

Hubungan Kadar HbA1c Dengan Derajat Ulkus Diabetik Menurut Klasifikasi Meggitt-Wagner Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di RSUD

Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung

Kamila Salsabila¹, Intanri Kurniati², Anggraeni Janar Wulan³, Risal Wintoko⁴

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Bagian Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 jika tidak ditangani dengan baik dapat memicu timbulnya berbagai komplikasi, termasuk ulkus diabetik. Klasifikasi ulkus diabetik diperlukan untuk mendeskripsi lesi dan mempelajari prognosis pasien. Klasifikasi Meggitt-Wagner dipilih karena merupakan sistem klasifikasi yang memiliki banyak kelebihan. Pengukuran hemoglobin terglikasi (HbA1C) merupakan kontrol glikemik yang dinilai baik untuk mengetahui gambaran kadar glukosa darah. Tingginya kadar glukosa darah menjadi salah satu penyebab pasien mengalami kesulitan dalam penyembuhan luka, yang dapat memengaruhi derajat ulkus diabetik. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar HbA1C dengan derajat ulkus diabetik menurut klasifikasi Meggitt-Wagner pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung periode Januari-Juli 2022. Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif analitik observasional dengan pendekatan cross-sectional. Sampel penelitian berjumlah 66 pasien. Data yang digunakan adalah rekam medis. Pemilihan sampel menggunakan teknik total sampling. Analisis statistik dilakukan dengan analisis univariat dan bivariat. Hasil analisis bivariat dengan uji chi-square menunjukkan nilai $p=0,003$ ($p<0,05$) pada variabel kadar HbA1C dan derajat ulkus diabetik yang artinya bahwa terdapat hubungan yang bermakna antar variabel. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar HbA1C dan derajat ulkus diabetik menurut klasifikasi Meggitt-Wagner pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung periode Januari-Juli 2022.

Kata Kunci : Derajat ulkus diabetik, diabetes melitus, kadar HbA1C

The Relationship Between HbA1c Levels and Diabetic Foot Ulcer Severity Based on the Meggitt–Wagner Classification in Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital, January–July 2022

Abstract

Type 2 diabetes mellitus can lead to various complications if they are not managed adequately, including diabetic ulcers. Classification of diabetic ulcers is necessary to describe the lesion and to study the prognosis of the patients. The Meggitt-Wagner classification was chosen because it is a classification system that has many advantages. Measurement of glycated hemoglobin (HbA1C) is a glycemic control that is considered good for describing blood sugar levels. High blood glucose levels are one of the reasons why patients have difficulty healing wounds, which can affect the grade of diabetic ulcers. The purpose of this study was to determine the relationship between HbA1C levels and the grade of diabetic ulcers according to the Meggitt-Wagner classification in type 2 diabetes mellitus patients at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital Bandar Lampung from January-July 2022. This research is a retrospective observational analytic study with a cross-sectional approach. The research sample was 66 patients. The data used is medical records. Selection of the sample using total sampling technique. Statistical analysis was performed using univariate and bivariate analysis. The results of the bivariate analysis using the chi-square test showed a value of $p=0.003$ ($p<0,05$) in HbA1C levels and the grade of diabetic ulcers, which means that there is a significant relationship between the variables. There is a significant relationship between HbA1C levels and the grade of diabetic ulcers according to the Meggitt-Wagner classification in type 2 diabetes mellitus patients at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital Bandar Lampung from January-July 2022.

Keywords: Diabetes mellitus, diabetic ulcers grade, HbA1C levels

Korespondensi: Kamila Salsabila | Jl. Legoso Raya, Kota Tangerang Selatan | HP 081314408910 e-mail: kamilasalsabila75@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) merupakan satu dari sekian banyak masalah kesehatan dalam

lingkup masyarakat. Penyakit berupa gangguan metabolik ini ditandai dengan adanya kondisi

peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang persisten akibat pankreas yang tidak mampu menghasilkan insulin (diabetes melitus tipe 1) atau ketika tubuh tidak mampu menggunakan insulin yang dihasilkan dengan efektif (diabetes melitus tipe 2).¹

