

Analisis Hubungan Faktor Risiko dengan Derajat Keparahan Ulkus Diabetikum pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Marcelino Gultom*, Suandy, Iskandar Nasution
Profesi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Ilmu Kesehatan, Universitas Prima Indonesia

*E-mail: marselinosalivetian@gmail.com

<i>Received date</i> 09-03-2026	<i>Revised date</i> 16-04-2026	<i>Accepted date :</i> 27-04-2026
------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit kronis yang sering menimbulkan komplikasi, salah satunya ulkus diabetikum yang berisiko menyebabkan amputasi dan meningkatkan mortalitas. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan faktor risiko dengan derajat keparahan ulkus diabetikum pada pasien diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini menggunakan desain analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* dan retrospektif. Penelitian dilakukan di RSUD Sundari pada bulan Januari–Maret 2026 dengan jumlah sampel sebanyak 86 pasien yang dipilih menggunakan teknik total sampling. Data diperoleh dari rekam medis pasien dan dianalisis menggunakan uji univariat, bivariat (Chi-Square), dan multivariat (regresi logistik). Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar responden berusia 45–59 tahun dan >59 tahun (masing-masing 39,5%), dengan lama menderita DM ≥ 5 tahun (65,1%), terapi kombinasi (62,8%), HbA1c buruk (44,2%), serta memiliki komorbid (69,8%). Derajat ulkus terbanyak adalah ringan (57,0%). Analisis bivariat menunjukkan bahwa seluruh faktor risiko memiliki hubungan signifikan dengan derajat keparahan ulkus diabetikum ($p < 0,05$). Pasien dengan lama menderita DM ≥ 5 tahun, terapi kombinasi, HbA1c buruk ($> 8\%$), dan adanya komorbid lebih berisiko mengalami ulkus berat. Kesimpulan penelitian ini adalah faktor lama menderita DM, jenis terapi, kadar HbA1c, dan komorbid berhubungan dengan derajat keparahan ulkus diabetikum. Pengendalian faktor risiko secara komprehensif sangat penting untuk mencegah perburukan kondisi pasien.

Kata Kunci: Diabetes Melitus Tipe 2, Faktor Risiko, Ulkus Diabetikum

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a chronic disease that often causes complications, one of which is diabetic ulcers which carry a risk of amputation and increased mortality. This study aims to analyze the relationship between risk factors and the severity of diabetic ulcers in patients with type 2 diabetes mellitus. This study used an observational analytical design with a cross-sectional and retrospective approach. The study was conducted at Sundari General Hospital in January–March 2026 with a sample of 86 patients selected using a total sampling technique. Data were obtained from patient medical records and analyzed using univariate, bivariate (Chi-Square), and multivariate (logistic regression) tests. The results showed that most respondents were aged 45–59 years and >59 years (39.5% each), with a duration of DM ≥ 5 years (65.1%), combination therapy (62.8%), poor HbA1c (44.2%), and had comorbidities (69.8%). The most common ulcer severity was mild (57.0%). Bivariate analysis showed that all risk factors were significantly associated with diabetic ulcer severity ($p < 0.05$). Patients with DM duration of ≥ 5 years, combination therapy, poor HbA1c ($> 8\%$), and the presence of comorbidities were at higher risk of developing severe ulcers. The conclusion of this study is that DM duration, type



of therapy, HbA1c levels, and comorbidities are associated with diabetic ulcer severity. Comprehensive risk factor management is crucial to prevent worsening of patient conditions.

Keywords: *Diabetic Ulcers , Risk Factors, Type 2 Diabetes Mellitus*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit metabolik kronis yang prevalensinya meningkat tajam secara global seiring penuaan penduduk, urbanisasi, obesitas, dan gaya hidup sedentari. Kondisi ini ditandai hiperglikemia kronis akibat kombinasi resistensi insulin pada jaringan perifer dan disfungsi/penurunan sekresi insulin sel β pankreas, yang diperberat oleh obesitas, inflamasi kronis derajat rendah, dan stres oksidatif (Galicia-Garcia et al., 2020). Gangguan regulasi glukosa ini menyebabkan kerusakan progresif berbagai organ dan memicu komplikasi mikrovaskular (nefropati, retinopati, neuropati) serta makrovaskular (penyakit jantung koroner, stroke, penyakit arteri perifer, gagal jantung), yang menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada penderita (An et al., 2021). Komplikasi tersebut menurunkan kualitas hidup, meningkatkan disabilitas, memperberat gangguan kognitif dan depresi, serta menambah beban biaya layanan kesehatan secara bermakna di berbagai negara (Dawi et al., 2025).

