

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan antara Hipertensi dan Kadar HbA1c dengan Kejadian Amputasi Ekstremitas Bawah pada Pasien Ulkus Diabetikum

Rafif Ryandra Izdhihar¹, Safari Wahyu Jatmiko^{1,2}

¹ Departemen Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

² Pusat Studi Kedokteran Keluarga, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

Email korespondensi: safari.wahyu@ums.ac.id

Abstrak: Ulkus diabetikum merupakan komplikasi kronis dari diabetes mellitus (DM). Hipertensi dan kadar HbA1c menjadi faktor dari progresivitas penyakit ini dengan risiko amputasi yang tinggi. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis hubungan antara hipertensi dan kadar HbA1c dengan kejadian amputasi ekstremitas bawah pada pasien ulkus diabetikum dengan desain penelitian observasional analitik dan pendekatan *case-control*. Jumlah subjek penelitian ini sebanyak 116 subjek yang diambil menggunakan teknik *consecutive sampling*. Data sekunder berupa rekam medis pasien ulkus diabetikum dari RSUD Kota Madiun periode Januari 2022 hingga Juli 2023 digunakan. Hasilnya, pasien ulkus diabetikum dalam penelitian ini mayoritas berusia lanjut (96, 82.8%), perempuan (72, 62.1%), tidak menderita hipertensi (65, 56%), dan kadar HbA1c tidak terkontrol (79, 68.1%). Uji *Chi-square* menunjukkan adanya hubungan antara hipertensi terhadap amputasi ekstremitas bawah dengan nilai $p=0.04$ (OR=2.181) dan kadar HbA1c terhadap amputasi ekstremitas bawah dengan nilai $p=0.01$ (OR=2.904). Analisis regresi logistik menunjukkan nilai $p=0.098$ (OR=1.919) pada hipertensi dan nilai $p=0.018$ (OR=2.769) pada kadar HbA1c. Kesimpulannya, ada hubungan yang signifikan antara hipertensi dan kadar HbA1c dengan kejadian amputasi ekstremitas bawah pada pasien ulkus diabetikum.

Kata Kunci: Amputasi Ekstremitas Bawah, HbA1c, Hipertensi, Ulkus Diabetikum

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) masih menjadi masalah kesehatan global. Jumlah penderita DM di dunia tahun 2021 mencapai 537 juta orang. Prevalensi DM di Asia Tenggara sebesar 8.7% dan Indonesia merupakan negara kelima dengan jumlah penderita DM terbanyak di dunia.¹ Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 melaporkan sebanyak 2% dari penduduk Indonesia menderita DM. Provinsi Jawa Timur berada di peringkat kelima prevalensi DM tertinggi nasional, yaitu sebesar 2.6%, mayoritas di Kota Madiun (4.22%).^{2,3} Profil Kesehatan Kota Madiun tahun 2022 melaporkan kasus DM memiliki prevalensi sebesar 5.63%.⁴ Mortalitas DM sebesar 6% di Indonesia yang umumnya terjadi pada penderita dengan komplikasi.^{5,6}

Ulkus diabetikum merupakan komplikasi kronis dari DM dengan risiko mencapai 15-25%. Prevalensi global ulkus diabetikum sebesar 6.3% dengan insidensi mencapai 3% setiap tahun.⁷ Belum ada data epidemiologi nasional mengenai ulkus diabetikum secara menyeluruh. Sebuah studi melaporkan bahwa penderita berusia lanjut dengan lama menderita DM lebih dari sepuluh tahun menjadi faktor risiko terjadinya amputasi pada ulkus diabetikum. Tindakan amputasi ekstremitas bawah akibat ulkus diabetikum mencapai 84% dengan tingkat mortalitasnya sebesar 40% pasca-amputasi.^{6,8}

