

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang masalah

Luka atau ulkus kronis didefinisikan sebagai luka yang tidak dapat mengalami proses penyembuhan dalam rentang waktu 4 minggu¹; tanpa pengembalian integritas anatomis maupun fisiologis²; sering mengalami rekurensi.³ Ulkus kronis lebih sering terjadi pada penyakit diabetes, usia tua dan infeksi bakteri.⁴ Penurunan aktivitas fibroblast pada pasien diabetes melitus (DM) merupakan faktor risiko terjadinya *delayed healing*.⁵

Prevalensi ulkus kronis pada dewasa berkisar 1% meningkat 3%-5% pada usia ≥ 65 tahun disertai peningkatan morbiditas dan mortalitas serta biaya pengobatan.^{1,6} Penderita ulkus kronis di Amerika Serikat tahun 2016 tercatat lebih dari enam juta terutama pada lanjut usia dan penderita DM.⁷ Riset Kesehatan Dasar di Indonesia pada tahun 2007, 2013, dan 2018 menunjukkan kecenderungan peningkatan prevalensi penyakit tidak menular termasuk diabetes.⁸ Prevalensi DM di Indonesia secara keseluruhan sebesar 1,5%; paling banyak didapatkan pada rentang usia 55-64 tahun berjumlah 6,29%.⁹ Manifestasi kulit pada pasien DM sebesar 70% dan dihubungkan dengan peningkatan morbiditas,¹⁰ 13,6% bermanifestasi sebagai ulkus diabetik.¹¹ Ulkus kaki diabetik (UKD) menjadi beban ekonomi pada sistem kesehatan, pasien dan keluarganya. Penelitian Abbade, dkk di Amerika Serikat menyebutkan biaya pengobatan pasien DM dengan UKD mencapai dua kali lipat dengan biaya tahunan mencapai lebih dari 3000 US\$ tiap pasien.¹²

Ulkus kaki diabetik merupakan ulkus neuropatik yang diawali kalus tidak nyeri, berkembang menjadi bercak ungu kehitaman dengan gambaran khas cincin hiperkeratotik di sekelilingnya dan bagian tengah yang dalam dan kasar.¹³ Neuropati, trauma kaki minor, dan deformitas kaki merupakan trias penyebab ulkus kaki pada >63% pasien DM.¹⁴ Penelitian observasional oleh Fitria, dkk tahun 2017 mendapatkan bahwa UKD paling banyak diderita oleh wanita, derajat Meggitt-Wagner 1, eksudat minimal, timbul tanpa rasa nyeri dan maserasi.¹⁵ Komplikasi UKD meliputi infeksi jaringan lunak, osteomielitis, serta pada kondisi yang berat dapat terjadi amputasi ekstremitas bawah.^{16,17} Prevalensi amputasi kaki di Indonesia masih tinggi, berkisar 25% pada penelitian tahun 2003 di RSUP Cipto Mangunkusumo; 14,3% akan meninggal setahun dan 37% meninggal dalam 3 tahun paska amputasi.¹⁸

Fase koagulasi, inflamasi, proliferasi dan *remodeling* mengakibatkan terjadinya restorasi parsial fungsi sawar kulit, perbaikan integritas jaringan dan homeostasis internal.^{19,20} Tatalaksana UKD serupa dengan ulkus kronis lainnya berupa tindakan *debridement*, persiapan dasar luka, pencegahan dan penatalaksanaan infeksi, manajemen *off-loading* serta perubahan gaya hidup. Tindakan *debridement* merupakan elemen kunci karena berperan menghilangkan jaringan nekrotik yang merupakan media perkembangan bakteri serta mencegah terjadinya rekurensi.²¹ *Debridement* yang dilakukan secara teratur dan terjadwal menjaga ulkus tetap bersih dan merangsang terbentuknya jaringan granulasi.²² Peningkatan frekuensi *debridement* menghasilkan *outcome* penyembuhan luka yang lebih baik dengan waktu penyembuhan yang lebih singkat.²³ *Debridement* konvensional menggunakan kompres kassa yang dibasahi dengan NaCl 0,9% dianggap sebagai *standard of care* pada UKD, namun penelitian oleh Kantor dan

Margolis menunjukkan setelah terapi *debridement* standar selama 20 minggu, <30% pasien UKD yang mengalami penyembuhan luka lengkap.²⁴

Teknik *debridement* yang tepat efektif memacu penyembuhan luka serta mengurangi morbiditas dan beban finansial.²⁵ Teknik *debridement* yang dapat diberikan pada UKD berupa *debridement* bedah, mekanik, autolitik, enzimatis, dan biologis.²⁶ *Debridement* bedah bekerja langsung dengan menghilangkan jaringan nekrotik dan kalus.²² Ulkus yang ditutupi jaringan nekrotik dapat diterapi dengan teknik *debridement* bedah, mekanik, enzimatis, maupun biologis serta menggunakan *dressing* hidrogel, hidrokoloid, dan *medical grade manuka honey*. Kondisi ulkus dengan eksudat kering dapat diterapi dengan *dressing* hidrokoloid, hidrogel dan film; ulkus dengan eksudat yang basah dapat diterapi dengan *dressing* foam dan alginate.²⁷

