



Hubungan terapi insulin sistemik dan kontrol glikemik terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik: A systematic review

Siti Arafiah Aqmarina*, Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim, Berry Erida Hasbi

Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Korespondensi penulis: Siti Arafiah Aqmarina. *Email: Sitiarafiah5@gmail.com

Abstract

Background: Diabetic ulcers are a chronic complication of diabetes mellitus that contribute significantly to morbidity, amputation risk, and healthcare system burden. Optimal glycemic control plays a crucial role in wound healing. Systemic insulin therapy is a key strategy for glycemic control, with various regimens used in clinical practice.

Purpose: To determine the relationship between systemic insulin therapy and glycemic control on the healing of diabetic foot ulcers.

Method: This systematic review was compiled based on the PRISMA 2020 guidelines. A literature search was conducted on PubMed, ScienceDirect, OpenAlex, the Cochrane Library, and Google Scholar. Inclusion criteria included studies in diabetic patients with ulcers that used systemic insulin as an intervention and reported outcomes related to wound healing. Article selection, data extraction, and risk of bias assessment were conducted systematically according to the study protocol.

Results: Most studies have shown a link between better glycemic control, including in patients receiving systemic insulin therapy, and improved wound healing. Several studies have reported increased wound healing rates, improved granulation tissue formation, and reduced wound complications in patients receiving insulin therapy.

Conclusion: Available evidence suggests an association between systemic insulin therapy, improved glycemic control, and improved healing outcomes in diabetic foot ulcers. However, interpretation of the results is inconsistent. Some studies evaluate insulin therapy directly, while others evaluate glycemic control as a factor associated with wound healing.

Keywords: Diabetes Mellitus; Diabetic Foot Ulcer; Systemic Insulin Therapy; Systematic Review; Wound Healing.

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang prevalensinya terus meningkat di seluruh dunia dan menjadi salah satu penyebab utama morbiditas serta mortalitas akibat komplikasi jangka panjang. Salah satu komplikasi kronis yang paling sering terjadi adalah ulkus tungkai diabetikum (*diabetic foot ulcer*), yang berkontribusi besar terhadap angka rawat inap dan amputasi non-traumatik pada pasien diabetes. Ulkus ini tidak hanya menurunkan kualitas hidup pasien secara signifikan, tetapi juga meningkatkan beban ekonomi baik bagi individu maupun sistem pelayanan kesehatan. Secara global, diperkirakan sekitar 19–34% pasien

diabetes akan mengalami ulkus kaki sepanjang hidupnya, dengan tingkat kekambuhan yang tinggi setelah penyembuhan awal. Kondisi ini menjadikan ulkus diabetikum sebagai salah satu fokus utama dalam strategi pencegahan komplikasi diabetes jangka panjang (Wang, Yuan, Xu, & Yu, 2022).

Sehubungan dengan tingginya beban tersebut, pemahaman mengenai mekanisme terjadinya ulkus diabetikum menjadi sangat penting. Ulkus tungkai diabetikum terjadi akibat kombinasi neuropati perifer, gangguan perfusi vaskular, dan respons inflamasi yang tidak adekuat. Hiperglikemia kronik menyebabkan disfungsi endotel, gangguan migrasi

Hubungan terapi insulin sistemik dan kontrol glikemik terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik: A systematic review

leukosit, serta penurunan kapasitas fagositosis yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Selain itu, pembentukan jaringan granulasi pada pasien diabetes seringkali terhambat akibat gangguan angiogenesis dan deposisi kolagen. Ketidakseimbangan antara proses inflamasi dan proliferasi seluler juga memperpanjang fase inflamasi luka sehingga penyembuhan menjadi lambat. Akibatnya, luka kecil dapat berkembang menjadi ulkus kronis yang sulit sembuh dan berisiko tinggi mengalami infeksi sekunder (Wiyono & Setyawan, 2025).

Pengendalian faktor metabolik yang mendasari kondisi tersebut menjadi komponen penting dalam strategi terapi. Kontrol glikemik yang optimal merupakan komponen penting dalam manajemen ulkus diabetikum karena kadar glukosa darah yang tinggi terbukti menghambat penyembuhan luka dan meningkatkan risiko infeksi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan kadar HbA1c yang lebih rendah memiliki tingkat penyembuhan yang lebih baik dibandingkan dengan pasien dengan kontrol glikemik buruk. Fluktuasi glukosa darah yang ekstrem juga dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif dan kerusakan jaringan mikrovaskular. Oleh karena itu, strategi terapi yang mampu menjaga stabilitas glukosa darah secara konsisten menjadi sangat krusial dalam mendukung penyembuhan luka. Pendekatan pengelolaan glikemik yang efektif tidak hanya berdampak pada kontrol metabolik, tetapi juga pada outcome klinis luka secara langsung (Deepthi, Rojaramani, Kumar, Rani, & Raja, 2025).

Dalam konteks ini, terapi insulin memiliki peran sentral dalam praktik klinis. Insulin merupakan salah satu modalitas utama dalam pengelolaan diabetes, terutama pada pasien dengan kontrol glikemik yang tidak tercapai melalui terapi oral. Selain menurunkan kadar glukosa darah, insulin juga memiliki efek anabolik yang mendukung sintesis protein, proliferasi fibroblas, dan pembentukan jaringan baru. Insulin juga berperan dalam meningkatkan perfusi jaringan melalui perbaikan fungsi endotel dan vasodilatasi mikrovaskular, sehingga berkontribusi terhadap percepatan proses penyembuhan luka (Zhang, Yan, Du, Zhao, Zhang, Zhang, & Li, 2023).

Berdasarkan praktik klinis terapi insulin sistemik yang digunakan secara luas untuk mencapai target kontrol glikemik pada pasien diabetes melitus, terutama pada kondisi-kondisi dengan hiperglikemia

yang tidak terkontrol atau disertai dengan komplikasi yang kronis. Berbagai regimen insulin dapat digunakan sesuai karakteristik pasien dan kebutuhan klinis. Terlepas dari variasi regimen yang tersedia, tujuan utama terapi insulin adalah mempertahankan kontrol glikemik yang lebih optimal guna mengurangi dampak hiperglikemia terhadap kerusakan jaringan dan juga memperbaiki lingkungan metabolik yang mendukung dalam proses penyembuhan luka (Bautista, Haruka, Mai, Ngan, & Charlotte, 2025). Kontrol glikemik yang adekuat merupakan salah satu determinan utama keberhasilan penyembuhan ulkus kaki diabetik. Kadar glukosa darah yang terkontrol berkontribusi terhadap perbaikan fungsi imun, peningkatan aktivitas fibroblas, stimulasi angiogenesis, serta pembentukan jaringan granulasi yang diperlukan selama fase proliferasi penyembuhan luka. Sebaliknya, hiperglikemia persisten dapat memperpanjang fase inflamasi, peningkatan risiko infeksi dan menghambat regenerasi jaringan (Bhat, Al-Hajri, Kanbour, Ahmadzada, Borovoy, Abusamaan, & Mathioudakis, 2024).