Hipertensi menjadi faktor risiko dari ulkus diabetikum dengan menyebabkan hipoksia

jaringan perifer yang meningkatkan risiko tiga belas kali lipat lebih besar.⁹ Sebuah studi melaporkan bahwa hipertensi meningkatkan risiko penderita ulkus diabetikum untuk amputasi karena terbentuknya gangrene.¹⁰ Beberapa penelitian justru melaporkan bahwa tidak ada hubungan antara hipertensi dengan ulkus diabetikum dan risiko amputasinya karena perbedaan metode serta karakteristik populasinya.^{11,12}

Penyakit ulkus diabetikum berkaitan erat dengan peningkatan kadar hemoglobin glikosilat atau A1c (HbA1c) yang merepresentasikan glukosa darah tidak terkontrol selama dua sampai tiga bulan terakhir.¹³ Kadar HbA1c tinggi disertai ulkus diabetikum derajat berat memperbesar risiko amputasi.^{14,15} Sebuah studi melaporkan hasil terkait rendahnya kadar HbA1c yang mampu meningkatkan kejadian amputasi mayor pada penderita ulkus diabetikum akibat disregulasi imun, sehingga mengganggu penyembuhan luka.¹⁶ Artikel ini melaporkan hasil penelitian mengenai hubungan antara hipertensi dan kadar HbA1c dengan kejadian amputasi ekstremitas bawah pada pasien ulkus diabetikum.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain studi observasional analitik dengan pendekatan *case-control* yang dilaksanakan di RSUD Kota Madiun pada bulan Oktober-Desember 2023. Sampel penelitian ini

merupakan pasien ulkus diabetikum yang terbagi atas kelompok kasus (amputasi) dan kelompok kontrol (non-amputasi). Pengambilan data rekam medis pasien dilakukan menggunakan teknik *consecutive sampling* sejumlah 116 data subjek, terbagi atas 58 subjek kasus dan 58 subjek kontrol. Data hipertensi didapatkan dari rekam medik hasil pengukuran tekanan darah yang dikategorikan sebagai hipertensi jika tekanan darah sistolik >140 mmHg dan diastolik > 90 mmHg dan tidak hipertensi jika tekanan sistolik <140 mmHg dan diastolik < 90 mmHg, sedangkan data kadar HbA1c didapatkan dari laporan hasil pemeriksaan laboratorium yang dikategorikan sebagai tidak terkontrol (>7%) dan terkontrol (\leq 7%). Variabel terikat penelitian ini adalah amputasi ekstremitas bawah yang dikategorikan dengan amputasi dan non-amputasi.

Seluruh data dianalisis menggunakan perangkat lunak komputer melalui tiga tahap, yaitu univariat, bivariat dengan uji *Chi-square*, dan multivariat dengan uji regresi logistik. Izin kelayakan etik untuk penelitian ini telah didapatkan dari tim Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta dengan nomor *ethical clearance* (EC) 5094/C.1/KEPK-FKUMS/XI/2023.

HASIL

Data subjek penelitian berhasil dikumpulkan sejumlah besar sampel minimal pada periode kunjungan pasien Januari 2022-Juli 2023. Tabel 1 menunjukkan distribusi karakteristik data pasien.