Menurut International Diabetes Federation (IDF), pada 2019 terdapat 463 juta orang berusia 20–79 tahun di dunia yang menderita diabetes, setara dengan prevalensi 9,3%. Jumlah ini diperkirakan meningkat menjadi 578 juta pada 2030 dan 700 juta pada 2045. China, India, dan Amerika Serikat menempati tiga besar dengan 116,4 juta, 77 juta, dan 31 juta penderita, sedangkan Indonesia berada di peringkat ke-7 dengan 10,7 juta, menjadi satu-satunya negara Asia Tenggara dalam daftar tersebut.² Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 menunjukkan prevalensi diabetes melitus di Provinsi Lampung sebesar 0,99% dengan 31.462 penderita. Di Kota Bandar Lampung, prevalensi tercatat 1,63% dengan 3.878 pasien, menempatkannya di urutan ke-3 dari 15 kabupaten/kota di provinsi tersebut.³

Diabetes mellitus tipe 2 yang tidak ditangani dengan baik dapat menimbulkan komplikasi akut dan kronik. Komplikasi kronik dibagi menjadi makrovaskular (gangguan pembuluh darah besar seperti koroner, serebrovaskular, dan perifer) dan mikrovaskular (lesi pada kapiler dan arteriol retina, glomeruli ginjal, serta saraf perifer). Neuropati diabetik, komplikasi mikrovaskular yang paling umum, menyerang saraf ekstremitas terutama kaki, menyebabkan gangguan sensorik, sensasi abnormal, mati rasa, dan berpotensi memicu ulkus diabetik akibat trauma atau distribusi tekanan abnormal pada tulang internal.^{1,4}

Prevalensi pasien diabetes melitus yang mengalami ulkus diabetik mencapai angka lebih dari >25%. Sebagian besar penyebab amputasi pada kaki dimulai dari kasus ulkus pada kaki (>85%), dan diabetes melitus merupakan penyebab terbanyak dari kasus amputasi non-trauma di dunia.⁵

Klasifikasi derajat ulkus diabetik diperlukan untuk mendeskripsi lesi yang timbul dan mempelajari prognosis dari pasien.⁶ Klasifikasi Meggitt-Wagner merupakan klasifikasi pertama yang digunakan dan masih banyak dipakai dalam menentukan derajat

ulkus diabetik hingga saat ini. Klasifikasi Meggitt-Wagner memiliki sistem grading dari 0 sampai 5.⁷

Pengukuran hemoglobin terglikasi (HbA1C) merupakan indikator kontrol glikemik yang dinilai baik untuk mengetahui gambaran kadar gula darah selama 2-3 bulan terakhir. Tingginya kadar glukosa darah menjadi penyebab utama kesulitan penyembuhan luka pada pasien diabetes melitus, yang berdampak pada derajat ulkus diabetik. Oleh karena itu, pemeriksaan HbA1C penting untuk diagnosis, manajemen, dan prognosis diabetes tipe 2. Di Indonesia, pencapaian kontrol glikemik masih belum optimal, dengan rata-rata HbA1C sebesar 8%, sementara kadar normal adalah ≤6% menurut standar NGSP.⁸

Dengan tingginya kadar glukosa darah yang memengaruhi penyembuhan luka dan derajat ulkus diabetik, penting untuk meneliti hubungan antara kontrol glikemik jangka panjang yang diukur melalui HbA1C dengan tingkat keparahan ulkus diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar HbA1C dengan derajat ulkus diabetik berdasarkan klasifikasi Meggitt-Wagner pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Bandar Lampung.

Metode

Jenis penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan menggunakan metode deskriptif analitik observasional dengan desain penelitian cross-sectional. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien diabetes melitus tipe 2 dengan ulkus kaki diabetik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada bulan Januari-Juli 2022 sebanyak 102 pasien. Adapun sampel dalam penelitian ini menggunakan perhitungan dengan rumus besar sampel deskriptif kategorik (Dahlan, 2013).