Meskipun manfaat kontrol glikemik terhadap penyembuhan luka telah banyak dilaporkan, bukti mengenai efektivitas terapi insulin sistemik terhadap outcome klinis ulkus kaki diabetik masih menunjukkan variasi. Sebagian penelitian melaporkan peningkatan laju penyembuhan luka dan perbaikan kondisi jaringan pada pasien yang mendapatkan terapi insulin, sedangkan penelitian lain menunjukkan hasil yang kurang konsisten akibat perbedaan desain studi, karakteristik populasi, jenis intervensi, dan menitikberatkan pada parameter metabolik dibandingkan parameter klinis penyembuhan luka sebagai luaran utama (Vatankhah, Jahangiri, Landry, Moneta, & Azarbal, 2017). Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa pencapaian kontrol glikemik yang baik berkaitan dengan peningkatan keberhasilan penyembuhan luka dan penurunan risiko komplikasi pada pasien ulkus kaki diabetik. Namun demikian, hasil penelitian yang tersedia masih tersebar pada berbagai desain studi dan belum tersintesis secara komprehensif untuk mengevaluasi peran terapi insulin sistemik terhadap outcome penyembuhan luka. Kondisi ini menyebabkan masih terbatasnya dasar berbasis bukti (*evidence-based*) yang dapat digunakan untuk mendukung pengambilan keputusan klinis dalam penggunaan

Siti Arafiah Aqmarina*, Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim, Berry Erida Hasbi

Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Korespondensi penulis: Siti Arafiah Aqmarina. *Email: Sitiarafiah5@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56922/pti.v6i2.3555>

Hubungan terapi insulin sistemik dan kontrol glikemik terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik: A systematic review

terapi insulin pada pasien ulkus kaki diabetik (Schaper, van Netten, Apelqvist, Bus, Fitridge, Game, & IWGDF Editorial Board, 2024).

METODE

Penelitian ini merupakan systematic review yang disusun mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA) 2020 untuk menjamin transparansi dan kualitas pelaporan hasil tinjauan sistematis. Perumusan pertanyaan penelitian menggunakan pendekatan PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) untuk memastikan fokus dan arah analisis yang sistematis. Pertanyaan penelitian dirumuskan menggunakan pendekatan PICO. Populasi (*Population*) dalam tinjauan ini adalah pasien diabetes melitus yang mengalami ulkus kaki diabetik. Intervensi (*Intervention*) yang dievaluasi adalah Terapi insulin sistemik, kontrol glikemik, kadar HbA1c, atau parameter metabolik yang berkaitan dengan penyembuhan ulkus kaki diabetik. Pembanding (*Comparison*) meliputi terapi standar, kontrol glikemik konvensional, atau regimen insulin lain yang digunakan dalam masing-masing studi. Outcome (*Outcome*) yang dievaluasi terdiri atas penyembuhan luka sebagai luaran utama, serta waktu penyembuhan luka, penurunan luas luka, pembentukan jaringan granulasi, kontrol glikemik (HbA1c), kejadian infeksi, dan komplikasi terkait ulkus sebagai luaran sekunder.

Pencarian literatur dilakukan pada PubMed, ScienceDirect, OpenAlex, Cochrane Library, dan Google Scholar hingga Mei 2026. Kata kunci yang digunakan meliputi: ("Diabetic Foot Ulcer" OR "Diabetic Foot") AND ("Insulin Therapy" OR "Systemic Insulin") AND ("Glycemic Control" OR HbA1c) AND ("Wound Healing" OR "Ulcer Healing"). Strategi pencarian disesuaikan dengan karakteristik masing-masing database. Review ini tidak diregistrasikan pada PROSPERO karena dilakukan sebagai kajian akademik independen dan tidak termasuk dalam proyek penelitian yang memerlukan registrasi prospektif. Namun, seluruh tahapan review dilaksanakan sesuai pedoman PRISMA 2020 untuk meminimalkan bias pelaporan.

Kriteria inklusi penelitian ini meliputi: Pasien diabetes dengan ulkus diabetikum, intervensi berupa terapi insulin, dan melaporkan outcome penyembuhan luka. Sedangkan kriteria eksklusi

meliputi: Non-diabetes, tidak menggunakan insulin sebagai intervensi, dan artikel non-penelitian. Proses seleksi studi dilakukan dalam beberapa tahap sesuai alur PRISMA. Pertama, seluruh hasil pencarian dikumpulkan dan dilakukan penghapusan duplikasi menggunakan perangkat lunak manajemen referensi seperti Mendeley atau EndNote. Kedua, dilakukan penyaringan judul dan abstrak secara independen oleh dua peneliti untuk menentukan kesesuaian dengan kriteria inklusi. Ketiga, artikel yang lolos tahap awal akan dievaluasi secara penuh (*full-text screening*) untuk memastikan kelayakan. Apabila terdapat perbedaan pendapat antara dua peneliti, maka dilakukan diskusi atau melibatkan peneliti ketiga untuk mencapai konsensus. Proses ini bertujuan meminimalkan bias seleksi dan meningkatkan objektivitas dalam pemilihan studi. Perbedaan pendapat diselesaikan melalui diskusi hingga tercapainya consensus.

