 1.** Patofisiologi terjadinya kaki diabetik.<sup>7</sup>

Perubahan vaskular yang menyebabkan kaki diabetik berhubungan dengan disfungsi sel endotel yang meningkatkan tromboksan A2 plasma, vasokonstriksi dan hiperkoagulasi plasma pada arteri perifer. Hal ini yang menjadi faktor risiko iskemia dan ulserasi. Perubahan imun seperti peningkatan apoptosis limfosit T menyebabkan hambatan pada proses penyembuhan kaki diabetik.<sup>8</sup>



## **II.3 Vaskulopati dan Neuropati pada Kaki Diabetik**

### **II.3.1 Vaskulopati pada Kaki Diabetik**

Vaskulopati merupakan salah satu mekanisme utama pada kaki diabetik. Vaskulopati menyebabkan ulkus kaki diabetik dengan penyakit arteri perifer. Penyakit arteri perifer ditemukan hingga 50% pada ulkus kaki diabetik dan merupakan faktor risiko independen untuk perkembangan ulkus ini. Patofisiologi PAD pada populasi penderita diabetes tidak berbeda dengan populasi non-diabetes, namun distribusi aterosklerosis perifer pada pasien-pasien dengan PAD dan diabetes lebih sering terjadi pada pembuluh darah yang lebih distal. Berkaitan dengan prevalensinya, ditemukan peningkatan prevalensi PAD pada individu dengan diabetes bila dibandingkan dengan individu non-diabetes. Pada pasien diabetes, prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia dan durasi diabetes, dan lebih banyak ditemukan pada pria. Pada populasi umum, faktor risiko gangguan vaskuler perifer antara lain hipertensi, hiperkolesterolemia, dan kebiasaan merokok. Komplikasi gangguan vaskuler perifer pada pasien diabetes ini paling banyak melibatkan tungkai bawah pasien.<sup>9-12</sup>

Kondisi metabolik abnormal pada diabetes secara langsung berperan pada terjadinya aterosklerosis. Kondisi proaterogenik yang terjadi meliputi peningkatan inflamasi vaskuler dan perubahan dari sejumlah tipe sel. Inflamasi merupakan faktor yang telah diketahui memiliki peranan dalam perkembangan aterosklerosis.

Kadar protein C-reaktif (CRP) didapatkan meningkat gangguan regulasi glukosa, pasien dengan toleransi glukosa terganggu dan diabetes. CRP yang selain sebagai penanda adanya aterosklerosis, juga sangat terkait dengan



perkembangan PAD. Selain menjadi penanda adanya PAD, peningkatan CRP juga dapat menjadi penyebab eksaserbasi PAD. CRP diketahui mengikat reseptor sel endotel yang mendorong apoptosis dan berbagi lokasi yang sama dengan LDL teroksidasi dalam plak aterosklerotik. Protein C-reaktif memiliki efek prokoagulan yang dihubungkan dengan kemampuan CRP untuk meningkatkan ekspresi *tissue factor*. CRP juga merangsang produksi endotel dari faktor jaringan prokoagulan, molekul adhesi leukosit, dan zat kemotaktik serta menghambat sintesis nitrit oksida (NO) sel endotel (eNOS), yang mengakibatkan kelainan dalam regulasi tonus vaskular. Di samping itu, CRP dapat mengganggu fibrinolisis dengan meningkatkan produksi *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), yang menghambat pembentukan plasmin fibrinolitik dari plasminogen.<sup>11,13</sup>