Penilaian efektivitas penyembuhan luka secara klinis dibedakan dalam beberapa kategori, yaitu penyembuhan luka (proporsi *complete healing*, pengurangan area ulkus, waktu penyembuhan ulkus) dan karakteristik dasar luka yang dinilai menggunakan *Bates-Jensen Wound Assessment Tool*.²⁸ Proporsi *complete healing* merupakan *outcome* primer pada sebagian besar penelitian klinis mengenai efektivitas terapi pada UKD.²⁹ Penelitian oleh Piagessi dkk,³⁰ menggunakan *debridement* bedah; Ennis dkk,³¹ menggunakan *debridement* mekanis *non-contact ultrasonic device*; Kamaratos dkk,³² menggunakan *manuka-honey impregnated dressing*; Donaghue dkk,³³ menggunakan *collagen-alginate dressing*; Chandel dkk,³⁴ menggunakan *dressing* hidrogel; menunjukkan proporsi *complete healing* yang lebih besar dibandingkan kelompok yang diterapi dengan *debridement* konvensional.

Pengurangan area ulkus di akhir penelitian dibandingkan dengan *baseline* sering menjadi *outcome* sekunder pada uji klinis penatalaksanaan UKD dan merupakan salah satu indikator

untuk menilai kecepatan penyembuhan luka. Penelitian *randomized open clinical trial* oleh Donaghue dkk, tahun 1998 pada pasien UKD yang diterapi dengan *collagen-alginate dressing* menunjukkan pengurangan area ulkus $80,6\pm 6\%$ dibandingkan kelompok kontrol sebesar $61,1\pm 26\%$.³³ Penelitian *randomized, parallel-group, open-label, multicentre, 12-week* oleh Tallis dkk, tahun 2013 pada pasien UKD yang diterapi dengan *clostridial collagenase ointment* menunjukkan perubahan area ulkus sebesar $-53,8\%$ dibandingkan dengan kelompok kontrol menunjukkan perubahan area luka $+8,1\%$.³⁵

Waktu penyembuhan ulkus didefinisikan sebagai rata-rata waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya penutupan luka³⁶. Penelitian oleh Piagessi dkk³⁰ dengan eksisi bedah; Ennis dkk³¹ dengan *non-contact ultrasonic device*; Kamaratos dkk³² menggunakan *manuka-honey impregnated dressing*; serta Zimny dkk³⁷ menggunakan *felted foam*; menunjukkan waktu penyembuhan ulkus lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol menggunakan *debridement* konvensional.

Penelitian mengenai berbagai metode *debridement* pada penanganan UKD telah banyak dilakukan, namun metode *debridement* yang terbaik belum ditentukan hingga saat ini. Hasil penelitian tentang efektivitas *debridement* dalam terapi ulkus kaki diabetik masih belum konsisten, terutama mengenai *outcome* primer berupa proporsi UKD yang mengalami *complete healing* pada akhir penelitian dan *outcome* sekunder meliputi pengurangan area ulkus dan waktu penyembuhan ulkus sehingga perlu dilakukan kajian sistematik dan meta analisis.