Ekstraksi data dilakukan menggunakan formulir standar yang telah disiapkan sebelumnya. Data yang dikumpulkan meliputi nama penulis dan tahun publikasi, negara lokasi penelitian, desain studi, jumlah sampel, karakteristik pasien (usia, jenis kelamin, tipe Diabetes Melitus), jenis regimen insulin yang digunakan, durasi intervensi, serta outcome klinis penyembuhan luka. Selain itu, data numerik seperti nilai rata-rata, standar deviasi, data numerik yang tersedia diekstraksi untuk mendukung sintesis naratif hasil penelitian. Ekstraksi dilakukan oleh dua peneliti secara independen untuk memastikan akurasi dan konsistensi data. Penilaian risiko bias dilakukan menggunakan instrumen yang disesuaikan dengan desain penelitian yang disertakan. Penilaian risiko bias dilakukan menggunakan instrumen yang disesuaikan dengan desain penelitian yang disertakan. Studi *randomized controlled trial* (RCT) dinilai menggunakan *Cochrane Risk of Bias 2* (RoB 2). Sementara itu, studi observasional dinilai menggunakan pendekatan domain risiko bias yang mencakup risiko seleksi, risiko outcome, risiko confounding, dan risiko pelaporan. Penilaian dilakukan untuk mengidentifikasi potensi bias yang dapat memengaruhi validitas hasil penelitian yang disertakan dalam sintesis. Setiap domain dikategorikan sebagai risiko rendah, sedang, atau tinggi berdasarkan informasi metodologis yang dilaporkan pada masing-masing studi.

Siti Arafiah Aqmarina*, Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim, Berry Erida Hasbi

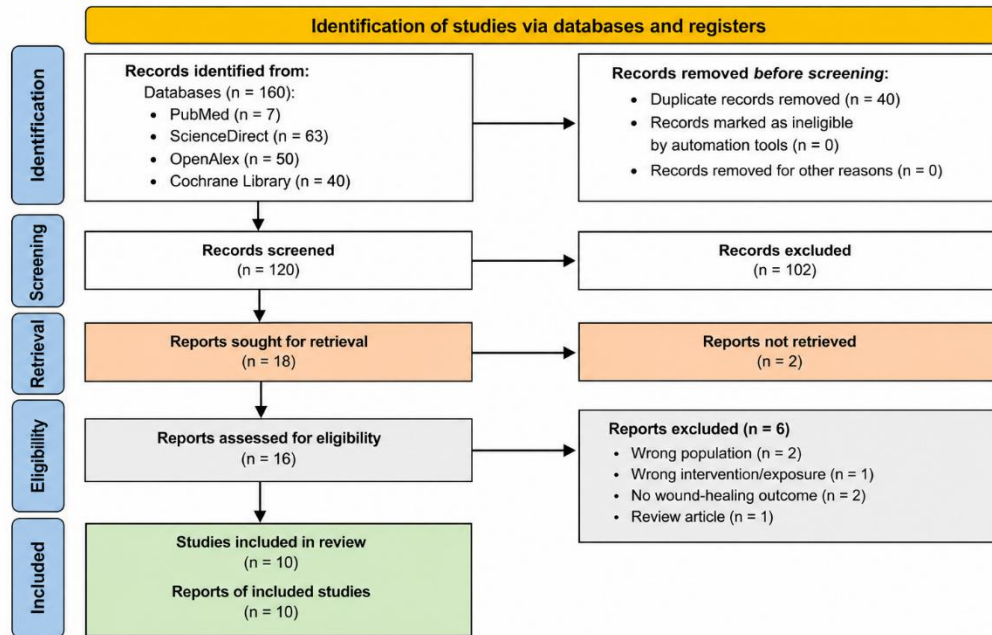
Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Korespondensi penulis: Siti Arafiah Aqmarina. *Email: Sitiarafiah5@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56922/pti.v6i2.3555>

Hubungan terapi insulin sistemik dan kontrol glikemik terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik: A systematic review

Penggunaan instrumen yang berbeda bertujuan untuk memastikan penilaian kualitas metodologis dilakukan secara tepat sesuai karakteristik masing-masing desain penelitian. Data dari seluruh studi yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis menggunakan pendekatan sintesis naratif. Hasil penelitian disajikan secara deskriptif berdasarkan karakteristik populasi, jenis terapi insulin sistemik, outcome penyembuhan luka, dan temuan utama dari masing-masing studi. Mengingat adanya variasi desain penelitian, karakteristik, populasi, jenis intervensi, serta metode pengukuran outcome, tidak dilakukan penggabungan data secara kuantitatif.



Gambar 1. PRISMA Flow Chart.

Siti Arafiah Aqmarina*, Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim, Berry Erida Hasbi

Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Korespondensi penulis: Siti Arafiah Aqmarina. *Email: Sitiarafiah5@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56922/pti.v6i2.3555>

HASIL**Tabel 1. Hasil Pemetaan Data Artikel**

(Penulis)(Negara)	Tujuan	Desain Penelitian	Hasil
(Dutta, Bhansali, & Rastogi, 2021) (India)	Untuk mengevaluasi pengaruh dari kontrol glikemik yang dilakukan secara dini dan intensif terhadap proses penyembuhan luka kaki diabetes atau diabetic foot ulcer.	<i>Prospective nested cohort</i>	HbA1c lebih rendah berhubungan dengan penyembuhan lebih cepat.
(Vatankhah, Jahangiri, Landry, Moneta, & Azarbal, 2017) (Amerika Serikat)	Untuk mengetahui apakah penggunaan terapi insulin sistemik (suntikan) berpengaruh terhadap tingkat kesembuhan luka pada pasien ulkus kaki diabetes.	<i>Prospective Cohort</i>	Penggunaan insulin sistemik berhubungan dengan peningkatan kemungkinan penyembuhan luka diabetik setelah penyesuaian faktor perancu.
(Zhang et al., 2023) (China)	Untuk membandingkan efektivitas dan keamanan pemberian insulin basal-bolus.	<i>Multicenter randomized clinical trial</i>	Kontrol glikemik lebih stabil.
(Bhat et al., 2024) (Amerika Serikat)	Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar gula darah (glikemia) pada pasien diabetes saat mereka sedang memiliki luka.	<i>Retrospektif observasional</i>	Outcome luka lebih baik pada kontrol glikemik optimal.
(Vangaveti, Jhamb, Hayes, Goodall, Bulbrook, Robertson, & Malabu, 2022) (Australia)	Untuk mengetahui pengaruh obat vildagliptin terhadap proses penyembuhan luka.	<i>RCT double-blind</i>	Perbaikan inflamasi berkaitan dengan penyembuhan luka.