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 PQ}{d^2}$$

Berdasarkan perhitungan di atas minimal sampel yang dibutuhkan sebanyak 26 responden. Kriteria Inklusi penelitian ini yaitu pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi ulkus diabetik, terdapat hasil

pemeriksaan kadar HbA1C, dan memiliki data rekam medis yang dapat terbaca. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini yaitu pasien dengan usia ≥ 60 tahun, pasien dengan lama diabetes melitus ≥ 10 tahun, pasien dengan deformitas kaki yang sudah ada sebelumnya.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar HbA1C, sedangkan variabel terikat

dalam penelitian ini berupa derajat ulkus diabetik menurut klasifikasi Meggitt-Wagner pada pasien diabetes melitus tipe 2. Data akan diolah menggunakan aplikasi pengolah data yaitu *Microsoft Excel Office 365 dan Statistical Program for Social Science (SPSS)*. Penelitian ini telah lolos uji etik dengan nomor surat 3635/UN26.18/PP.05.02.00/2022.

Hasil

Hasil penelitian ini menyajikan distribusi frekuensi karakteristik pasien diabetes melitus tipe 2 dengan ulkus diabetik yang dirawat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung pada periode Januari hingga Juli 2022. Tabel berikut menampilkan gambaran karakteristik demografis dan klinis pasien berdasarkan data yang diperoleh selama penelitian.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Ulkus Diabetik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Periode Januari-Juli 2022

Variabel	Frekuensi	Persentase %
Jenis Kelamin		
Laki-laki	40	60,6%
Perempuan	26	39,4%
Usia		
<50 Tahun	19	28,8%
≥ 50 Tahun	47	71,2%
Kadar HbA1C		
Glikemik terkontrol baik	22	33,7%
Glikemik terkontrol cukup	17	25,8%
Glikemik tidak terkontrol baik	27	40,9%
Derajat Ulkus Diabetik		
Ringan	17	25,8%
Sedang	22	33,3%
Berat	27	40,9%
Total	66	100%

Berdasarkan data pada Tabel 1, terlihat bahwa penelitian ini didominasi oleh pasien dengan jenis kelamin laki-laki yang berjumlah 40 sampel (60,6%). Proporsi usia pasien didominasi oleh sampel penelitian dengan kelompok usia ≥ 50 tahun yang berjumlah 47 sampel (71,2%). Frekuensi pasien berdasarkan kadar HbA1C didominasi oleh pasien dengan

kelompok glikemik tidak terkontrol baik yang berjumlah 27 sampel (40,9%). Keadaan derajat ulkus diabetik paling banyak terjadi dengan derajat ulkus diabetik berat yang berjumlah 27 sampel (40,9%) dari total 66 sampel penelitian yang didapatkan.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Kadar HbA1C

Variabel	Mean	Min	Max
HbA1C	7,25	5,8	20,2

Berdasarkan data pada Tabel 2, terlihat bahwa kadar HbA1C tertinggi yang didapatkan selama proses penelitian adalah 20,2%,

terendah adalah 5,8%, dan rata-rata yang diperoleh sebesar 7,25%.

Tabel 3. Hubungan Kadar HbA1C dengan Derajat Ulkus Diabetik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Periode Januari-Juli 2022

Kadar HbA1C	Derajat Ulkus Diabetik						Total		p-value
	Ringan		Sedang		Berat		N	%	
	N	%	N	%	N	%			
Glikemik terkontrol baik	12	70,6%	4	18,2%	6	22,2%	11	16,7%	0,003
Glikemik terkontrol cukup	3	17,6%	8	36,4%	6	22,2%	16	24,2%	
Glikemik tidak terkontrol baik	2	11,8%	10	45,5%	15	55,6%	39	59,1%	
Total	17	100%	22	100%	27	100%	66	100%	

Berdasarkan data pada Tabel 3, terlihat bahwa perhitungan uji chi-square didapatkan tingkat signifikansi p-value sebesar 0,003, yang artinya angka tersebut bernilai <0,05. Angka tersebut juga menunjukkan bahwa H0 ditolak dan H1 diterima, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar HbA1C dengan derajat ulkus diabetik menurut klasifikasi Meggitt-Wagner.