Sebagian besar pasien dengan diabetes dan PAD menunjukkan adanya disfungsi sel endotel dan regulasi vaskuler. Mediator disfungsi sel endotel pada diabetes banyak jumlahnya, tetapi jalur yang paling penting adalah terjadinya gangguan bioavailabilitas NO. Pada pembuluh darah yang sehat, sel endotel mensintesis NO, sebuah vasodilator kuat yang menghambat aktivasi trombosit dan migrasi sel otot polos vaskular. Adanya diabetes menyebabkan gangguan vasodilatasi yang dimediasi NO tersebut. Sejumlah mekanisme yang dianggap berperan terhadap penurunan bioavailabilitas NO endotel pada pasien diabetes, di antaranya hiperglikemia, kelebihan asam lemak bebas (*free fatty acids*) dan resistensi insulin. Disfungsi sel endotel ini meningkatkan kerentanan vaskuler

kejadian aterosklerosis. Selain mengurangi konsentrasi NO, diabetes juga atkan produksi vasokonstriktor, seperti *endothelin-1*, yang meningkatkan



tonus vaskuler dan pertumbuhan serta migrasi sel otot polos pembuluh darah. serta peningkatan konsentrasi plasma faktor VII. Hiperglikemia juga terkait dengan penurunan konsentrasi antitrombin dan protein C, gangguan fungsi fibrinolitik, dan kelebihan produksi PAI-1. Diabetes juga menstimulasi jalur aterogenik lain pada sel otot polos pembuluh darah, melalui pengaktifan CRP dan faktor nuklir kappa-B, meningkatkan produksi *reactive oxygen species* yang mendorong pembentukan lesi aterosklerotik.<sup>11,13</sup>

Pasien dengan diabetes, baik yang disertai maupun tidak disertai dengan komplikasi kaki diabetik, perlu dilakukan skrining awal untuk PAD, dengan tujuan pemberian terapi sedini mungkin untuk menurunkan risiko kejadian aterotrombotik, meningkatkan kualitas hidup, dan mengurangi disabilitas. Skrining awal untuk PAD harus mencakup riwayat klaudikasio dan penilaian denyut arteri pada kaki. Pemeriksaan *ankle-brachial index* (ABI) diagnostik harus dilakukan pada setiap pasien dengan gejala PAD. Karena prevalensi PAD yang diperkirakan tinggi pada pasien dengan diabetes dan fakta bahwa banyak pasien dengan PAD tidak bergejala oleh karena adanya neuropati, konsensus *American Diabetic Association* merekomendasikan skrining ABI dilakukan pada pasien yang berusia lebih dari 50 tahun dan dipertimbangkan pada pasien yang berusia lebih muda dari 50 tahun yang memiliki faktor risiko PAD lainnya (merokok, hipertensi, hiperlipidemia, atau durasi diabetes  $\geq 10$  tahun). Pasien-pasien dengan gejala yang signifikan atau hasil ABI positif perlu dilakukan penilaian vaskular lebih lanjut,

ertimbangan pilihan olahraga, pengobatan, serta pembedahan.<sup>11,13</sup>



### II.3.2 Neuropati Pada Kaki Diabetik

Telah diterima secara luas bahwa neuropati perifer merupakan faktor risiko patofisiologi yang penting untuk timbulnya ulkus kaki diabetik. Sebagian besar ulkus kaki diperkirakan disebabkan oleh adanya trauma ringan karena neuropati sensorik. Setidaknya setengah dari pasien DM mengalami neuropati perifer diabetik seiring dengan berjalannya waktu. Neuropati tersebut terjadi akibat kurangnya sensasi protektif pada kaki yang membuat pasien diabetes rentan mengalami trauma dan ulkus. Gangguan sensorik ini terjadi akibat peningkatan aldosa reduktase dan sorbitol dehidrogenase yang diinduksi oleh hiperglikemia, yang pada akhirnya meningkatkan produksi fruktosa dan sorbitol. Produk glukosa ini kemudian terakumulasi dan menyebabkan stres osmotik, sehingga mengurangi sintesis mioinositol sel saraf dan mengurangi konduksi saraf. Selain itu, dari sudut pandang patologis, adanya produk akhir glikasi lanjut (*advanced glycation end-products* – AGE) juga patut dipertimbangkan. AGE merupakan protein non-enzimatik, asam amino, dan DNA yang terbentuk dari dikarbonil dan glukosa. Pembentukan AGE meningkat pada diabetes dan dikaitkan dengan terjadinya komplikasi pada diabetes.<sup>14-16</sup>