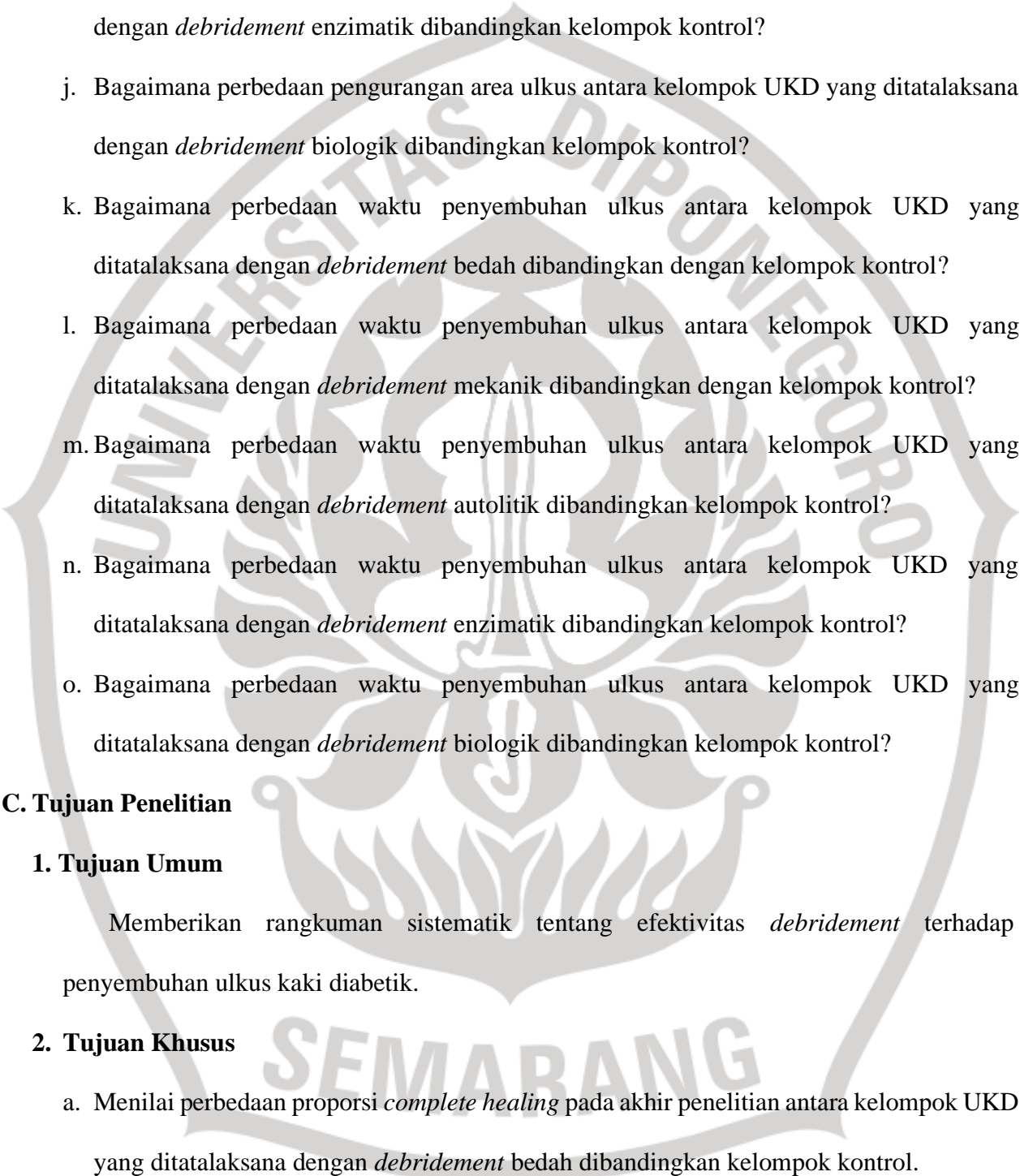
B. Rumusan masalah

1. Rumusan masalah umum

Bagaimanakah efektivitas teknik *debridement* terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik berdasarkan metode tinjauan sistematik dan metaanalisis?

2. Rumusan masalah khusus

- a. Bagaimana perbedaan proporsi *complete healing* pada akhir penelitian antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* bedah dibandingkan kelompok kontrol?
- b. Bagaimana perbedaan proporsi *complete healing* pada akhir penelitian antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* mekanik dibandingkan kelompok kontrol?
- c. Bagaimana perbedaan proporsi *complete healing* pada akhir penelitian antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* autolitik dibandingkan kelompok kontrol?
- d. Bagaimana perbedaan proporsi *complete healing* pada akhir penelitian antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* enzimatik dibandingkan kelompok kontrol?
- e. Bagaimana perbedaan proporsi *complete healing* pada akhir penelitian antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* biologik dibandingkan kelompok kontrol?
- f. Bagaimana perbedaan pengurangan area ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* bedah dibandingkan kelompok kontrol?
- g. Bagaimana perbedaan pengurangan area ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* mekanik dibandingkan kelompok kontrol?
- h. Bagaimana perbedaan pengurangan area ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* autolitik dibandingkan kelompok kontrol?

- 
- i. Bagaimana perbedaan pengurangan area ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* enzimatik dibandingkan kelompok kontrol?
 - j. Bagaimana perbedaan pengurangan area ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* biologik dibandingkan kelompok kontrol?
 - k. Bagaimana perbedaan waktu penyembuhan ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* bedah dibandingkan dengan kelompok kontrol?
 - l. Bagaimana perbedaan waktu penyembuhan ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* mekanik dibandingkan dengan kelompok kontrol?
 - m. Bagaimana perbedaan waktu penyembuhan ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* autolitik dibandingkan kelompok kontrol?
 - n. Bagaimana perbedaan waktu penyembuhan ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* enzimatik dibandingkan kelompok kontrol?
 - o. Bagaimana perbedaan waktu penyembuhan ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* biologik dibandingkan kelompok kontrol?