Pembahasan

Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Ulkus Diabetik Berdasarkan Jenis Kelamin

Berdasarkan Tabel 1, diperoleh hasil distribusi frekuensi karakteristik pasien diabetes melitus tipe 2 dengan ulkus diabetik berdasarkan jenis kelamin pasien, diketahui dari seluruh 66 sampel yang didapatkan, terdapat 40 sampel (60,6%) dengan jenis kelamin laki-laki dan 26 sampel (39,4%) dengan jenis kelamin perempuan. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Suastidewi dan Dwipayana (2020) yang mana dari 62 sampel pasien dengan kaki diabetik, diperoleh 35 sampel dengan jenis kelamin laki-laki.⁵ Penelitian lain oleh Silalahi tahun 2017 juga

didapatkan dari seluruh 46 sampel pasien dengan komplikasi ulkus kaki diabetik, tercatat 32 sampel memiliki jenis kelamin laki-laki (69,6%) dan 14 sampel lainnya memiliki jenis kelamin perempuan (30,4%).⁹

Penelitian ini berbeda dengan Roza *et al.* (2015) yang menemukan ulkus diabetik lebih sering pada perempuan, karena sampel mereka mayoritas berusia ≥55 tahun dan memasuki menopause.¹⁰ Penurunan hormon estrogen pada menopause mengurangi reseptor insulin, meningkatkan kadar glukosa darah, mengganggu aliran nutrisi ke sel, dan membuat perempuan lebih rentan terhadap ulkus diabetik.¹¹

Namun, Peternella *et al.* (2016) menyatakan bahwa jenis kelamin bukan faktor penentu ulkus diabetik atau derajatnya, karena perempuan dalam penelitiannya cenderung lebih menjaga perawatan kaki, termasuk pemeriksaan rutin dan menjaga kelembaban. Dengan demikian, faktor gaya hidup individu menjadi penyebab utama perkembangan diabetes melitus menjadi ulkus diabetik.¹²

Distribusi Frekuensi Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Ulkus Diabetik Berdasarkan Usia

Berdasarkan Tabel 2, diperoleh hasil distribusi frekuensi karakteristik pasien diabetes melitus tipe 2 dengan ulkus diabetik berdasarkan usia pasien, diketahui dari seluruh 66 sampel yang didapatkan, terdapat 19 sampel (28,8%) dengan usia <50 tahun dan 47 sampel (71,2%) dengan usia ≥50 tahun. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Amalina (2021) yang mana dari 62 sampel pasien dengan kaki diabetik, diperoleh rerata usia 54,71 tahun dengan usia paling muda berusia 30 tahun dan usia paling tua berusia 81 tahun. Penelitian lain oleh Sihalo (2017) di Rumah Sakit Vita Insani Pematangsiantar juga menemukan bahwa dari 120 sampel yang didapatkan, diperoleh proporsi penderita DM tipe 2 dengan komplikasi ulkus kaki diabetik pada kelompok umur ≥50 tahun sebesar 84,2% (101 pasien), sedangkan pada kelompok umur <50 tahun sebesar 15,8% (19 pasien).¹³

Ulkus diabetik lebih sering terjadi pada usia >50 tahun akibat penurunan sekresi atau resistensi insulin, sehingga kontrol glukosa darah menjadi kurang optimal. Hiperglikemia kronis ini dapat menimbulkan komplikasi makrovaskular maupun mikrovaskular, termasuk ulkus diabetik.¹ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa individu ≥50 tahun memiliki risiko 6,97 kali lebih tinggi untuk menderita ulkus diabetik dibandingkan yang berusia <50 tahun.¹⁴

Chomi dan Nuñez menyatakan bahwa usia berkaitan erat dengan ulkus diabetik karena orang tua cenderung mengalami penurunan proliferasi, angiogenesis tertunda, dan sintesis kolagen rendah. Selain itu, kemampuan mencegah infeksi menurun dan risiko jatuh berulang meningkat, sehingga semakin tua usia seseorang, semakin tinggi risiko mengembangkan ulkus diabetik.¹⁵

Hubungan Kadar HbA1C dengan Kepatuhan Minum Obat

Berdasarkan data pada Tabel 1 dan 2, frekuensi pasien berdasarkan kadar HbA1C didominasi oleh pasien dengan kelompok glikemik tidak terkontrol baik yang berjumlah 27 sampel (40,9%), dengan kadar HbA1C tertinggi yang didapatkan selama proses penelitian adalah 20,2%, terendah adalah 5,8%,

dan rata-rata yang diperoleh sebesar 11,5%. Kadar HbA1C merupakan penanda biokimia yang dapat memberikan gambaran kadar glukosa darah pasien diabetes melitus selama 2 hingga 3 bulan terakhir, dan pemeriksaan kadar HbA1C merupakan tolak ukur yang paling tepat untuk menilai kontrol glikemik.