Siti Arafiah Aqmarina*, Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim, Berry Erida Hasbi

Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Korespondensi penulis: Siti Arafiah Aqmarina. *Email: Sitiarafiah5@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56922/pti.v6i2.3555>

Hubungan terapi insulin sistemik dan kontrol glikemik terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik: A systematic review

(Hariyati, Hasmono, & Kasih, 2018) (Indonesia)	Untuk mengetahui gambaran penggunaan jenis, dosis, dan regimen terapi insulin pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang mengalami komplikasi ulkus.	<i>Retrospektif deskriptif</i>	Data pendukung lokal.
(Srinivasan, Sinha, Tentolouris, & Jude, 2025) (India)	Untuk mengetahui dampak penggunaan pemantauan gula darah kontinu terhadap kontrol glikemik pada pasien diabetes tipe 2 yang memiliki ulkus kaki diabetes.	<i>Pilot study</i>	Kontrol glikemik lebih baik berkaitan dengan outcome luka.
(Farrow, Fountoulakis, Cummins, Sharma, Mahmood, Vas, & Karalliedde, 2021) (Inggris)	Untuk mengetahui hubungan antara penyakit saraf otonom jantung dengan tingkat keberhasilan penyembuhan luka pada pasien ulkus kaki diabetes.	<i>Prospektif kohort</i>	Faktor metabolik memengaruhi penyembuhan.
(Shi, Wang, & Zhang, 2021) (China)	Untuk mengidentifikasi dan menganalisis faktor-faktor metabolik apa saja yang berhubungan dengan tingkat keparahan ulkus kaki diabetik.	<i>Multicenter cross-sectional</i>	Faktor metabolik berhubungan dengan keparahan ulkus.
(Wiyono & Setyawan, 2025) (Indonesia)	Untuk mengetahui hubungan antara kontrol kadar gula darah dengan proses penyembuhan luka pada pasien diabetes melitus.	Observasional analitik	Hubungan kontrol glukosa dan penyembuhan luka.

Siti Arafiah Aqmarina*, Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim, Berry Erida Hasbi

Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Korespondensi penulis: Siti Arafiah Aqmarina. *Email: Sitiarafiah5@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56922/pti.v6i2.3555>

Penilaian risiko bias dilakukan menggunakan instrumen Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) yang mengevaluasi lima domain utama, yaitu bias arising from the randomization process (D1), bias due to deviations from intended interventions (D2), bias due to missing outcome data (D3), bias *in measurement of the outcome* (D4), dan bias in selection of the reported result (D5). Penilaian dilakukan untuk menilai kualitas metodologis dan potensi bias pada setiap studi yang disertakan dalam analisis. Penilaian risiko bias menunjukkan bahwa sebagian besar studi memiliki kualitas metodologis yang berada pada kategori rendah hingga sedang risiko bias. Risiko bias yang paling sering ditemukan berkaitan dengan keterbatasan desain observasional, potensi faktor perancu (*confounding*), serta variasi metode pelaporan outcome penyembuhan luka. Meskipun demikian, sebagian besar studi tetap memiliki data outcome yang memadai dan pelaporan hasil yang cukup jelas untuk mendukung sintesis kualitatif. Oleh karena itu, hasil systematic review ini tetap dapat digunakan sebagai dasar interpretasi evidence dengan mempertimbangkan keterbatasan metodologis yang ada. Penilaian risiko bias dilakukan sesuai dengan desain masing-masing studi. Studi randomized controlled trial dinilai menggunakan Risk of Bias 2 (RoB 2), sedangkan studi observasional dievaluasi berdasarkan domain risiko bias yang meliputi seleksi partisipan, pengukuran outcome, faktor perancu (*confounding*), dan pelaporan hasil penelitian.

Tabel 2. Ringkasan Penilaian kualitas Metodologis Studi yang disertakan

Studi	Desain Studi	Kekuatan Metodologis	Keterbatasan Utama	Risiko Bias Keseluruhan
(Dutta et al., 2021)	Prospective Cohort	Follow-up prospektif, outcome luka jelas.	Tidak ada Randomisasi	Sedang
(Vatankhah et al., 2017)	Prospective Cohort	Outcome klinis luka jelas, follow-up memadai.	Tidak ada randomisasi	Sedang
(Zhang et al., 2023)	Randomized Clinical Trial	Randomisasi dan intervensi jelas	Outcome luka bukan endpoint utama.	Rendah
(Bhat et al., 2024)	Retrospective Cohort	Ukuran sampel relative besar	Risiko bias seleksi	Sedang
(Farrow et al., 2021)	Prospective Cohort	Follow-Up prospektif	Potensi confounding	Sedang
(Shi et al., 2021)	Cross-sectional	Analisis faktor klinis yang relevan	Tidak dapat menilai hubungan kausal	Tinggi

Siti Arafiah Aqmarina*, Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim, Berry Erida Hasbi

Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Korespondensi penulis: Siti Arafiah Aqmarina. *Email: Sitiarafiah5@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56922/pti.v6i2.3555>

Hubungan terapi insulin sistemik dan kontrol glikemik terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik: A systematic review

(Hariyati et al., 2018)	Retrospektive descriptive	Data penggunaan insulin nyata	Tidak ada kelompok pembanding	tinggi
Wiyono & setyawan, 2025	Observasional analitik	Menilai hubungan kontrol glikemik dan penyembuhan luka.	Sampel terbatas	Sedang
Srinivasan et al., 2025	Pilot study	Data awal intervensi tersedia.	Ukuran sampel kecil	Sedang
Vangaveti et al., 2022	RCT Double-Blind	Randomisasi dan blinding yang baik, outcome luka jelas.	Ukuran sampel relative kecil	Rendah

Penilaian kualitas metodologis menunjukkan bahwa sebagian besar studi memiliki risiko bias rendah hingga sedang. Risiko bias yang paling sering ditemukan berkaitan dengan tidak adanya randomisasi, potensi faktor perancu (*confounding*), ukuran sampel yang terbatas, serta variasi metode pengukuran outcome penyembuhan luka. Meskipun demikian, sebagian besar penelitian melaporkan outcome klinis yang relevan dan memiliki kualitas pelaporan yang memadai sehingga tetap dapat disertakan dalam sintesis kualitatif systematic review ini.