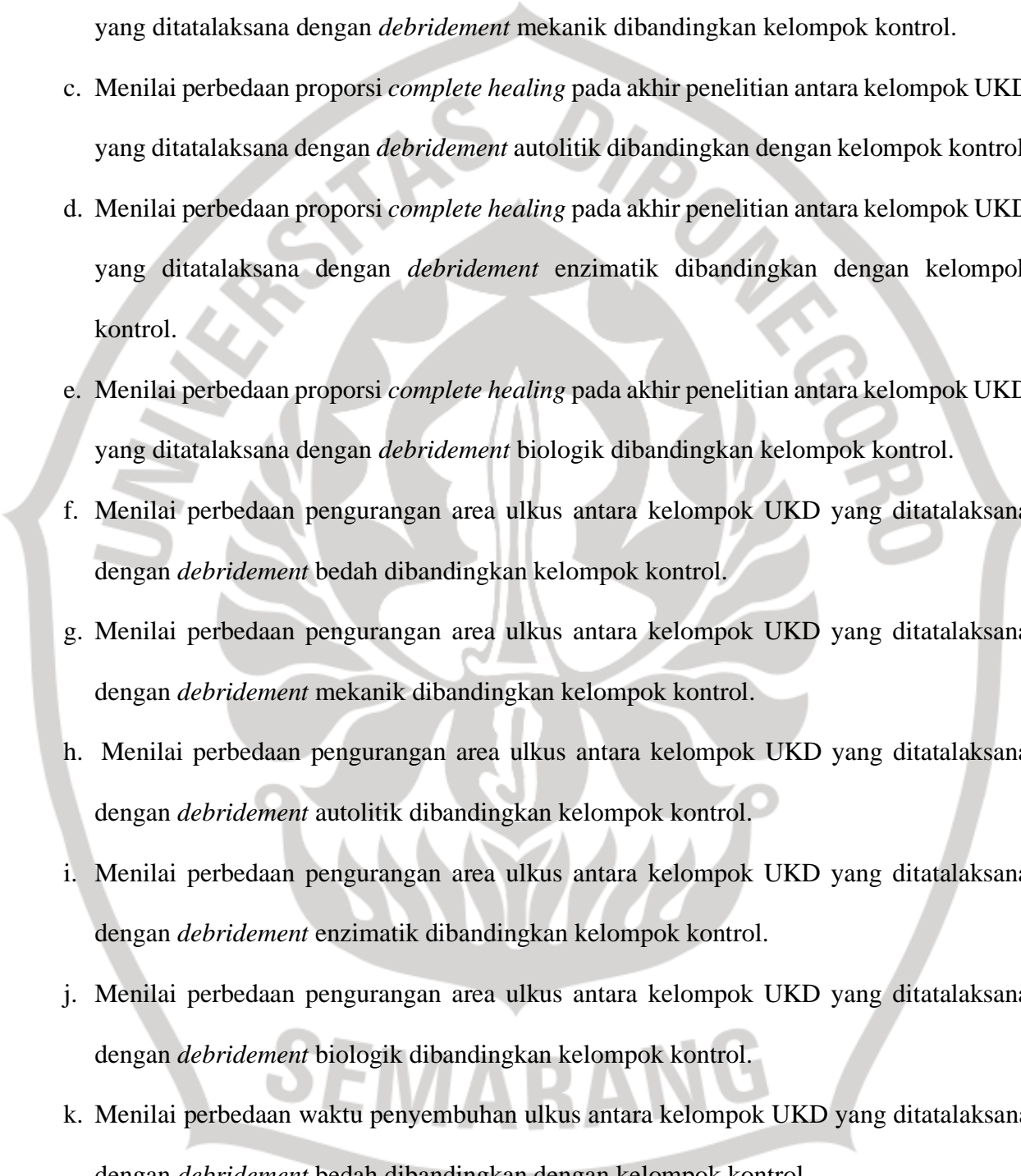
C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Memberikan rangkuman sistematis tentang efektivitas *debridement* terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik.

2. Tujuan Khusus

- a. Menilai perbedaan proporsi *complete healing* pada akhir penelitian antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* bedah dibandingkan kelompok kontrol.

- 
- b. Menilai perbedaan proporsi *complete healing* pada akhir penelitian antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* mekanik dibandingkan kelompok kontrol.
- c. Menilai perbedaan proporsi *complete healing* pada akhir penelitian antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* autolitik dibandingkan dengan kelompok kontrol.
- d. Menilai perbedaan proporsi *complete healing* pada akhir penelitian antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* enzimatik dibandingkan dengan kelompok kontrol.
- e. Menilai perbedaan proporsi *complete healing* pada akhir penelitian antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* biologik dibandingkan kelompok kontrol.
- f. Menilai perbedaan pengurangan area ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* bedah dibandingkan kelompok kontrol.
- g. Menilai perbedaan pengurangan area ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* mekanik dibandingkan kelompok kontrol.
- h. Menilai perbedaan pengurangan area ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* autolitik dibandingkan kelompok kontrol.
- i. Menilai perbedaan pengurangan area ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* enzimatik dibandingkan kelompok kontrol.
- j. Menilai perbedaan pengurangan area ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* biologik dibandingkan kelompok kontrol.
- k. Menilai perbedaan waktu penyembuhan ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* bedah dibandingkan dengan kelompok kontrol.

- l. Menilai perbedaan waktu penyembuhan ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* mekanik dibandingkan dengan kelompok kontrol.
- m. Menilai perbedaan waktu penyembuhan ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* autolitik dibandingkan kelompok kontrol.
- n. Menilai perbedaan waktu penyembuhan ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* enzimatis dibandingkan kelompok kontrol.
- o. Menilai perbedaan waktu penyembuhan ulkus antara kelompok UKD yang ditatalaksana dengan *debridement* biologik dibandingkan kelompok kontrol.

D. Manfaat Penelitian

1. Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai efektivitas berbagai teknik *debridement* terhadap penatalaksanaan ulkus kaki diabetik.