Diabetic foot ulcer (ulkus diabetikum kaki) merupakan salah satu komplikasi kronis tersering dan paling serius pada penderita diabetes melitus, dengan risiko seumur hidup sekitar 19–34% pada penyandang diabetes. Ulkus ini berupa luka terbuka pada kulit yang umumnya terjadi di ekstremitas bawah, terutama kaki, dan berkembang akibat

kombinasi neuropati perifer, penyakit arteri perifer/isemia, trauma berulang, serta sering disertai infeksi (Armstrong et al., 2023). Neuropati menyebabkan hilangnya sensasi pelindung dan deformitas kaki, sedangkan gangguan vaskular menurunkan perfusi jaringan, sehingga setiap luka kecil mudah berlanjut menjadi ulkus kronis yang sulit sembuh. Sekitar 50–60% ulkus menjadi terinfeksi, dan 20% dari infeksi sedang–berat berakhir dengan amputasi ekstremitas bawah; lebih dari 80% amputasi non-traumatik pada penyandang diabetes didahului oleh ulkus kaki (McDermott et al., 2023).

Derajat keparahan ulkus diabetikum sangat bervariasi, mulai dari ulkus superfisial (misalnya Wagner/UT grade 1) hingga ulkus dalam yang menembus tendon, kapsul, tulang, disertai infeksi dan iskemia, bahkan gangren (Wagner grade 3–5, UT grade 3C/3D) (Wang et al., 2022). Tingkat keparahan ini berhubungan erat dengan prognosis, di mana ulkus yang lebih dalam, terinfeksi, dan iskemik memiliki waktu penyembuhan lebih lama, angka penyembuhan lebih rendah, serta risiko amputasi (minor maupun mayor) dan mortalitas yang lebih tinggi. Berbagai sistem klasifikasi seperti Wagner, University of Texas, Wifl, SDI, DUSS, dan SINBAD memanfaatkan parameter kedalaman luka, infeksi, iskemia, lokasi, serta jumlah ulkus untuk memprediksi peluang penyembuhan



dan risiko amputasi dengan akurasi yang cukup baik (Mostafavi et al., 2025).

Berbagai faktor risiko berperan penting dalam terjadinya dan kekambuhan ulkus kaki diabetik, termasuk durasi diabetes yang lebih lama, kontrol glikemik yang buruk (HbA1c dan glukosa puasa tinggi), serta adanya neuropati perifer dan penyakit pembuluh darah perifer/arteri perifer yang meningkatkan kerentanan jaringan kaki terhadap cedera dan gangguan penyembuhan (Yan et al., 2025). Kebiasaan merokok berulang kali terbukti berkaitan dengan peningkatan risiko ulkus pertama maupun kekambuhan ulkus (Upadhyay et al., 2025). Selain faktor metabolik dan vaskular, perawatan kaki yang tidak adekuat, praktik foot care yang buruk, pemakaian alas kaki yang tidak sesuai, serta trauma kaki juga dilaporkan sebagai faktor yang memicu dan memperberat ulkus (Edmonds et al., 2021).

Kontrol glikemik yang buruk merupakan salah satu faktor utama yang berkontribusi terhadap keparahan dan luaran buruk ulkus kaki diabetik; kadar HbA1c dan glukosa darah yang tinggi berhubungan dengan tertundanya penyembuhan luka, lamanya waktu penyembuhan, serta meningkatnya risiko amputasi ekstremitas bawah (Aditya et al., 2025). Hiperglikemia kronis mengganggu proses penyembuhan melalui pembentukan advanced glycation end-products, peningkatan stres oksidatif, disfungsi sel imun, dan gangguan angiogenesis, sehingga memperburuk kerusakan jaringan dan mempermudah terjadinya infeksi luka (Fitridge et al., 2024).