Menurut Warni (2022), terdapat hubungan antara kepatuhan penggunaan obat antidiabetes dengan kadar HbA1C pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Penelitian Viona *et al.* (2021) juga meninjau 10 artikel terkait kepatuhan pengobatan dan HbA1C, dan hanya satu artikel melaporkan tidak adanya hubungan. Pada penelitian tersebut, kepatuhan minum obat saja tidak cukup untuk mengontrol glikemia karena dipengaruhi oleh faktor lain seperti farmakoterapi yang tepat dan status sosial pasien. Individu yang menggunakan pengobatan tradisional atau memiliki status sosial ekonomi rendah cenderung kepatuhannya buruk akibat beban biaya terapi. Namun, sebagian besar artikel menunjukkan bahwa pasien dengan kepatuhan tinggi memiliki HbA1C lebih rendah dan terdapat hubungan signifikan antara kepatuhan pengobatan dan kontrol glukosa darah.

Kepatuhan pasien dalam minum obat sangat penting untuk mencapai target terapi, terutama pada penyakit kronis seperti diabetes melitus. Tingkat kepatuhan merupakan salah satu faktor penentu keberhasilan terapi, karena tanpa kepatuhan, hasil pengobatan tidak akan optimal. Oleh karena itu, evaluasi kepatuhan pasien diperlukan untuk menilai efektivitas pengobatan dan memastikan target terapi diabetes melitus tercapai.

Hubungan Kadar HbA1C dengan Derajat Ulkus Diabetik Menurut Klasifikasi Meggitt-Wagner

Pada Tabel 3 menunjukkan bahwa pasien dengan derajat ulkus diabetik ringan yang termasuk ke dalam kelompok glikemik terkontrol baik adalah sebanyak 12 sampel (18,2%), sebanyak 3 sampel termasuk ke dalam kelompok glikemik terkontrol cukup (4,5%), dan sebanyak 2 sampel (3%) termasuk ke dalam kelompok glikemik tidak terkontrol baik. Selanjutnya, pasien dengan derajat ulkus diabetik sedang yang termasuk ke dalam kelompok glikemik terkontrol baik adalah

sebanyak 4 sampel (6,1%), sebanyak 8 sampel (12,1%) termasuk ke dalam kelompok glikemik terkontrol cukup, dan sebanyak 10 sampel (15,2%) termasuk ke dalam kelompok glikemik tidak terkontrol baik. Terakhir, pasien dengan derajat ulkus diabetik berat yang termasuk ke dalam kelompok glikemik terkontrol baik adalah sebanyak 6 sampel (9,1%), sebanyak 6 sampel (9,1%) termasuk ke dalam kelompok Glikemik terkontrol cukup, dan sebanyak 15 sampel (22,7%) termasuk ke dalam kelompok glikemik tidak terkontrol baik.

Hal serupa ditunjukkan oleh penelitian Amalina yang menggunakan uji korelasi Spearman, menghasilkan $p < 0,05$ yang menunjukkan adanya hubungan signifikan antar variabel, dengan koefisien korelasi (r) sebesar 0,617, menandakan hubungan positif yaitu semakin tinggi kadar HbA1C, semakin tinggi derajat ulkus kaki diabetik. Kekuatan hubungan antara HbA1C dan derajat ulkus pada penelitian tersebut tergolong kuat. Rerata kadar HbA1C berdasarkan derajat ulkus ringan, sedang, dan berat berturut-turut adalah 5,99%, 9,21%, dan 13,98%. Dari 62 sampel, kadar HbA1C tertinggi tercatat 14,80% dan terendah 4,13%.¹⁶

Hasil penelitian ini sejalan dengan teori yang menyatakan bahwa peningkatan HbA1C dapat menyebabkan kelainan pada eritrosit, sehingga kemampuan eritrosit melepas oksigen terganggu. Gangguan ini menyebabkan sirkulasi darah ke jaringan menurun, hipoksia, hingga kematian jaringan dan terbentuknya ulkus kaki diabetik.⁵

Kadar HbA1C yang tinggi juga menunjukkan hiperglikemia kronis, yang dapat menghambat penyembuhan luka melalui mekanisme seperti stres oksidatif, perubahan proliferasi seluler dan apoptosis, serta gangguan interaksi sel dengan matriks ekstraseluler.¹⁷ Stres oksidatif menghasilkan radikal bebas oksigen yang mengaktifasi faktor transkripsi NF- κ B, memicu produksi mediator inflamasi.¹⁸ Peningkatan mediator inflamasi ini menyebabkan ketidakseimbangan antara protease dan inhibitor luka, menghambat sintesis matriks dan remodeling yang diperlukan untuk penyembuhan luka.¹⁹ Gangguan perbaikan jaringan ini berkontribusi pada peningkatan derajat ulkus diabetik.