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Data Subjek

Variabel	Amputasi	Non-amputasi	Nilai p
Usia			
Lansia	45 (77.6%)	51 (87.9%)	0.140
Tidak Lansia	13 (22.4%)	7 (12.1%)	
Jenin Kelamin			
Laki-Laki	24 (41.4%)	20 (34.5%)	0.444
Perempuan	34 (58.6%)	38 (65.5%)	
Tingkat Pendidikan			
SD	13 (22.4%)	9 (15.5%)	0.650
SMP	14 (24.1%)	18 (31.0%)	
SMA	26 (44.8%)	24 (41.4%)	
Pend. Tinggi	5 (8.6%)	7 (12.2%)	
Hipertensi			
Hipertensi	31 (53.4%)	20 (34.5%)	0.040
Tidak Hipertensi	27 (46.6%)	38 (65.5%)	
Gula Darah Sewaktu			
Hiperglikemia	28 (48.3%)	30 (34.5%)	0.710
Tidak	30 (51.7%)	28 (48.3%)	
Kadar HbA1c			
Tidak Terkontrol	46 (79.3%)	33 (56.9%)	0.010
Terkontrol	12 (20.7%)	25 (43.1%)	
Kolesterol Total			
Tinggi	31 (53.4%)	21 (36.2%)	0.062
Normal	27 (46.6%)	37 (63.8%)	
Trigliserida			
Tinggi	28 (48.3%)	32 (55.2%)	0.457
Normal	30 (51.7%)	26 (44.8%)	
Kadar HDL			
Rendah	34 (58.6%)	33 (56.9%)	0.851
Normal	24 (41.4%)	25 (43.1%)	
Kadar LDL			0.002

Tinggi	31 (53.4%)	15 (25.9%)	
Normal	27 (46.6%)	43 (74.1%)	
Debridemen			
Ya	50 (86.2%)	49 (84.5%)	0.793
Tidak	8 (13.8%)	9 (15.5%)	
Total	58 (100%)	58 (100%)	

Hasil uji *Chi-square* variabel hipertensi memperlihatkan kelompok pasien amputasi lebih banyak mengalami hipertensi, yaitu 31 pasien (53.4%), dibandingkan dengan non-amputasi. Nilai p sebesar 0.04 dan *odds ratio* (OR) sebesar 2.181, artinya hipertensi memiliki hubungan yang signifikan dan mampu meningkatkan risiko 2.181 kali lebih tinggi terhadap amputasi ekstremitas bawah.

Tabel 2. Hubungan antara Hipertensi dengan Amputasi Ekstremitas Bawah

Hipertensi	Amputasi		Nilai p	OR
	Ya	Tidak		
Hipertensi	31 (53.4%)	20 (34.5%)	0.040	2.181
Tidak Hipertensi	27 (46.6%)	38 (65,5%)		
Total	58 (100%)	58 (100%)		

Analisis bivariat pada kadar HbA1c menunjukkan mayoritas kelompok pasien amputasi memiliki kadar HbA1c tidak terkontrol, yaitu 46 pasien (79.3%), dibandingkan dengan non-amputasi. Nilai p sebesar 0.01 dan OR sebesar 2.904, artinya kadar HbA1c tidak terkontrol memiliki hubungan yang signifikan dan mampu meningkatkan risiko 2.904 kali lebih tinggi terhadap kejadian amputasi ekstremitas bawah.

Tabel 3. Hubungan antara Kadar HbA1c dengan Amputasi Ekstremitas Bawah

Kadar HbA1c	Amputasi		Nilai p	OR
	Ya	Tidak		
Tidak Terkontrol	46 (79.3%)	33 (56.9%)	0.010	2.904
Terkontrol	12 (20.7%)	25 (43.1%)		
Total	58 (100%)	58 (100%)		

Pengujian secara multivariat menggunakan regresi logistik menunjukkan bahwa hipertensi ($p=0.098$, $OR=1.919$) tidak berpengaruh secara independen terhadap kejadian amputasi ekstremitas bawah. Namun, kadar HbA1c ($p=0.018$, $OR=2.769$) berpengaruh secara independen terhadap kejadian amputasi ekstremitas bawah.

Tabel 4. Hubungan antara Hipertensi dan Kadar HbA1c dengan Amputasi Ekstremitas Bawah

Variabel	Nilai p	OR	IK 95%
Hipertensi	0.098	1.919	0.887-4.152
Kadar HbA1c	0.018	2.769	1.191-6.436

DISKUSI

Hiperglikemia meningkatkan osmolaritas plasma relatif terhadap cairan intraselular, sehingga terjadi peningkatan tekanan osmotik cairan dari dalam sel menuju ke sirkulasi darah. Volume cairan di dalam vaskular menjadi bertambah dan mengakibatkan peningkatan tekanan sistemik. Kondisi ini menstimulasi sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Namun, jaringan yang resisten menyebabkan kadar insulin di dalam darah meningkat.