Gangguan sirkulasi perifer merupakan faktor penting yang memperburuk perjalanan ulkus kaki diabetik. Sekitar setengah penyandang diabetes dengan ulkus kaki memiliki penyakit arteri perifer (PAD), yaitu oklusi aterosklerotik pembuluh darah tungkai yang menurunkan aliran darah ke jaringan. Penurunan perfusi ini menyebabkan suplai oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka tidak memadai, sehingga proses granulasi dan epitelisasi melambat dan banyak ulkus menjadi tidak sembuh atau sembuh sangat lama (Azhar et al., 2023). PAD merupakan penyebab utama perfusi kaki yang terganggu pada penderita diabetes dan berkaitan erat dengan ulkus non-healing, amputasi ekstremitas bawah, serta mortalitas jangka panjang yang tinggi (Tuha et al., 2021).

Perawatan kaki yang tidak adekuat merupakan salah satu faktor penting yang berkontribusi terhadap terjadinya dan keparahan ulkus kaki diabetik, terutama ketika pasien kurang mengetahui cara menjaga kebersihan kaki, tidak memeriksa kaki secara rutin, dan tidak memilih alas kaki yang tepat. Berbagai studi menunjukkan bahwa banyak pasien diabetes memiliki pengetahuan dan praktik foot self-care yang buruk, seperti jarang memeriksa kaki dan bagian dalam sepatu, tetap berjalan tanpa alas kaki, atau menggunakan alas kaki yang tidak sesuai, yang semuanya meningkatkan risiko luka dan memperburuk ulkus yang sudah ada. Selain itu, keterlambatan mencari pertolongan medis dan rendahnya kepatuhan terhadap rekomendasi perawatan kaki dikaitkan dengan luaran yang lebih buruk dan hambatan

penyembuhan (Çakmak & Özdemir, 2024). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara faktor-faktor risiko dengan derajat keparahan ulkus diabetikum pada penderita diabetes melitus tipe 2.

METODE

Metode penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional* dan pendekatan retrospektif. Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari hingga Maret 2026 di RSUD Sundari. Desain *cross sectional* digunakan untuk mengamati hubungan antara variabel independen dan variabel dependen pada satu waktu pengukuran. Variabel independen dalam penelitian ini meliputi usia, lama menderita diabetes melitus tipe 2, jenis pemberian terapi, kadar HbA1c, dan komorbid, sedangkan variabel dependen adalah derajat keparahan ulkus diabetikum yang diklasifikasikan berdasarkan sistem Wagner menjadi kategori ringan (grade 0–2) dan berat (grade 3–5). Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi ulkus diabetikum di RSUD Sundari, dengan jumlah sampel sebanyak 86 pasien yang dipilih menggunakan teknik total sampling sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien. Pengumpulan data dilakukan melalui tahapan editing, coding, entry, cleaning, dan tabulating untuk memastikan kualitas data sebelum dianalisis. Analisis data dilakukan secara univariat, bivariat, dan multivariat. Analisis univariat digunakan untuk menggambarkan distribusi

frekuensi masing-masing variabel, sedangkan analisis bivariat menggunakan uji Chi-Square atau uji alternatif seperti Fisher dan Kruskal-Wallis untuk mengetahui hubungan antara faktor risiko dengan derajat keparahan ulkus diabetikum, dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$. Selanjutnya, analisis multivariat dilakukan menggunakan regresi logistik untuk menentukan faktor yang paling berpengaruh terhadap derajat keparahan ulkus diabetikum pada pasien diabetes melitus tipe 2.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Karakteristik responden (n=86)