Terdapat 4 jenis neuropati, yaitu neuropati perifer, otonom, proksimal, dan fokal. Konsensus internasional mengenai diagnosis dan penanganan neuropati perifer diabetik pada pasien rawat jalan menyetujui definisi sederhana neuropati perifer sebagai "adanya gejala dan/atau tanda disfungsi saraf perifer pada penderita

setelah menyingkirkan penyebab lain. Neuropati proksimal merupakan . dengan gangguan motorik yang dominan, yang seringkali ditemukan



pada pasien lanjut usia dengan kelemahan dan pengecilan otot, terutama yang memengaruhi otot tungkai bawah proksimal. Neuropati fokal didefinisikan sebagai gangguan otot progresif yang ditandai dengan kelemahan otot di tangan, dengan perbedaan dari satu sisi tubuh ke sisi lain pada otot-otot spesifik yang terlibat. Sedangkan neuropati otonom memengaruhi saraf otonom yang mengendalikan tekanan darah, saluran pencernaan, fungsi kandung kemih, dan organ seksual. Neuropati perifer diabetik merupakan neuropati yang bersifat progresif, yang melibatkan bagian distal dari ekstremitas bawah. Selain neuropati sensorik, diabetes dapat menyebabkan disfungsi otonom dari neuron yang mengakibatkan gangguan produksi keringat, membuat kaki rentan kering, kulit terkelupas dan pecah-pecah. Selain itu, disfungsi neuron motorik dapat menimbulkan penyusutan otot dan kelainan struktural kaki. Hal ini menyebabkan tekanan yang meningkat secara fokal di berbagai zona telapak kaki dan meningkatkan risiko terjadinya ulkus.<sup>15,17</sup>

Neuropati perifer diabetik merupakan faktor pemicu utama dalam perkembangan ulkus kaki diabetik. Neuropati ini terutama merupakan neuropati sensorik dengan keterlibatan sistem saraf otonom, meskipun sering kali terdapat ciri motorik pada perjalanan penyakit. Neuropati perifer diabetik tidak hanya menjadi penyebab paling umum dari amputasi tungkai bawah non-traumatis, tetapi juga merupakan penyebab gangguan keseimbangan dan gaya berjalan dan nyeri neuropatik yang mengganggu yang sering kali tidak responsif terhadap terapi.

Kurangnya kesadaran dan urgensi dalam menegakkan diagnosis neuropati perifer



bahkan pada pasien dengan ulkus kaki diabetik dikaitkan dengan angka 5 tahun yang melebihi angka kematian pasien dengan riwayat infark

miokard, stroke, dan komplikasi mikrovaskular lainnya. Studi konduksi saraf merupakan standar baku emas saat ini untuk penegakan diagnosis neuropati diabetik. Tes diagnostik objektif ini dilakukan oleh ahli neurofisiologi untuk mengevaluasi kecepatan konduksi saraf, amplitudo dan latensi gelombang F untuk mengidentifikasi penyebab neuropati yang berbeda, dan membedakan polineuropati demielinasi inflamasi kronis dari neuropati perifer diabetik dan sebagainya. Namun, modalitas ini membutuhkan banyak tenaga kerja, tidak efisien waktu dan biaya, sehingga tidak praktis untuk diterapkan dalam pemeriksaan klinis rutin. Hingga kini belum terdapat pemeriksaan sederhana untuk deteksi dini neuropati perifer diabetik. Pemeriksaan monofilamen Semmes-Weinstein 10 g, pemeriksaan sensasi sentuhan Ipswich, dan pemeriksaan ambang persepsi getaran menggunakan garpu tala tidak hanya bergantung pada respons subjektif pasien tetapi terutama digunakan untuk mengidentifikasi hilangnya sensasi protektif dan risiko ulserasi, sehingga pemeriksaan ini cenderung mendiagnosis neuropati perifer yang sudah terjadi lama. Pemeriksaan uji monofilamen sendiri hanya dapat mendeteksi neuropati perifer sedang hingga berat.<sup>18,19</sup>