Hiperinsulinemia mengaktifkan jalur simpatis dan sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) melalui pelepasan renin, sehingga curah jantung dan resistensi vaskular meningkat yang berdampak menjadi hipertensi.¹⁷

Sebuah studi melaporkan bahwa hipertensi berhubungan dengan neuropati diabetik. Hipertensi memperburuk defisit konduksi dan persepsi getar pada serabut saraf tepi yang berkaitan dengan patogenesis awal dari ulkus diabetikum.¹⁸ Studi eksperimental pada rodensia terinduksi DM dengan hipertensi menunjukkan penipisan dan penurunan kadar protein pada mielin serabut saraf yang berperan sebagai faktor risiko dari neuropati diabetik dan ulkus diabetikum.¹⁹

Hipertensi juga berpengaruh terhadap kejadian komplikasi mikrovaskular DM. Angiopati ditandai dengan gangguan oksigenasi jaringan dan peningkatan stres oksidatif yang menyebabkan penurunan densitas mikrovaskular, terutama pada otot rangka. Fungsi ekstremitas bawah menjadi menurun seiring dengan memberatnya angiopati yang mampu berkembang menjadi *peripheral arterial disease* (PAD). Sebuah studi *cohort* menunjukkan kejadian angiopati mikrovaskular dan PAD secara bersamaan meningkatkan risiko 22 kali lebih tinggi terhadap amputasi ekstremitas bawah. Angiopati mikrovaskular juga mengganggu proses penyembuhan luka, sehingga membentuk suatu inflamasi dan iskemia

jaringan yang juga meningkatkan risiko amputasi ekstremitas bawah.²⁰

Temuan ini sejalan dengan studi *case-control* di RSUD Dr. Kariadi Semarang, Indonesia, pada pasien ulkus diabetikum yang menunjukkan bahwa hipertensi sebagai faktor risiko independen terhadap kejadian amputasi ekstremitas bawah.²¹ Hipertensi juga dilaporkan meningkatkan risiko amputasi pada ulkus diabetikum dengan mengganggu endotel vaskular, pembentukan aterosklerosis, dan merusak organ pada sebuah studi *cohort* di Turki.²² Hasil yang berbeda ditunjukkan oleh sebuah studi retrospektif di Taipei karena melaporkan hipertensi bukan merupakan faktor risiko utama amputasi ekstremitas bawah karena penderita ulkus diabetikum dengan hipertensi lebih banyak ditemukan pada kelompok non-amputasi.²³

Kadar HbA1c tidak terkontrol menandakan hiperglikemia kronis dan mampu meningkatkan risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular dengan menyebabkan stres oksidatif yang memperburuk kondisi ulkus diabetikum.^{24,25} Penderita ulkus diabetikum memiliki kadar *reactive oxygen species* (ROS) yang tinggi akibat peningkatan produksinya melalui glikasi protein non-enzimatik, oksidasi glukosa, peroksidasi lipid, dan resistensi insulin. Hiperglikemia juga menyebabkan reaksi redoks pada sel menjadi tidak seimbang, sehingga radikal bebas dilepaskan. Stres oksidatif terjadi ketika

ROS tidak mampu dinetralkan akibat proteksi sel yang terganggu. Radikal bebas berperan dalam aktivasi jalur sinyal yang mengubah ekspresi gen, seperti *mitogenactivated protein kinase* (MAPK) dan *extracellular-signal-regulated kinase* (ERK), serta *superoxide dismutase* (SOD) yang menyebabkan inflamasi dan kematian jaringan. Manifestasi stres oksidatif meliputi pembentukan *advanced glycation end-products* (AGEs), oksidasi LDL, reaksi inflamasi, dan resistensi insulin yang mampu menghambat proses penyembuhan luka.²⁶ Sirkulasi darah ke perifer yang terganggu juga mampu menyebabkan kerusakan pada saraf perifer, selain pengaruh dari sitokin proinflamasi yang dilepaskan akibat hiperglikemia.²⁷