Karakteristik	n	%
Usia		
< 45 tahun	18	20,9
45–59 tahun	34	39,5
> 59 tahun	34	39,5
Lama Menderita DM		
< 5 tahun	30	34,9
≥ 5 tahun	56	65,1
Jenis Terapi		
Monoterapi	32	37,2
Kombinasi	54	62,8
Kadar HbA1c		
Baik (<7%)	20	23,3
Sedang (7–8%)	28	32,6
Buruk (>8%)	38	44,2
Komorbid		
Tidak ada	26	30,2
Ada komorbid	60	69,8
Derajat Ulkus Diabetikum		
Ringan (Grade 0–2)	49	57,0
Berat (Grade 3–5)	37	43,0

Sebagian besar responden berada pada kelompok usia 45–59 tahun dan >59 tahun (masing-masing 39,5%), dengan mayoritas pasien telah menderita diabetes melitus selama ≥5 tahun (65,1%). Dari segi terapi, sebagian besar pasien menggunakan terapi

kombinasi (62,8%). Kontrol glikemik menunjukkan bahwa proporsi terbesar berada pada kategori HbA1c buruk (>8%) yaitu 44,2%, diikuti kategori sedang (32,6%) dan baik (23,3%). Selain itu, sebagian besar responden memiliki komorbid (69,8%). Untuk derajat ulkus diabetikum, lebih dari

setengah pasien mengalami ulkus derajat ringan (57,0%), sementara sisanya mengalami derajat berat (43,0), yang menunjukkan bahwa komplikasi ulkus masih cukup tinggi pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Tabel 1).

Tabel 2. Hubungan faktor risiko dengan derajat keparahan ulkus diabetikum

Faktor Risiko	Derajat Ulkus Diabetikum				p-value
	Ringan		Berat		
	n	%	n	%	
Lama Menderita DM					
< 5 tahun	24	80,0	6	20,0	0,000
≥ 5 tahun	25	44,6	31	55,4	
Jenis Terapi					
Monoterapi	22	68,8	10	31,2	0,002
Kombinasi	27	50,0	27	50,0	
Kadar HbA1c					
Baik (<7%)	16	80,0	4 (%)	20,0	0,021
Sedang (7–8%)	18	64,3	10 (%)	35,7	
Buruk (>8%)	15	39,5	23 (%)	60,5	
Komorbid					
Tidak ada	20	76,9	6	23,1	0,014
Ada komorbid	29	48,3	31	51,7	

Seluruh faktor risiko yang diteliti menunjukkan hubungan yang signifikan dengan derajat keparahan ulkus diabetikum (p-value < 0,05). Pasien dengan lama menderita DM ≥5 tahun lebih banyak mengalami ulkus berat (55,4%) dibandingkan yang <5 tahun. Pada jenis terapi, pasien dengan terapi kombinasi memiliki proporsi ulkus berat lebih tinggi dibanding monoterapi. Kontrol glikemik juga berperan penting, di mana pasien dengan HbA1c buruk (>8%) memiliki proporsi ulkus berat tertinggi (60,5%). Selain itu, keberadaan komorbid turut meningkatkan risiko keparahan ulkus,

dengan lebih dari separuh pasien yang memiliki komorbid mengalami ulkus berat (51,7%). Hal ini menunjukkan bahwa faktor durasi penyakit, jenis terapi, kontrol glikemik, dan komorbid berkontribusi terhadap peningkatan keparahan ulkus diabetikum (Tabel 2).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa seluruh faktor risiko yang diteliti memiliki hubungan yang signifikan dengan derajat keparahan ulkus diabetikum pada pasien diabetes melitus tipe 2. Temuan ini mengindikasikan bahwa keparahan ulkus tidak terjadi secara tunggal, melainkan merupakan hasil interaksi berbagai faktor



klinis yang saling berkaitan. Secara umum, akumulasi banyak faktor risiko seperti kontrol glikemik buruk, durasi diabetes yang panjang, obesitas, merokok, komplikasi mikrovaskular (neuropati, nefropati, retinopati), serta penyakit arteri perifer dan gangguan metabolik lain berkaitan dengan peningkatan kejadian dan tingkat keparahan ulkus kaki diabetik, termasuk ukuran ulkus yang lebih besar, derajat yang lebih tinggi, dan kebutuhan amputasi yang lebih sering (Tang et al., 2024).