2. Pelayanan Kesehatan

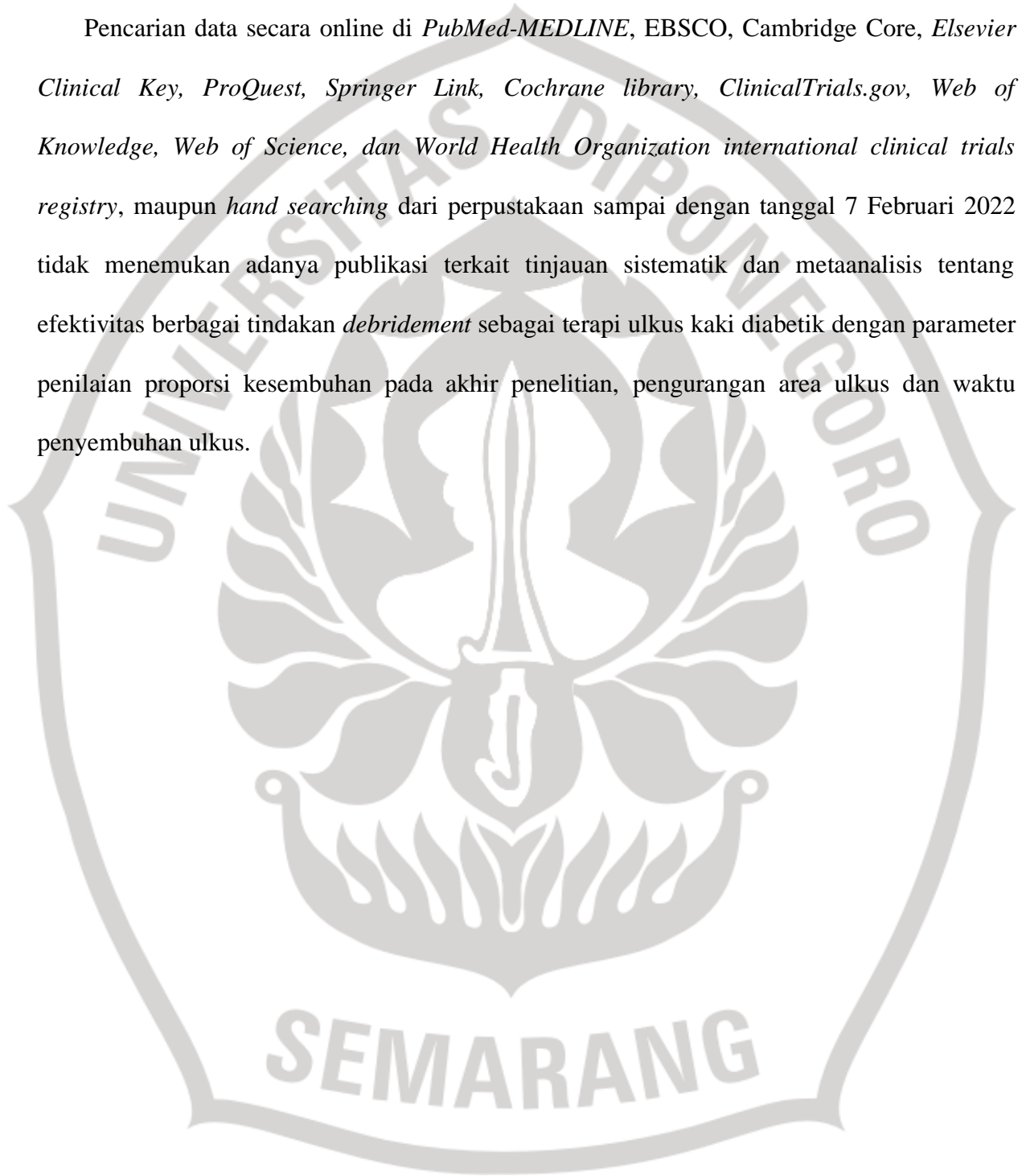
Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi para klinisi mengenai efektivitas berbagai teknik *debridement* sebagai terapi terhadap ulkus kaki diabetik, sehingga dapat digunakan sebagai informasi tambahan atau pertimbangan bagi klinisi dalam rangka pemilihan terapi yang efektif dan terbaik sesuai dengan kondisi pasien.

3. Masyarakat

Data dari tinjauan sistematis dan metaanalisis ini diharapkan dapat menambah pengetahuan masyarakat mengenai tindakan *debridement* untuk terapi ulkus kaki diabetik sehingga dapat memberikan pilihan terapi yang lebih banyak.

E. Keaslian Penelitian

Pencarian data secara online di *PubMed-MEDLINE*, EBSCO, Cambridge Core, *Elsevier Clinical Key*, *ProQuest*, *Springer Link*, *Cochrane library*, *ClinicalTrials.gov*, *Web of Knowledge*, *Web of Science*, dan *World Health Organization international clinical trials registry*, maupun *hand searching* dari perpustakaan sampai dengan tanggal 7 Februari 2022 tidak menemukan adanya publikasi terkait tinjauan sistematis dan metaanalisis tentang efektivitas berbagai tindakan *debridement* sebagai terapi ulkus kaki diabetik dengan parameter penilaian proporsi kesembuhan pada akhir penelitian, pengurangan area ulkus dan waktu penyembuhan ulkus.