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis yang telah didapatkan, maka kesimpulan yang diperoleh adalah terdapatnya hubungan di antara kadar HbA1C dengan derajat ulkus diabetik menurut klasifikasi Meggitt-Wagner pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Periode Januari-Juli 2022 dengan p -value sebesar 0,003.

Daftar Pustaka

1. Edwina DA, Manaf A, Efrida E. Pola komplikasi kronis penderita diabetes melitus tipe 2 rawat inap di Bagian Penyakit Dalam RS Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2011–Desember 2012. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2015;4(1):102–106.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Infodatin: Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Melitus*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI; 2020. Available from: <https://www.kemkes.go.id/downloads/resources/download/pusdatin/infodatin/Infodatin%202020%20Diabetes%20Melitus.pdf>
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. *Laporan Provinsi Lampung Riskesdas 2018*. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2019.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. Available from: <https://www.idf.org>
5. Sutiastidewi PA, Dwipayana IMP. Hubungan kadar HbA1c terhadap derajat kaki diabetik pada pasien kaki diabetik di RSUP Sanglah tahun 2015–2016. *Jurnal Medika Udayana*. 2020;9(12):48–53.
6. Jain AKC. A new classification of diabetic foot complications: A simple and effective teaching tool. *Journal of Diabetic Foot Complications*. 2012;4(1):1–5.
7. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, *et al*. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(12):132–173. doi:10.1093/cid/cis346

8. Karimah HN, Sarihati IGAD, Habibah N. Gambaran kadar HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Wangaya. *Meditori*. 2018;6(2):88–98.
9. Silalahi F. Faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian kaki diabetik di RSUP H. Adam Malik [tesis]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2018.
10. Roza R, Afriant R, Edward Z. Faktor risiko terjadinya ulkus diabetikum pada pasien diabetes melitus rawat jalan dan rawat inap di RSUP Dr. M. Djamil dan RSI Ibnu Sina Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2015;4(1):243–248.
11. De Paoli M, Zakharia A, Werstuck GH. The role of estrogen in insulin resistance: A review of clinical and preclinical data. *American Journal of Pathology*. 2021;191(9):1490–1498.
12. Navarro-Peternella FM, Lopes APAT, de Arruda GO, Teston EF, Marcon SS. Gender differences related to factors associated with diabetic foot risk in elderly persons: A cross-sectional study. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2016;6:30–36.
13. Sihaloho ID. Karakteristik penderita diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi ulkus kaki diabetik rawat inap di Rumah Sakit Vita Insani Pematangsiantar tahun 2013–2016 [skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2017.
14. Shahi KS, Kumar A, Kumar S, *et al*. Prevalence of diabetic foot ulcer and associated risk factors in diabetic patients from North India. *Journal of Diabetic Foot Complications*. 2012;4(4):83–91.
15. Chomi EI, Nuñeza OM. Clinical profile and prognosis of type 2 diabetes mellitus patients with diabetic foot ulcers. *International Research Journal of Biological Sciences*. 2015;4(1):41–46.
16. Amalina F. Hubungan antara kadar HbA1c dan derajat ulkus kaki diabetes: Studi analitik observasional di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang [skripsi]. Semarang: Universitas Islam Sultan Agung; 2021.
17. Neve A, Cantatore FP, Maruotti N, Corrado A, Ribatti D. Extracellular matrix modulates angiogenesis in physiological and pathological conditions. *BioMed Research International*. 2014;2014:1–10.
18. Li XH, Guan LY, Lin HY, *et al*. Fibrinogen: A marker in predicting diabetic foot ulcer severity. *Journal of Diabetes Research*. 2016;2016:1–5.
19. Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG. Endothelial dysfunction and diabetes: Effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *International Journal of Vascular Medicine*. 2012;2012:1–30.