Tabel 3. Ringkasan Penilaian Risiko Bias Studi yang Diinklusi

Studi	Desain Studi	Risiko Bias Seleksi	Risiko Bias Pengukuran Outcome	Risiko Confounding	Risiko Bias Pelaporan	Risiko Bias Keseluruhan
(Dutta et al., 2021)	Prospective Cohort	Rendah	Rendah	Sedang	Rendah	Risiko Sedang
(Vatankhah et al. 2017)	Prospective Cohort	Rendah	Rendah	Sedang	Rendah	Risiko Sedang
(Zhang et al., 2023)	Randomized Clinical Trial	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Risiko Rendah

Siti Arafiah Aqmarina*, Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim, Berry Erida Hasbi

Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Korespondensi penulis: Siti Arafiah Aqmarina. *Email: Sitiarafiah5@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56922/pti.v6i2.3555>

Hubungan terapi insulin sistemik dan kontrol glikemik terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik: A systematic review

(Bhat et al., 2024)	Retrospective Cohort	Sedang	Rendah	Sedang	Rendah	Risiko Sedang
(Vangaveti et al., 2022)	Double-Blind RCT	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Risiko Rendah
(Hariyati et al., 2018)	Retrospektive descriptive	Tinggi	Sedang	Tinggi	Sedang	Risiko Tinggi
(Srinivasan et al., 2025)	Pilot study	Sedang	Rendah	Sedang	Rendah	Risiko Sedang
(Farrow et al., 2021)	Prospective Cohort	Rendah	Rendah	Sedang	Rendah	Risiko Sedang
(Shi et al., 2021)	Cross-Sectional	Tinggi	Sedang	Tinggi	Rendah	Risiko Tinggi
(Wiyono & Setyawan, 2025)	Observasional analitik	Sedang	Rendah	Sedang	Rendah	Risiko Rendah

Berdasarkan hasil penilaian risiko bias, tiga studi dikategorikan sebagai low risk, lima studi berada pada kategori some concerns, dan dua studi termasuk high risk. Risiko bias yang paling sering ditemukan berasal dari desain observasional yang rentan terhadap faktor perancu (confounding), tidak adanya randomisasi, serta keterbatasan kelompok pembandingan. Meskipun demikian, sebagian besar studi memiliki pelaporan outcome yang memadai sehingga tetap dapat digunakan dalam sintesis kualitatif systematic review ini.

Tabel 4. Sintesis Temuan Studi yang Disertakan

Kategori Temuan	Jumlah Studi	Studi
Hubungan positif antara kontrol glikemik dan penyembuhan luka	7	(Dutta et al., 2021; Bhat et al., 2024; Wiyono & setyawan, 2025; Xiang, Wang, He, Xu, Zhang, & Thang, 2019; Vangaveti et al., 2022; Hariyati et al., 2018; Vatankhah et al. 2017)
Hubungan tidak langsung melalui parameter metabolik	1	(Zhang et al., 2023)

Siti Arafiah Aqmarina*, Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim, Berry Erida Hasbi

Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Korespondensi penulis: Siti Arafiah Aqmarina. *Email: Sitiarafiah5@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56922/pti.v6i2.3555>

Hubungan terapi insulin sistemik dan kontrol glikemik terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik: A systematic review

Fokus pada faktor risiko/prediktor penyembuhan	1	(Farrow et al., 2021)
Evaluasi terapi insulin sistemik secara langsung	3	(Vatankhah et al. 2017; Zhang et al., 2023; Hariyati et al., 2018)
Evaluasi HbA1c atau kontrol glikemik	7	(Dutta et al., 2021; Bhat et al., 2024; Wiyono & setyawan, 2025; Xiang et al., 2019; Zhang et al., 2023; Vangaveti et al., 2022; Vatankhah et al. 2017)

Sintesis hasil menunjukkan bahwa sebagian besar penelitian melaporkan hubungan antara kontrol glikemik yang lebih baik dengan outcome penyembuhan ulkus kaki diabetik yang lebih baik. Meskipun tidak seluruh penelitian secara langsung mengevaluasi terapi insulin sistemik sebagai intervensi utama, sebagian besar studi menunjukkan bahwa perbaikan kontrol glikemik merupakan faktor penting yang berkaitan dengan keberhasilan penyembuhan luka. Berdasarkan hasil penilaian risiko bias, sebagian besar studi berada pada kategori *low risk hingga some concerns*. Temuan ini menunjukkan bahwa bukti yang tersedia memiliki kualitas metodologis yang cukup baik untuk mendukung sintesis hasil penelitian. Akan tetapi, keberadaan beberapa studi dengan risiko bias tinggi serta dominasi desain observasional menunjukkan bahwa hubungan antara terapi insulin sistemik, kontrol glikemik, dan penyembuhan ulkus kaki diabetik masih memerlukan konfirmasi melalui penelitian prospektif dengan desain yang lebih kuat dan outcome yang terstandarisasi. Sebagian besar studi menunjukkan bahwa terapi insulin sistemik berhubungan dengan peningkatan penyembuhan ulkus kaki diabetik. Peningkatan ditunjukkan melalui peningkatan tingkat penyembuhan luka, penurunan luas luka, serta percepatan waktu penyembuhan (Dutta et al., 2021; Zhang et al., 2023; Bhat et al., 2024).

Kontrol glikemik yang baik berperan penting dalam penyembuhan ulkus kaki diabetik. Penurunan kadar HbA1c dikaitkan dengan peningkatan kecepatan penyembuhan luka dan perbaikan outcome klinis. Regimen insulin yang mempertahankan stabilitas glukosa darah menunjukkan hasil lebih baik dibandingkan kontrol yang tidak optimal (Dutta et al., 2021; Zhang et al., 2023). Outcome yang dilaporkan dalam studi meliputi penyembuhan luka sempurna (*complete wound healing*), waktu penyembuhan luka (*healing time*), penurunan luas luka, pembentukan jaringan granulasi, dan perbaikan kondisi luka secara klinis. Meskipun metode pengukuran berbeda, Sebagian besar studi menunjukkan kecenderungan perbaikan outcome pada pasien dengan kontrol glikemik lebih baik.

Dari sepuluh studi yang diinklusi dan tujuh studi melaporkan hubungan positif antara kontrol glikemik yang lebih baik dengan peningkatan outcome penyembuhan ulkus kaki diabetik. Studi-studi tersebut menunjukkan bahwa penurunan kadar HbA1c dan penggunaan terapi insulin yang adekuat berkaitan dengan percepatan penyembuhan luka, peningkatan *wound-free period*, serta penurunan komplikasi. Dua studi melaporkan hubungan tidak langsung melalui perbaikan parameter metabolik, sedangkan satu studi lebih berfokus pada identifikasi faktor risiko yang memengaruhi keparahan ulkus. Secara keseluruhan, temuan-temuan tersebut mendukung pentingnya kontrol glikemik optimal sebagai komponen utama dalam manajemen ulkus kaki diabetik.