Lama menderita diabetes melitus merupakan salah satu faktor yang sering ditemukan berhubungan signifikan dengan derajat keparahan penyakit kaki diabetik; pada pasien Latin Amerika, durasi DM >10 tahun meningkatkan proporsi lesi berat (Wagner ≥ 2) dibanding durasi ≤ 10 tahun (35% vs 18%) dan berhubungan dengan risiko hampir dua kali lipat mengalami kaki diabetik berat setelah penyesuaian perancu (Bedriñana-Marañón et al., 2024). Studi lain juga menunjukkan bahwa pasien yang hidup dengan DM $\geq 5-10$ tahun lebih berisiko mengalami ulkus kaki maupun komplikasi kaki diabetik dibanding mereka yang durasinya <5 tahun (Atinafu et al., 2022). Namun, beberapa penelitian klinik pada populasi tertentu tidak selalu menemukan hubungan kuat antara durasi dan keparahan pada saat presentasi, yang kemungkinan dipengaruhi variasi karakteristik sampel, perbedaan kualitas kontrol glikemik, gaya hidup, dan kepatuhan terapi (Adeleye et al., 2022; McDermott et al., 2023).

Jenis terapi juga menunjukkan hubungan yang bermakna dengan keparahan ulkus

diabetikum, di mana pasien yang mendapatkan terapi kombinasi memiliki proporsi ulkus berat lebih tinggi dibandingkan monoterapi. Hal ini kemungkinan disebabkan karena pasien yang mendapatkan terapi kombinasi atau intensifikasi pengobatan umumnya merupakan kelompok dengan diabetes yang lebih sulit dikendalikan (HbA1c tetap $\geq 7\%$ meski sudah diterapi), durasi penyakit lebih lama, dan sering kali sudah memiliki atau berisiko tinggi mengalami komplikasi makro- maupun mikrovaskular, sehingga memerlukan penambahan atau penggantian obat secara bertahap hingga multi-obat atau insulin (Kim & Kim, 2024). Beberapa studi menunjukkan bahwa intensifikasi terapi (penambahan OAD kedua, insulin, atau lini berikutnya) hampir selalu dilakukan pada pasien dengan kontrol glikemik buruk dan/atau tetap HbA1c di atas target, dan penundaan intensifikasi pada kelompok ini secara konsisten berhubungan dengan peningkatan risiko nefropati, kejadian kardiovaskular mayor, gagal jantung, kematian kardiovaskular, serta biaya komplikasi yang lebih besar (Monami et al., 2021).

Kadar HbA1c sebagai indikator kontrol glikemik jangka panjang terbukti memiliki hubungan yang signifikan dengan derajat keparahan ulkus diabetikum. Pasien dengan HbA1c >8% memiliki proporsi ulkus berat tertinggi. Kondisi hiperglikemia kronis pada penyandang diabetes dapat menghambat proses penyembuhan luka melalui berbagai mekanisme, termasuk peningkatan pembentukan advanced glycation end-products, stres oksidatif, disfungsi imun dan leukosit, serta gangguan angiogenesis dan



fungsi endotel yang berujung pada kerusakan mikro- dan makrovaskular serta neuropati (Swoboda & Held, 2022). Sejalan dengan itu, banyak studi observasional dan meta-analisis menunjukkan bahwa kontrol glikemik yang buruk (HbA1c tinggi, umumnya $\geq 8\%$) berhubungan dengan penyembuhan luka yang lambat, ulkus yang lebih berat, serta peningkatan risiko amputasi ekstremitas bawah (Lane et al., 2020). Namun, temuan mengenai hubungan HbA1c dengan keparahan ulkus dan kecepatan penyembuhan tidak sepenuhnya konsisten: beberapa penelitian tidak menemukan asosiasi jelas antara HbA1c (baik kadar dasar maupun perubahan selama perawatan) dan keberhasilan penyembuhan ulkus, terutama ketika faktor lain seperti terapi kaki multidisiplin, kontrol infeksi, revaskularisasi, dan perawatan luka yang optimal tertangani dengan baik (Thomason et al., 2024).