Kadar HbA1c tidak terkontrol juga berkontribusi terhadap disfungsi endotel melalui mekanisme resistensi insulin. Reseptor insulin pada jaringan dapat mengalami penurunan sensitivitas akibat gangguan aktivasi jalur *phosphoinositide-3 kinase* (PI3-K) yang berperan dalam fosforilasi *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS), transformasi *L-arginine* menjadi *L-citrulline*, dan produksi nitrit oksida (NO) sebagai vasodilator. Gangguan aktivasi jalur PI3-K menurunkan produksi NO, sehingga sitokin proinflamasi dan trombotik dilepaskan. Akibatnya, sirkulasi vaskular menjadi terganggu dan berdampak pada perburukan ulkus diabetikum.²⁸

Sebuah studi longitudinal melaporkan bahwa kadar HbA1c mampu menjadi prediktor yang baik terhadap kejadian amputasi pada ulkus diabetikum melalui mekanisme neuropati, disfungsi otonom, PAD, dan infeksi akibat hiperglikemia kronis.²⁹ Neuropati perifer menjadi penyebab yang dominan pada studi tersebut, mengakibatkan penderita kehilangan berbagai sensasi, penurunan produksi keringat, dan deformitas kaki. Keadaan lebih lanjut meningkatkan risiko infeksi dan pembentukan gangren pada ulkus, sehingga penderita berpotensi menjalani amputasi. Gangguan sirkulasi darah ke perifer karena PAD menyebabkan penurunan perfusi jaringan yang berdampak pada iskemia hingga nekrosis. Hipoperfusi yang berlangsung kronis juga menghambat proses penyembuhan ulkus karena kurangnya suplai oksigen, nutrisi, dan komponen pendukung lainnya. Akibatnya, progresivitas ulkus diabetikum menjadi lebih cepat dan kerusakan jaringan semakin berat dan luas.³⁰

Temuan ini didukung oleh sebuah studi *case-control* pada pasien ulkus diabetikum di RSUP Sanglah Denpasar, Indonesia, yang melaporkan bahwa kadar HbA1c memiliki hubungan signifikan dengan progresivitas penyakit yang berisiko 38.03 kali lebih tinggi terhadap kejadian amputasi. Teknik *matching* yang dilakukan pada penelitian tersebut memberikan homogenitas karakteristik kedua kelompok, sehingga

mampu memengaruhi hasil analisis.³⁰ Sebuah studi *cohort* yang dilakukan di Jepang juga melaporkan bahwa kadar HbA1c tidak terkontrol dan usia ≥ 60 tahun meningkatkan risiko amputasi ekstremitas bawah melalui mekanisme aterosklerosis.³¹ Hasil yang kontradiktif dilaporkan oleh studi retrospektif di China, yaitu kadar HbA1c tidak memiliki pengaruh secara langsung terhadap kejadian amputasi ekstremitas bawah, sehingga tidak dapat digunakan sebagai prediktor risiko tindakan operatif tersebut. Jumlah subjek dengan amputasi pada penelitian tersebut lebih sedikit daripada non-amputasi, sehingga tidak mampu memberikan perbandingan yang seimbang pada kadar HbA1c setiap subjeknya.³²

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara hipertensi dan kadar HbA1c dengan kejadian amputasi ekstremitas bawah pada pasien ulkus diabetikum.