#### **II.4 Faktor Risiko Kaki Diabetik Terinfeksi**

Kaki diabetik terinfeksi menjadi sebuah tantangan besar dalam tatalaksana diabetes mellitus, yang seringkali menyebabkan komplikasi berat dengan luaran yang tidak diinginkan. Adanya ulkus kaki diabetik merupakan penyebab utama dari

akut diabetik. Ulkus kaki diabetik pada awalnya timbul akibat adanya trauma pada kulit. Faktor risiko ulserasi ini terdiri atas interaksi yang rumit dari



berbagai faktor risiko, termasuk faktor yang berhubungan dengan pasien itu sendiri, faktor sistemik, faktor spesifik pada kaki. Karakteristik individu seperti usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, kontrol glikemik yang buruk, durasi diabetes yang lama, dan adanya kondisi penyerta seperti neuropati perifer dan penyakit arteri perifer dianggap sebagai faktor yang berhubungan dengan pasien. Faktor sistemik antara lain imunosupresi, sirkulasi perifer yang buruk, dan gangguan penyembuhan luka, juga berkontribusi terhadap risiko infeksi. Selain itu, faktor spesifik yang berperan terhadap terjadinya kaki diabetik terinfeksi di antaranya kurangnya perhatian terhadap kebersihan kaki, penggunaan alas kaki yang tidak pas atau berjalan tanpa alas kaki, serta keterlambatan dalam melakukan perawatan medis saat mengalami trauma pada kaki. Faktor-faktor tersebut merupakan hal yang dapat dicegah dalam sehingga infeksi pada kaki diabetik tidak terjadi.<sup>20-23</sup>

Hiperglikemia kronik dapat mengganggu kinerja sistem imun tubuh yang mengakibatkan penurunan kemampuan dalam melawan infeksi. Selain itu, aliran darah yang berkurang dan gangguan sirkulasi mikrovaskular mengakibatkan penebalan membran basalis kapiler, gangguan distribusi nutrisi, serta gangguan distribusi oksigen sehingga terjadi hipoksia jaringan dan iskemia mikrosirkulasi. Kondisi-kondisi ini dapat menghambat proses penyembuhan luka dan meningkatkan risiko infeksi.<sup>23,24</sup>

Infeksi didefinisikan sebagai invasi dan perkembangbiakan mikroorganisme pada pejamu yang memicu respons inflamasi. Kondisi ini diikuti oleh kerusakan jaringan. Suatu kaki diabetik dikategorikan sebagai terinfeksi apabila setidaknya diperoleh 2 dari kondisi berikut: indurasi atau



edema lokal, eritema, rasa nyeri atau nyeri tekan lokal, teraba hangat pada lokasi di sekitar ulkus, dan produksi ulkus yang purulen (berupa sekret kental, berwarna keruh atau putih atau disertai darah). Penegakan diagnosis infeksi didasarkan pada ditemukannya minimal 2 dari kondisi-kondisi tersebut. Selain itu, pasien dengan infeksi kaki diabetik juga harus dilakukan evaluasi untuk menilai adanya insufisiensi arteri dan kondisi neuropati secara berkala, karena hal-hal tersebut berkaitan dengan prognosis pasien. Diperkirakan setengah dari pasien kaki diabetik mengalami PAD dan 58% pasien dengan kaki diabetik mengalami infeksi, di mana pasien dengan neuropati dan PAD mengalami infeksi yang lebih berat. Pasien kaki diabetik yang diperberat dengan infeksi dan iskemia memiliki kemungkinan 90 kali lebih besar menjalani amputasi kaki dibandingkan dengan pasien kaki diabetik tanpa infeksi dan iskemia.<sup>21,23,25</sup>