Tabel 1. Keaslian penelitian

Nama peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian	Metode penelitian	Jumlah Sampel	Parameter penilaian	Hasil	Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan
Tarig Elraiyah, MBBS, et al. A systematic review and meta-analysis of debridement methods for chronic diabetic foot ulcers Journal of Vascular Surgery 2016 ³⁸	Tinjauan sistematik dan metaanalisis	11 RCT dan 3 penelitian kohort 800 subjek	Proporsi kesembuhan lengkap pada akhir penelitian, insidensi amputasi	Didapatkan hasil peningkatan laju penyembuhan luka pada teknik <i>debridement</i> autolitik dibandingkan dengan terapi konvensional	Parameter penelitian
Michael Saco MD, et al, Comparing the efficacies of alginate, foam, hydrocolloid, hydrofiber, and hydrogel dressings in the management of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers: a systematic review and meta-analysis examining how to dress for success Dermatology Online Journal, 2016 ²⁵	Tinjauan sistematik dan metaanalisis	12 RCT menilai efikasi pada ulkus kaki diabetic 19 RCT menilai efikasi pada ulkus kaki vena	Proporsi kesembuhan lengkap pada akhir penelitian	Didapatkan hasil bahwa <i>dressing</i> hidrogel lebih efektif dalam tatalaksana ulkus kaki diabetik dibandingkan <i>dressing</i> dasar	Jenis <i>debridement</i> dan parameter penelitian
Jo C Dumville, et al, Alginate dressings for healing diabetic foot ulcers Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013 ³⁹	Tinjauan sistematik dan metaanalisis	6 RCT	Proporsi kesembuhan lengkap pada akhir penelitian	Tidak didapatkan perbedaan yang signifikan secara statistik pada proporsi kesembuhan lengkap kelompok <i>dressing</i> alginate dibandingkan dengan <i>dressing</i> standar, kelompok <i>dressing</i> alginate dengan <i>dressing</i> foam, dan kelompok silver hidrokoloid dengan alginate.	Jenis <i>debridement</i> dan parameter penelitian

Nama peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian	Metode penelitian	Jumlah Sampel	Parameter penilaian	Hasil	Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan
X. Tian, et al, Maggot debridement therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a meta-analyses Journal for Wound Care, 2013 ⁴⁰	Tinjauan sistematik dan metaanalisis	1 RCT dan 3 case-control	Proporsi kesembuhan pada akhir penelitian, insidensi amputasi, insidensi infeksi, waktu penyembuhan	Kelompok <i>debridement</i> biologis dengan belatung menunjukkan efektifitas dalam proporsi kesembuhan pada akhir penelitian, insidensi amputasi, dan waktu penyembuhan yang signifikan secara statistik dibandingkan kelompok kontrol.	Jenis <i>debridement</i> dan parameter penilaian
Cui Wang, et al, Effectiveness of honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis Complementary Therapies in Clinical Practice, 2018 ⁴¹	Tinjauan sistematik dan metaanalisis	11 RCT	Waktu penyembuhan luka, <i>bacterial clearance time</i> , <i>wound debridement time</i>	<i>Dressing</i> menggunakan madu efektif dalam memperpendek waktu penyembuhan luka, <i>wound debridement time</i> , dan <i>bacterial clearance time</i> dibandingkan kelompok kontrol.	Jenis <i>debridement</i> dan parameter penelitian

Berikut beberapa penelitian mengenai teknik *debridement* pada ulkus kaki diabetik

Tabel 2. Beberapa penelitian mengenai teknik *debridement* pada ulkus kaki diabetik

Nama Peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian	Metode Penelitian	Parameter Penilaian	Hasil
A. Piagessi, et al Conservative Surgical Approach Versus Non-surgical Management for Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: a Randomized Trial, Diabetic Medicine, 1998 ³⁰	<i>Randomized controlled trial</i> pada pasien DM tipe 1 atau 2 dengan durasi minimal 5 tahun dengan UKD selama minimal 3 minggu yang mendapatkan terapi <i>debridement</i> bedah dengan konvensional <i>dressing</i> pada 41 pasien	Persentase timbulnya komplikasi infeksi, waktu penyembuhan ulkus	Debridement bedah memberikan persentase komplikasi infeksi yang lebih rendah dengan persentase kesembuhan yang lebih tinggi dan waktu penyembuhan ulkus yang lebih cepat
Lucia Michailidis, et al Healing rates in diabetes-related foot ulcers using low frequency ultrasonic debridement versus non-surgical sharps debridement: a randomized controlled trial, BMC Research Notes, 2018 ⁴²	<i>Randomized Double blind placebo controlled trial</i> pada pasien DM berusia ≥ 30 tahun dengan surasi UKD >1 bulan dan ukuran ulkus ≥ 1 cm ² yang mendapatkan <i>low-frequency ultrasound</i> dengan <i>non- surgical sharp debridement</i> pada 8 pasien selama 6 bulan	Proporsi kesembuhan, waktu penyembuhan ulkus	<i>Debridement</i> menggunakan <i>low- frequency ultrasound</i> memberikan waktu penyembuhan ulkus yang lebih lama dibanding kelompok dengan <i>non- surgical sharp debridement</i>
William J. Ennis, et al Ultrasound therapy for recalcitrant diabetic foot ulcers: result of a randomized, double- Blind, controlled, multicenter study, Ostomy Wound Manage, 2005 ³¹	<i>Randomized, double-blind, controlled, multicenter study</i> pada 97 subjek DM berusia ≥ 18 tahun dan durasi UKD Wagner derajat 1-2 >30 yang mendapatkan <i>ultrasound system</i> dengan <i>sham device</i> selama 12 minggu atau hingga ulkus sembuh	Proporsi kesembuhan, waktu penyembuhan ulkus	Teknik <i>debridement</i> menggunakan <i>ultrasound</i> memberikan persentase kesembuhan yang lebih tinggi dengan waktu penyembuhan ulkus yang lebih cepat
José Luis Lázaro- Martínez, et. al Cellular Proliferation, Dermal Repair, and Microbiological Effectiveness of Ultrasound-Assisted	<i>Randomized controlled trial</i> pada 51 pasien DM tipe 1 atau 2 berusia >18 tahun, yang dibagi menjadi 27 pasien mendapatkan UAW sementara 24 pasien mendapatkan	Waktu penyembuhan ulkus, reduksi <i>bacterial load</i> , pengurangan area ulkus, proliferasi seluler, analisis mikrobiologikal	Teknik <i>debridement</i> UAW memberikan waktu penyembuhan ulkus yang lebih cepat, reduksi <i>bacterial load</i> yang lebih tinggi, reduksi area luka yang lebih besar serta