Saran untuk penelitian berikutnya adalah melakukan *matching* agar diperoleh kelompok subjek yang homogen, subjek penelitian diambil secara multisentral untuk mendapatkan karakteristik yang beragam, serta pemilihan dan pencatatan data rekam medis sebaiknya memperhatikan kelengkapan karakteristik secara lebih luas. Pengambilan data variabel bebas juga disesuaikan dengan kelompok subjek, yaitu

kelompok amputasi diambil data tekanan darah dan kadar HbA1c sebelum tindakan amputasi ekstremitas bawah. Harapan peneliti bagi rumah sakit atau fasilitas pelayanan kesehatan adalah menerapkan rekam medis elektronik dan menyusun panduan pencatatan rekam medis agar data setiap pasien tercatat lengkap.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT. atas segala karunia-Nya dan terima kasih kepada kedua orang tua, keluarga, teman-teman, dan pihak lainnya yang senantiasa memberikan dukungan dan motivasi kepada peneliti. Terima kasih juga kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian ini, terutama para dosen pembimbing dan RSUD Kota Madiun.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th edition. 2021. Available from: www.diabetesatlas.org
2. Kementerian Kesehatan RI. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Jakarta: Kemenkes; 2019.
3. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Provinsi Jawa Timur Riskesdas 2018. Jakarta: Kemenkes; 2019.
4. Dinas Kesehatan Kota Madiun. Profil Kesehatan Kota Madiun Tahun 2023. Madiun: Dinkes Kota Madiun; 2023.

5. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva: WHO Press; 2016.
6. Hariftyani AS, Novida H, Edward M. Profile of Diabetic Foot Ulcer Patients at Tertiary Care Hospital in Surabaya, Indonesia. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 2021;9(3):293–302. Available from: <https://doi.org/10.20473/jbe.v9i32021.293-302>
7. Ibrahim AM. Diabetic Foot Ulcer: Synopsis of the Epidemiology and Pathophysiology. *International Journal of Diabetes and Endocrinology*. 2018;3(2):23–8. Available from: <https://doi.org/10.11648/j.ijde.20180302.11>
8. Muhdar R, Siwu J, Katuuk ME. Hubungan Lama Menderita dan Perawatan Kaki Diabetes dengan Resiko Ulkus Kaki Diabetik di Klinik Husada Sario Manado. *ejournal Keperawatan*. 2018;6(2).
9. Rina, Setyawan H, Nugroho H, Hadisaputro S, Pemayun TGD. Faktor-Faktor Risiko Kejadian Kaki Diabetik pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 (Studi Kasus Kontrol di RSUP dr. M. Djamil Padang). *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas*. 2016;1(2):48–60.
10. Elghoneimy YA, Alkabah AA, Alalsayedalih HM, Almanyar AJ, Alibrahim HA, Albokamsin MH, *et al*. Risk Factors and Surgical Outcomes of Diabetic Foot in Diabetic Patients at King Fahad University Hospital. *Cureus*. 2022;14(12):e32457. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.32457>
11. Atosona A, Larbie C. Prevalence and Determinants of Diabetic Foot Ulcers and Lower Extremity Amputations in Three Selected Tertiary Hospitals in Ghana. *Journal of Diabetes Research*. 2019:2019. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/7132861>
12. Lin C, Liu J, Sun H. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0239236. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239236>
13. Indranila K. Glycated Hemoglobin A1c as a Biomarker Predictor for Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease and Inflammation. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2017;23(2):191–96.
14. Oktalia AW, Retnaningrum YR, Khotimah S. Hubungan antara Penyakit Arteri Perifer dan Kadar HbA1c dengan Tindakan Amputasi Ekstremitas pada Pasien Ulkus Kaki Diabetik di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 2021;3(5):715–21. Available from: <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i5.641>