Keberadaan komorbid juga terbukti berhubungan dengan derajat keparahan ulkus diabetikum. Pasien dengan komorbid kardiometabolik seperti hipertensi dan dislipidemia cenderung memiliki perjalanan penyakit kaki diabetik yang lebih berat, termasuk peningkatan risiko amputasi ekstremitas bawah, terutama bila disertai PAD dan infeksi berat (Meloni et al., 2020). Dislipidemia (kolesterol total dan trigliserida tinggi, HDL rendah) berkontribusi pada proses aterosklerosis dan PAD, yang mengurangi perfusi perifer dan menghambat suplai oksigen serta nutrisi ke jaringan luka, sehingga berkaitan dengan ulkus derajat lebih tinggi, ulkus menetap, dan gangren (Gallagher et al., 2024).

Beberapa studi menunjukkan bahwa komorbid kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung, dan penyakit arteri perifer berperan penting dalam memperburuk keparahan ulkus dan meningkatkan risiko amputasi mayor maupun mortalitas pada pasien dengan DFU, khususnya tipe iskemik (Gallagher et al., 2024). Namun demikian, ada pula temuan bahwa pengaruh masing-masing komorbid (misalnya hipertensi, profil lipid, penyakit jantung) terhadap luaran ulkus dapat berbeda-beda dan sangat dipengaruhi oleh derajat dan kontrol faktor risiko tersebut, serta oleh beban komorbiditas total, sehingga tidak semua studi menemukan hubungan kuat antara tiap komorbid tunggal dan keparahan ulkus (Xin, 2025).

Terdapat beberapa perbedaan hasil dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa tidak semua faktor risiko maupun intervensi memiliki hubungan yang signifikan secara statistik terhadap luaran, yang dapat dipengaruhi oleh variasi desain penelitian (misalnya studi sekunder, cross-sectional, atau uji non-randomized), ukuran sampel yang relatif kecil, perbedaan definisi dan metode pengukuran variabel, serta heterogenitas karakteristik populasi yang diteliti seperti tingkat keparahan ulkus, komorbiditas, dan setting layanan (Oe et al., 2024). Perbedaan ini juga dapat diperkuat oleh keterbatasan metodologis lain yang sering dilaporkan, seperti risiko bias tinggi, follow-up hilang $>20\%$, tidak memadainya ukuran sampel untuk analisis multivariat, serta kurangnya standarisasi luaran (healing, amputasi, kualitas hidup) (Schmidt et al., 2022).



KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang signifikan antara faktor risiko seperti lama menderita diabetes melitus, jenis terapi, kadar HbA1c, dan keberadaan komorbid dengan derajat keparahan ulkus diabetikum pada pasien diabetes melitus tipe 2. Pasien dengan durasi penyakit yang lebih lama, kontrol glikemik yang buruk, penggunaan terapi kombinasi, serta adanya komorbid cenderung mengalami ulkus dengan derajat yang lebih berat. Hal ini menegaskan bahwa pengelolaan faktor risiko secara komprehensif sangat penting dalam mencegah perburukan ulkus diabetikum.

SARAN

Bagi peneliti selanjutnya, disarankan untuk menambahkan variabel lain seperti tingkat kepatuhan pengobatan, status nutrisi, perawatan kaki, serta faktor gaya hidup agar diperoleh gambaran yang lebih komprehensif mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi keparahan ulkus diabetikum. Selain itu, penggunaan desain penelitian prospektif dengan jumlah sampel yang lebih besar dan cakupan lokasi yang lebih luas juga diharapkan dapat meningkatkan validitas dan generalisasi hasil penelitian.