Wound Debridement (UAW) Versus Standard Wound Treatment in Complicated Diabetic Foot Ulcers (DFU): An Open-Label Randomized Controlled Trial, Journal of Clinical Medicine, 2020 ⁴³	<i>surgical debridement</i> sekali seminggu selama 6 minggu		gambaran proliferasi seluler yang lebih baik dibandingkan <i>surgical debridement</i> .
Arthur Tallis, DPM, et. al, Clinical and Economic Assessment of Diabetic Foot Ulcer Debridement with Collagenase: Results of a Randomized Controlled Study, Clinical Therapeutics, 2013 ³⁵	<i>Randomized, controlled, parallel, multicenter, open-labelled trial</i> pada 48 pasien DM tipe 1 atau 2 berusia ≥ 18 tahun dengan menggunakan <i>clostridial collagenase</i> dibandingkan dengan kompres <i>saline</i> selama terapi 4 minggu yang <i>difollow-up</i> hingga 12 minggu	Skor ulkus menggunakan <i>Bates-Jensen Wound Assessment Tool</i> , persentase perubahan area ulkus	Penurunan skor ulkus pada <i>clostridial collagenase ointment</i> lebih tinggi dengan persentase reduksi ukuran luka yang lebih tinggi dibandingkan kompres <i>saline</i>
Travis A. Motley, et. al, Clinical Outcomes for Diabetic Foot Ulcers Treated with Clostridial Collagenase Ointment or with a Product Containing Silver, Advances in Wound Care, 2018 ⁴⁴	<i>Prospective, randomized, parallel group, open-label study</i> pada 102 pasien DM tipe 1 atau 2 berusia >18 tahun menggunakan <i>clostridial collagenase ointment</i> dibandingkan dengan <i>silver containing product</i> selama 6 minggu	Proporsi kesembuhan, pengurangan area ulkus, waktu penyembuhan ulkus	<i>Debridement</i> enzimatis menggunakan <i>clostridial collagenase ointment</i> menunjukkan persentase reduksi area ulkus yang lebih besar, waktu penyembuhan ulkus yang lebih cepat dan persentase kesembuhan yang lebih tinggi
Juan Carlos Jimenez, MD, et. al, Enzymatic Debridement of Chronic Nonischemic Diabetic Foot Ulcers: Results of Randomized, Controlled Trial Wounds, 2017 ⁴⁵	<i>Randomized, parallel group, open-label, multicenter, clinical study</i> pada 315 pasien dengan ulkus diabetik kronik durasi >6 minggu menggunakan <i>clostridial collagenase ointment</i> dibandingkan dengan terapi standar hingga 12 minggu	Pengurangan area ulkus	Teknik <i>debridement</i> enzimatis menggunakan <i>clostridial collagenase ointment</i> menunjukkan persentase reduksi area ulkus yang lebih besar
Richard C. Galperin, DPM, et.al	<i>Prospective, randomized, open-label study</i> pada 17	Skor luka menggunakan <i>Bates-</i>	Teknik <i>debridement</i> enzimatis menggunakan