Siti Arafiah Aqmarina*, Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim, Berry Erida Hasbi

Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Korespondensi penulis: Siti Arafiah Aqmarina. *Email: Sitiarafiah5@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56922/pti.v6i2.3555>

PEMBAHASAN

Berdasarkan 10 studi yang disertakan hanya sebagian penelitian yang secara langsung mengevaluasi terapi insulin sistemik sebagai intervensi utama, sedangkan penelitian lainnya mengevaluasi kontrol glikemik, HbA1c, atau faktor metabolik yang berhubungan dengan penyembuhan luka. Beberapa penelitian menilai kontrol glikemik, faktor metabolik, atau karakteristik klinis yang berkaitan dengan penggunaan insulin dan proses penyembuhan ulkus kaki diabetik. Oleh karena itu, sintesis hasil dilakukan dengan mempertimbangkan hubungan antara terapi insulin, kontrol glikemik, dan outcome penyembuhan luka.

Studi yang terpilih terdiri atas randomized controlled trial, studi kohort prospektif, kohort retrospektif, dan studi observasional yang mengevaluasi efektivitas terapi insulin sistemik atau kontrol glikemik terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik. Seluruh studi melaporkan outcome penyembuhan luka meliputi penyembuhan luka sempurna (*complete wound healing*), waktu penyembuhan luka (*healing time*), penurunan luas luka, pembentukan jaringan granulasi, atau perbaikan kondisi luka secara klinis. Dari 10 studi yang disertakan, 3 merupakan RCT, 2 prospective cohort, 2 retrospective cohort, dan 3 observasional studies. Sebagian besar studi berasal dari Asia (India, China, Indonesia), dengan ukuran sampel berkisar antara 30 hingga lebih dari 1000 peserta. Desain penelitian yang digunakan meliputi randomized controlled trial, prospective cohort, retrospective cohort, dan studi observasional. Durasi follow-up bervariasi antara 4 minggu hingga 12 bulan.

Hasil systematic review ini menunjukkan bahwa terapi insulin sistemik dan pencapaian kontrol glikemik yang optimal berhubungan dengan perbaikan outcome penyembuhan ulkus kaki diabetik. Sebagian besar studi yang disertakan melaporkan bahwa kadar glukosa darah yang lebih terkontrol berkaitan dengan peningkatan proses penyembuhan luka, penurunan komplikasi, serta perbaikan kondisi jaringan luka.

Temuan dalam systematic review ini sejalan dengan rekomendasi *American Diabetes Association* dan *International Working Group on the Diabetic Foot* yang menekankan pentingnya pengendalian glikemik sebagai bagian integral dalam tata laksana ulkus kaki diabetik. Kontrol glikemik yang optimal diketahui

dapat memperbaiki fungsi leukosit, mengurangi respons inflamasi kronis, menurunkan risiko infeksi, serta mendukung pembentukan jaringan granulasi dan re-epitelisasi luka. Oleh karena itu, pengelolaan kadar glukosa darah melalui terapi insulin maupun strategi antidiabetik lainnya menjadi komponen penting dalam pendekatan multidisiplin terhadap pasien ulkus kaki diabetik.

Temuan ini sejalan dengan konsep patofisiologi ulkus diabetikum, di mana hiperglikemia kronik berkontribusi terhadap disfungsi endotel, gangguan angiogenesis, peningkatan stres oksidatif, serta penurunan proliferasi fibroblas yang akhirnya menghambat proses penyembuhan luka (Wang et al., 2022; Wiyono & Setyawan, 2025). Dengan demikian, optimalisasi kontrol glukosa darah menjadi salah satu komponen utama dalam manajemen ulkus diabetikum. Hasil ini sejalan dengan systematic review dan meta-analisis oleh penelitian lain yang menunjukkan bahwa insulin memiliki potensi mempercepat penyembuhan luka melalui stimulasi proliferasi sel, angiogenesis, dan regenerasi jaringan (Sridharan & Sivaramakrishnan, 2017).

Beberapa studi menunjukkan bahwa strategi pengendalian glikemik yang lebih intensif, termasuk penggunaan terapi insulin sistemik, dapat menghasilkan kontrol glikemik yang lebih stabil. Temuan ini didukung oleh peneliti terdahulu yang melaporkan bahwa penggunaan insulin pada ulkus diabetik berhubungan dengan peningkatan pembentukan jaringan granulasi dan percepatan proses penyembuhan luka (Deepthi et al., 2025). Namun, bukti yang secara langsung mengevaluasi pengaruh berbagai regimen insulin terhadap penyembuhan ulkus diabetikum masih terbatas. Pendekatan ini memungkinkan pengendalian variabilitas glukosa yang lebih baik dibandingkan penggunaan insulin basal saja (Bautista et al., 2025).

Stabilitas glukosa darah memiliki implikasi penting terhadap proses wound healing karena fluktuasi glikemik yang tinggi diketahui meningkatkan pembentukan reactive oxygen species (ROS), memperburuk inflamasi kronik, dan menyebabkan kerusakan mikrovaskular yang dapat menghambat regenerasi jaringan (Wiyono & Setyawan, 2025; Vatankhah et al. 2017). Hasil sintesis studi menunjukkan kecenderungan peningkatan penyembuhan luka pada kelompok terapi insulin

Siti Arafiah Aqmarina*, Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim, Berry Erida Hasbi

Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Korespondensi penulis: Siti Arafiah Aqmarina. *Email: Sitiarafiah5@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56922/pti.v6i2.3555>

Hubungan terapi insulin sistemik dan kontrol glikemik terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik: A systematic review

intensif dibandingkan terapi konvensional, meskipun heterogenitas antar studi masih cukup tinggi.

Beberapa studi yang disertakan dalam tinjauan ini mendukung manfaat pendekatan insulin intensif terhadap outcome metabolik dan penyembuhan luka. Studi kohort prospektif tersebut menunjukkan bahwa penggunaan insulin sistemik berhubungan dengan peningkatan peluang penyembuhan ulkus kaki diabetik dibandingkan pasien yang tidak mendapatkan terapi insulin sistemik (Vatankhah et al. 2017). Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa modifikasi regimen basal-bolus mampu mencapai target glukosa postprandial lebih cepat tanpa meningkatkan risiko hipoglikemia secara bermakna (Bautista et al., 2025). Temuan ini mendukung bahwa pendekatan insulin yang lebih intensif dapat memberikan stabilitas metabolik yang lebih optimal.