REFERENSI

1. Adeleye, O. O., Williams, A. O., Dada, A. O., Ugwu, E. T., Ogbera, A. O., & Sodipo, O. O. (2022). Sequelae of Hospitalization for Diabetic Foot Ulcers at LASUTH Ikeja Lagos: A Prospective Observational Study. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*, 3. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2022.889264>
2. Aditya, C., Bukke, S. P. N., Anitha, K., Meeraraje, P., Goruntla, N., Yadesa, T. M., & Onohuean, H. (2025). A Comprehensive Review on Diabetic Foot Ulcer Addressing Vascular Insufficiency, Impaired Immune Response, and Delayed Wound Healing Mechanisms. *Frontiers in Pharmacology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1622055>
3. An, J., Nichols, G. A., Qian, L., Munis, M. A., Harrison, T. N., Li, Z., Wei, R., Weiss, T., Rajpathak, S., & Reynolds, K. (2021). Prevalence and Incidence of Microvascular and Macrovascular Complications Over 15 Years among Patients with Incident Type 2 Diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 9(1), e001847. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001847>
4. Armstrong, D. G., Tan, T.-W., Boulton, A. J. M., & Bus, S. A. (2023). Diabetic Foot Ulcers. *JAMA*, 330(1), 62. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.10578>
5. Atinafu, B. T., Tarekegn, F. N., Mulu, G. B., Kebede, W. M., Abinew, Y., & Mossie, Y. (2022). The Magnitude and Associated Factors of Diabetic Foot Ulcer Among Patients with Chronic Diabetic Mellitus in Northeast Ethiopia, 2021. *Chronic Wound Care Management and Research, Volume 9*, 13–21. <https://doi.org/10.2147/CWCMR.S364288>
6. Azhar, A., Basheer, M., Abdelgawad, M. S., Roshdi, H., & Kamel, M. F. (2023). Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Diabetic Foot Ulcer Patients



- and its Impact in Limb Salvage. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 22(3), 518–523. <https://doi.org/10.1177/15347346211027063>
7. Bedriñana-Marañón, B., Rubio-Rodríguez, M., Yovera-Aldana, M., Garcia-Villasante, E., & Pinedo-Torres, I. (2024). Association Between the Diabetes mellitus Duration and the Severity of Diabetic Foot Disease in Hospitalized Patients in Latin America. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 23(3), 436–444. <https://doi.org/10.1177/15347346211063266>
 8. Çakmak, V. S., & Özdemir, S. Ç. (2024). Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Qualitative Study of Patient Knowledge, Experience, and Encountered Obstacles. *Journal of Tissue Viability*, 33(4), 571–578. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2024.07.010>
 9. Dawi, J., Tumanyan, K., Tomas, K., Misakyan, Y., Gargaloyan, A., Gonzalez, E., Hammi, M., Tomas, S., & Venketaraman, V. (2025). Diabetic Foot Ulcers: Pathophysiology, Immune Dysregulation, and Emerging Therapeutic Strategies. *Biomedicine*, 13(5), 1076. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13051076>
 10. Edmonds, M., Manu, C., & Vas, P. (2021). The Current Burden of Diabetic Foot Disease. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 17, 88–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.01.017>
 11. Fitridge, R., Chuter, V., Mills, J., Hinchliffe, R., Azuma, N., Behrendt, C., Boyko, E. J., Conte, M. S., Humphries, M., Kirksey, L., McGinagle, K. C., Nikol, S., Nordanstig, J., Rowe, V., Russell, D., van den Berg, J. C., Venermo, M., & Schaper, N. (2024). The Intersocietal IWGDF, ESVS, SVS Guidelines on Peripheral Artery Disease in People with Diabetes and a Foot Ulcer. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 40(3). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3686>
 12. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
 13. Gallagher, K. A., Mills, J. L., Armstrong, D. G., Conte, M. S., Kirsner, R. S., Minc, S. D., Plutzky, J., Southerland, K. W., & Tomic-Canic, M. (2024). Current Status and Principles for the Treatment and Prevention of Diabetic Foot Ulcers in the Cardiovascular Patient Population: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 149(4). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001192>
 14. Kim, J. Y., & Kim, N. H. (2024). Initial Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism*, 39(1), 23–32. <https://doi.org/10.3803/EnM.2023.1816>
 15. Lane, K. L., Abusamaan, M. S., Voss, B. F., Thurber, E. G., Al-Hajri, N., Gopakumar, S., Le, J. T., Gill, S., Blanck, J., Prichett, L., Hicks, C. W., Sherman, R. L., Abularrage, C. J., & Mathioudakis, N. N. (2020). Glycemic Control and Diabetic Foot Ulcer Outcomes: A Systematic Review and



- Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 34(10), 107638. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107638>
16. McDermott, K., Fang, M., Boulton, A. J. M., Selvin, E., & Hicks, C. W. (2023). Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*, 46(1), 209–221. <https://doi.org/10.2337/dci22-0043>
17. Meloni, M., Izzo, V., Giurato, L., Lázaro-Martínez, J. L., & Uccioli, L. (2020). Prevalence, Clinical Aspects and Outcomes in a Large Cohort of Persons with Diabetic Foot Disease: Comparison between Neuropathic and Ischemic Ulcers. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1780. <https://doi.org/10.3390/jcm9061780>
18. Monami, M., Candido, R., Pintaudi, B., Targher, G., & Mannucci, E. (2021). Improvement of Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(9), 2539–2546. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.05.010>
19. Mostafavi, F., Amini, M. R., Mehrabi, Y., Nasli Esfahani, E., & Nazari, S. S. H. (2025). Machine Learning Insights Into Amputation Risk: Evaluating Wound Classification Systems in Diabetic Foot Ulcers. *International Wound Journal*, 22(6). <https://doi.org/10.1111/iwj.70515>
20. Oe, M., Saad, S. S., Jais, S., & Sugama, J. (2024). Impact of Foot Ulcer-Related Factors on Quality of Life in Patients with Diabetes: Prospective Observational Study. *International Wound Journal*, 21(5). <https://doi.org/10.1111/iwj.14895>
21. Schmidt, B. M., Holmes, C. M., Najarian, K., Gallagher, K., Haus, J. M., Shadiow, J., Ye, W., Ang, L., Burant, A., Baker, N., Katona, A., Martin, C. L., & Pop-Busui, R. (2022). On Diabetic Foot Ulcer Knowledge Gaps, Innovation, Evaluation, Prediction Markers, and Clinical Needs. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 36(11), 108317. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108317>
22. Swoboda, L., & Held, J. (2022). Impaired Wound Healing in Diabetes. *Journal of Wound Care*, 31(10), 882–885. <https://doi.org/10.12968/jowc.2022.31.10.882>
23. Tang, W., Zhao, Y., Cheng, Z., Xu, J., Zhang, Y., & Liu, X. (2024). Risk Factors for Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vascular*, 32(3), 661–669. <https://doi.org/10.1177/17085381231154805>
24. Thomason, G., Gooday, C., Nunney, I., & Dhatariya, K. (2024). The Association of HbA1c Variability with 12 Week and 12 Month Outcomes on Diabetes Related Foot Ulcer Healing. *Diabetes Therapy*, 15(10), 2223–2232. <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01640-4>
25. Tuha, A., Getie Faris, A., Andualem, A., & Ahmed Mohammed, S. (2021). Knowledge and Practice on Diabetic Foot Self-Care and Associated Factors Among Diabetic Patients at Dessie Referral Hospital, Northeast Ethiopia: Mixed Method. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and*



- Therapy, Volume 14*, 1203–1214.
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S300275>
26. Upadhyay, N., Saoji, A., Saoji, P., Rahuman, A. S. A. A., Sivakumar, S., Kumar, S., Javarashetty, N. J. T., Kothari, U. J., & Arumugam, P. (2025). Socio-Demographic Risk Factors Associated with Diabetic Foot Ulcer in India: A Case Control Study. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, *17*(Suppl 1), S855–S857. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_245_25
27. Wang, X., Yuan, C.-X., Xu, B., & Yu, Z. (2022). Diabetic Foot Ulcers: Classification, Risk Factors and Management. *World Journal of Diabetes*, *13*(12), 1049–1065. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i12.1049>
28. Xin, J. (2025). Hypertension and the Risk of Diabetic Foot Ulcers: A Mendelian Randomization Analysis. *International Journal of Biology and Life Sciences*, *10*(3), 104–109. <https://doi.org/10.54097/8kbvja86>
29. Yan, T., Dou, Z., Claire, M., Ellen, K., & Caroline, M. (2025). Risk Factors for First-Ever Diabetes-Related Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Wound Journal*, *22*(8). <https://doi.org/10.1111/iwj.70728>