Anti-inflammatory Effects of Clostridial Collagenase- Results from in Vitro and Clinical Studies Journal of the American Podiatric Medical Association, 2015 ²⁸	pasien DM tipe 1 atau 2 dengan UKD Wagner derajat 1 atau 2 dan inflamasi minimal yang diterapi dengan <i>Clostridial collagenase ointment</i> dibandingkan dengan hidrogel selama 4 minggu	<i>Jensen Wound Assessment Tool</i> , pengurangan area ulkus	<i>clostridial collagenase ointment</i> menunjukkan persentase reduksi area ulkus yang lebih besar
Ka-Kit Tsang, et.al A Pilot Randomized, Controlled Study of Nanocrystalline Silver, Manuka Honey, and Conventional Dressing in Healing Diabetic Foot Ulcer Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2017 ⁴⁶	<i>Open-label, prospective, pilot randomized, controlled study</i> pada 31 pasien DM tipe 2 berusia ≥ 40 tahun dengan diameter ulkus ≥ 1 cm ² dibagi menjadi kelompok dengan <i>nanocrystalline silver</i> , <i>manuka honey</i> , dan <i>dressing konvensional</i> ; <i>follow up</i> selama 12 minggu	Persentase insidensi penyembuhan ulkus, pengurangan area ulkus, <i>bacterial load</i>	<i>Dressing</i> ulkus menggunakan <i>manuka honey</i> menunjukkan persentase laju reduksi area ulkus yang lebih besar dibandingkan <i>dressing konvensional</i> , namun sedikit lebih kecil dibandingkan <i>nanocrystalline silver</i>
RS. Koujalagi, et.al, One year randomized controlled trial to compare the effectiveness of honey dressing versus povidone iodine dressing for diabetic foot ulcer at Dr. Prabhakar Kore Hospital and MRC, Belagavi International Surgery Journal, 2020 ⁴⁷	<i>Randomized controlled trial</i> pada 64 pasien DM dengan UKD Wagner derajat 1-2 durasi ≥ 6 minggu dengan <i>unprocessed honey dressing</i> dibandingkan dengan <i>dressing povidone iodine</i> selama 6 minggu	Luas area luka dan pengurangan area ulkus	<i>Debridement</i> autolitik menggunakan <i>dressing madu</i> menunjukkan persentase reduksi area luka yang lebih besar
Alexandros V. Kamaratos, et.al Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers International Wound Journal, 2014 ³²	<i>Prospective, double-blind randomized, controlled study</i> pada 63 pasien DM tipe 2 dengan UKD Wagner derajat 1-2 dibandingkan antara penggunaan <i>medihoney tulle dressing</i> dengan terapi konvensional yang diikuti selama 16 minggu	Proporsi kesembuhan, durasi kesembuhan	<i>Debridement</i> autolitik menggunakan <i>medihoney tulle dressing</i> menunjukkan persentase kesembuhan yang lebih tinggi dan durasi kesembuhan yang lebih cepat

Muhammad Imran, Muhammad Barkaat Hussain, Mukhtiar Baig A Randomized, Controlled Clinical Trial of Honey-Impregnated Dressing for Treating Diabetic Foot Ulcer Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan, 2015 ²⁹	<i>Prospective, parallel-group, randomized, controlled, clinical trial</i> pada 348 pasien DM berusia ≥ 18 tahun dengan UKD Wagner derajat 1-2 yang diterapi dengan <i>honey dressing</i> dibandingkan dengan kompres saline	Proporsi kesembuhan, rata-rata waktu penyembuhan ulkus	<i>Debridement</i> autolitik menggunakan <i>honey dressing</i> menunjukkan persentase kesembuhan yang lebih tinggi dengan rata-rata waktu penyembuhan ulkus yang lebih cepat
VM Donaghue, JS Chrzan, et al Evaluation of Collagen-Alginate Wound Dressing in the Management of Diabetic Foot Ulcers Advances in Wound Care, 1998 ³³	<i>Randomized, open clinical trial</i> pada 75 pasien DM berusia >21 tahun dengan UKD Wagner derajat 1-3 yang diterapi dengan <i>collagen-alginate dressing</i> dibandingkan dengan <i>gauze dressing</i>	Proporsi <i>complete healing</i> pada akhir penelitian, pengurangan area ulkus	<i>Debridement</i> menggunakan <i>collagen-alginate dressing</i> memberikan persentase reduksi ukuran luka yang lebih besar dan signifikan secara statistik dibandingkan <i>gauze dressing</i> .
GE Djauid, et al Application of a collagen matrix dressing on a neuropathic diabetic foot ulcer: a randomized control trial Journal of Wound Care, 2020 ⁴⁸	<i>Prospective, randomized, controlled, single-centre trial</i> pada 61 pasien UKD Wagner derajat 1-2 yang diterapi dengan <i>chitosan/collagen-hydrogel dressing</i> dibandingkan dengan kelompok kompres saline	Proporsi <i>complete healing</i> pada akhir penelitian, pengurangan area ulkus,	<i>Debridement</i> menggunakan <i>chitosan/collagen-hydrogel dressing</i> menunjukkan persentase reduksi luas area luka dan proporsi <i>complete healing</i> yang lebih besar dibandingkan kelompok kompres saline
Heru Supriyatno, DAM Widigdo, WR Rahmawati Comparison of Non-Adhesive Hydrocolloid Dressing and Conventional Dressing Methods in Healing Process of Diabetic Ulcers Journal of Research and Opinion, 2022 ³⁶	Studi eksperimental dengan <i>pretest and post test, control group time series design</i> pada 40 pasien DM berusia ≥ 40 tahun yang diterapi dengan <i>hydrocolloid dressing</i> dibandingkan dengan kelompok kompres saline	Perbedaan pengurangan area ulkus	<i>Debridement</i> autolitik menggunakan hidrokoloid menunjukkan persentase reduksi luas area ulkus pada akhir penelitian yang lebih besar dan secara statistik signifikan dibandingkan kelompok dengan kompres saline