Meskipun sebagian besar studi menunjukkan kecenderungan manfaat kontrol glikemik yang lebih baik terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik, terdapat heterogenitas yang cukup besar antar penelitian. Perbedaan tersebut meliputi desain studi, karakteristik pasien, derajat keparahan ulkus, adanya infeksi atau penyakit vaskular perifer, jenis regimen insulin yang digunakan, serta variasi outcome yang dilaporkan. Beberapa studi menilai penyembuhan luka secara langsung, sedangkan studi lainnya lebih berfokus pada parameter metabolik seperti HbA1c atau stabilitas glukosa darah. Heterogenitas ini perlu dipertimbangkan dalam menginterpretasikan hasil karena dapat memengaruhi konsistensi temuan antar studi.

Secara biologis efek insulin terhadap penyembuhan luka tidak hanya berkaitan dengan penurunan kadar glukosa darah. Insulin juga memiliki efek anabolik yang berperan dalam meningkatkan sintesis protein, proliferasi fibroblas, deposisi kolagen, dan pembentukan jaringan granulasi (Zhang et al., 2023). Selain itu, insulin diketahui mampu meningkatkan perfusi jaringan melalui perbaikan fungsi endotel dan vasodilatasi mikrovaskular, sehingga meningkatkan suplai oksigen dan nutrisi pada area luka. Mekanisme ini menjelaskan mengapa pasien dengan kontrol glikemik yang lebih baik cenderung memiliki proses penyembuhan luka yang lebih cepat dan risiko komplikasi infeksi yang lebih rendah.

Temuan penelitian ini juga sejalan dengan rekomendasi *American Diabetes Association* dan

International Working Group on the Diabetic Foot yang menekankan pentingnya kontrol glikemik optimal dalam tata laksana ulkus diabetikum. Kedua guideline tersebut menyatakan bahwa pengendalian glukosa darah yang adekuat merupakan bagian integral dari pendekatan multidisiplin diabetic foot ulcer karena berperan dalam menurunkan risiko infeksi, mempercepat penyembuhan luka, serta mengurangi risiko amputasi.

Interpretasi hasil systematic review ini perlu dilakukan secara hati-hati dengan mempertimbangkan kualitas metodologis studi yang disertakan. Penilaian risiko bias menunjukkan bahwa sebagian besar studi memiliki risiko bias rendah hingga beberapa kekhawatiran (some concerns), namun terdapat beberapa studi dengan risiko bias yang lebih tinggi terutama pada domain randomisasi dan deviasi terhadap intervensi yang direncanakan. Kondisi ini dapat memengaruhi validitas internal hasil penelitian dan membatasi kekuatan kesimpulan yang dapat ditarik dari bukti yang tersedia. Meskipun demikian, hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa bukti yang secara langsung membandingkan efektivitas insulin basal tunggal dengan regimen basal-bolus terhadap outcome klinis penyembuhan luka masih terbatas. Sebagian besar studi lebih menitikberatkan pada parameter.

Perlu diperhatikan bahwa tidak seluruh studi yang disertakan secara langsung mengevaluasi efektivitas terapi insulin sistemik terhadap penyembuhan luka. Beberapa penelitian lebih berfokus pada hubungan kontrol glikemik, faktor metabolik, atau karakteristik klinis pasien dengan outcome ulkus kaki diabetik. Oleh karena itu, sebagian kesimpulan dalam tinjauan ini didasarkan pada hubungan antara perbaikan kontrol glikemik dan penyembuhan luka, bukan semata-mata efek langsung terapi insulin itu. Beberapa studi mengevaluasi kontrol glikemik, HbA1c, atau faktor metabolik sebagai determinan penyembuhan luka tanpa membandingkan regimen insulin secara langsung. Oleh karena itu, sebagian interpretasi dalam systematic review ini didasarkan pada hubungan antara perbaikan kontrol glikemik dan outcome penyembuhan luka, bukan semata-mata efek langsung terapi insulin sistemik. metabolik seperti HbA1c, kadar glukosa darah puasa, atau variabilitas glukosa, dibandingkan outcome klinis luka sebagai endpoint utama (Vatankhah et al. 2017). Akibatnya, kesimpulan mengenai superioritas salah

Siti Arafiah Aqmarina*, Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim, Berry Erida Hasbi

Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Korespondensi penulis: Siti Arafiah Aqmarina. *Email: Sitiarafiah5@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56922/pti.v6i2.3555>

Hubungan terapi insulin sistemik dan kontrol glikemik terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik: A systematic review

satu regimen terhadap penyembuhan ulkus diabetikum belum dapat ditetapkan secara definitif.

Keterbatasan evidence saat ini kemungkinan disebabkan oleh masih sedikitnya randomized controlled trial yang secara khusus mengevaluasi perbandingan regimen insulin terhadap outcome penyembuhan luka. Selain itu, sebagian besar penelitian lebih berfokus pada parameter metabolik seperti HbA1c dan kadar glukosa darah dibandingkan outcome klinis luka sebagai endpoint utama. Selain keterbatasan jumlah studi komparatif langsung, heterogenitas antar penelitian juga menjadi faktor penting yang memengaruhi interpretasi hasil. Variasi karakteristik populasi, derajat keparahan ulkus, adanya infeksi atau penyakit vaskular perifer, durasi follow-up, serta perbedaan target glikemik antar studi dapat berkontribusi terhadap variasi outcome yang diperoleh.

Perbedaan protokol terapi insulin termasuk jenis insulin, metode titrasi dosis, dan intensitas monitoring glukosa, juga berpotensi memengaruhi efektivitas terapi. Kondisi ini tercermin dari heterogenitas analisis yang relatif tinggi pada beberapa outcome, sehingga interpretasi hasil systematic review perlu dilakukan secara hati-hati. Efektivitas kontrol glikemik intensif kemungkinan lebih nyata pada pasien dengan hiperglikemia berat, kadar HbA1c tinggi, atau ulkus diabetikum derajat lanjut yang memerlukan perawatan intensif. Namun, data subgroup dalam studi yang tersedia masih terbatas sehingga interpretasi hasil pada kelompok tertentu masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa bukti yang secara langsung mengevaluasi berbagai regimen insulin sistemik terhadap outcome klinis penyembuhan luka masih terbatas. Sebagian besar penelitian lebih berfokus pada parameter metabolik seperti HbA1c, kadar glukosa darah puasa, atau variabilitas glukosa dibandingkan outcome klinis luka sebagai endpoint utama. Oleh karena itu, hubungan antara terapi insulin sistemik dan penyembuhan luka masih memerlukan penelitian lebih lanjut dengan desain yang lebih kuat.