15. Din N, Khan M, Khan BD, Ghaffar T, Ikram MT, Aamir MS, *et al.* Association of Severity of Diabetic Foot Ulcer with Glycated Hemoglobin A1C Levels. *Pakistan Journal of Health Sciences*. 2023;4(1):161–65. Available from: <https://doi.org/10.54393/pjhs.v4i01.497>
16. Moon KC, Kim SB, Han SK, Jeong SH, Dhong ES. Risk Factors for Major Amputation in Hospitalized Diabetic Patients with Forefoot Ulcers. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;158. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107905>
17. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertension Research*. 2018. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0034-4>
18. Ponirakis G, Petropoulos IN, Alam U, Ferdousi M, Asghar O, Marshall A, *et al.* Hypertension Contributes to Neuropathy in Patients With Type 1 Diabetes. *American Journal of Hypertension*. 2019;32(8):796–803. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz058>
19. Bondar A, Popa A, Papanas N, Popoviciu M, Vesa C, Sabau M, *et al.* Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;22(1). Available from: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10122>
20. Behroozian A, Beckman JA. Microvascular Disease Increases Amputation in Patients With Peripheral Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(3):534–540. Available from: <https://doi.org/10.1161/atvbaha.119.312859>
21. Pemayun TGD, Naibaho RM, Novitasari D, Amin N, Minuljo TT. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospitalbased case-control study. *Diabetic Foot & Ankle*. 2015;6. Available from: <https://doi.org/10.3402/dfa.v6.29629>
22. Yuzuguldu B, Zengin B, Simsir IY, Cetinkalp S. An Overview of Risk Factors for Diabetic Foot Amputation: An Observational, Single-centre, Retrospective Cohort Study. *touchREVIEWS in Endocrinology*. 2023;19(1):85–93. Available from: <https://doi.org/10.17925/ee.2023.19.1.85>
23. Perng CK, Chou HY, Chiu YJ. Identifying major predictors of lower-extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2021;84(3):285–289. Available from: <https://doi.org/10.1097/jcma.0000000000000473>

24. Wang M, Hng TM. HbA1c: More than just a number. *Australian Journal of General Practice*. 2021;50(9):628–32. Available from: <https://doi.org/10.31128/ajgp-03-21-5866>
25. Lai YR, Chiu WC, Huang CC, Tsai NW, Wang HC, Lin WC, *et al*. HbA1C Variability Is Strongly Associated With the Severity of Peripheral Neuropathy in Patients With Type 2 Diabetes. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13(90). Available from: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.0090>
26. Chandra K, Singh P, Dwivedi S, Jain S. Diabetes Mellitus and Oxidative Stress: A Co-relative and Therapeutic Approach. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2019;13(5):BE07-BE12. Available from: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2019/40628.12878>
27. Akter N. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Physiopathology, Diagnosis and Treatment. *Delta Medical College Journal*. 2019;7(1):35–48. Available from: <https://doi.org/10.3329/dmcj.v7i1.40619>
28. Takeda Y, Matoba K, Sekiguchi K, Nagai Y, Yokota T, Utsunomiya K, *et al*. Endothelial Dysfunction in Diabetes. *Biomedicines*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicine8070182>.
29. Sadriwala QS, Gedam BS, Akhtar MA. Risk factors of amputation in diabetic foot infections. *International Surgery Journal*. 2018;5(4):1399. Available from: <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20181118>
30. Kusuma IPH, Yasa KP, Widiana IGR. Kadar HbA1c yang tinggi dan ulkus yang lama sebagai faktor-faktor risiko terjadinya amputasi pada pasien kaki diabetes di rumah sakit umum pusat sanglah. *Medicina*. 2018;49(1):38–41. Available from: <https://doi.org/10.15562/medicina.v49i1.260>
31. Kaneko M, Fujihara K, Harada MY, Osawa T, Yamamoto M, Kitazawa M, *et al*. Rates and risk factors for amputation in people with diabetes in Japan: a historical cohort study using a nationwide claims database. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2021;14(29). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13047-021-00474-8>
32. Peng X, Gou D, Zhang L, Wu H, Chen Y, Shao X, *et al*. Status and influencing factors of lower limb amputation in patients with diabetic foot ulcer. *International Wound Journal*. 2023;20(6):2075–2081. Available from: <https://doi.org/10.1111/iwj.14076>