Studi mendatang diharapkan dapat secara langsung membandingkan insulin basal dan basal-bolus dalam populasi pasien ulkus diabetikum yang homogen sehingga dapat menghasilkan rekomendasi klinis yang lebih kuat terkait regimen insulin optimal untuk mendukung penyembuhan luka.

Meskipun sebagian besar studi menunjukkan hubungan positif antara kontrol glikemik dan penyembuhan luka, beberapa penelitian tidak mengevaluasi outcome luka secara langsung atau hanya menilai parameter metabolik sehingga kekuatan hubungan yang dilaporkan masih bervariasi.

Hasil *systematic review* menunjukkan bahwa sebagian besar penelitian masih berfokus pada hubungan kontrol glikemik dengan penyembuhan luka, sementara penelitian yang secara langsung membandingkan berbagai regimen insulin sistemik terhadap outcome klinis penyembuhan ulkus kaki diabetik masih sangat terbatas. Variasi desain penelitian, definisi outcome, durasi *follow-up*, dan karakteristik populasi menyebabkan evidence yang tersedia belum cukup kuat untuk menentukan regimen insulin yang paling efektif. Oleh karena itu, masih terdapat kesenjangan penelitian yang memerlukan evaluasi lebih lanjut melalui *randomized controlled trial* dengan outcome penyembuhan luka yang terstandarisasi.

Selain belum adanya studi yang secara konsisten membandingkan berbagai regimen insulin sistemik terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik, belum terdapat konsensus mengenai target HbA1c yang paling optimal untuk mendukung penyembuhan luka maupun strategi insulin yang paling efektif untuk mencapai target tersebut. Variasi karakteristik pasien, tingkat keparahan ulkus, dan durasi diabetes turut berkontribusi terhadap heterogenitas hasil penelitian yang tersedia.

Penelitian selanjutnya perlu menggunakan desain randomized controlled trial yang secara langsung membandingkan berbagai regimen insulin sistemik yang digunakan dalam praktik klinis pada pasien ulkus kaki diabetik. *Outcome* utama yang disarankan adalah complete wound healing, waktu penyembuhan luka, dan perubahan luas luka dengan follow-up minimal 12 minggu. Selain itu, diperlukan standarisasi target HbA1c, metode pengukuran luka, dan klasifikasi derajat ulkus untuk meningkatkan kualitas evidence yang tersedia.

Hasil *systematic review* ini menunjukkan bahwa terapi insulin sistemik dan pencapaian kontrol glikemik yang optimal merupakan komponen penting dalam penatalaksanaan ulkus kaki diabetik. Sebagian besar studi menunjukkan bahwa kontrol glikemik yang lebih baik berkaitan dengan

Siti Arafiah Aqmarina*, Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim, Berry Erida Hasbi

Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Korespondensi penulis: Siti Arafiah Aqmarina. *Email: Sitarafiah5@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56922/pti.v6i2.3555>

peningkatan penyembuhan luka, penurunan komplikasi, dan perbaikan kondisi jaringan luka. Namun demikian, keputusan penggunaan terapi insulin harus tetap mempertimbangkan kondisi klinis pasien, risiko hipoglikemia, komorbiditas, status infeksi, dan kemampuan monitoring glukosa darah secara berkala.

Berdasarkan praktik klinis yang dilakukan pemantauan kadar glukosa darah dan HbA1c secara berkala perlu menjadi bagian integral dari tata laksana ulkus kaki diabetik. Temuan ini didukung oleh peneliti lain yang melaporkan bahwa terapi komprehensif yang mencakup pengendalian glikemik dan perawatan luka yang optimal memberikan outcome penyembuhan yang lebih baik dibandingkan terapi standar (Bautista et al., 2025). Optimalisasi terapi insulin dapat dipertimbangkan pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk untuk membantu menciptakan lingkungan metabolik yang lebih mendukung proses penyembuhan luka. Temuan ini juga mendukung pendekatan multidisiplin dalam penatalaksanaan ulkus kaki diabetik yang melibatkan pengendalian glikemik, perawatan luka, kontrol infeksi, evaluasi vaskular, edukasi pasien, dan pemantauan faktor risiko lainnya guna meningkatkan outcome klinis pasien. Hasil yang serupa juga dilaporkan oleh peneliti lain yang menunjukkan bahwa terapi insulin berkontribusi terhadap peningkatan pembentukan jaringan granulasi dan perbaikan kondisi luka pada pasien ulkus kaki diabetik (Baid, Sharma, Sharma, & Sharma, 2025).

SIMPULAN

Terapi insulin sistemik dan pencapaian kontrol glikemik yang optimal berhubungan dengan perbaikan outcome penyembuhan ulkus kaki diabetik. Mayoritas studi menunjukkan bahwa kontrol glikemik yang lebih baik berkaitan dengan peningkatan penyembuhan luka dan penurunan komplikasi, meskipun bukti komparatif langsung antar regimen insulin masih terbatas. Oleh karena itu, diperlukan randomized controlled trial dengan outcome penyembuhan luka yang terstandarisasi untuk menghasilkan rekomendasi klinis yang lebih kuat. Meskipun demikian, sebagian besar bukti berasal dari studi observasional dengan heterogenitas desain dan outcome yang cukup tinggi sehingga interpretasi hasil perlu dilakukan secara hati-hati.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2026). Standards of care in diabetes—2026. *Diabetes Care*, 49(Suppl. 1), S1–S350. Diakses dari: https://diabetesjournals.org/care/issue/49/-Supplement_1
- Armstrong, D. G., Boulton, A. J., & Bus, S. A. (2017). Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*, 376(24), 2367-2375.
- Baid, S., Sharma, R. K., Sharma, M., & Sharma, S. E. (2025). Efficacy of topical insulin versus normal saline in promoting granulation tissue formation and healing in diabetic foot ulcers: A prospective non-randomized interventional comparative study. *International Surgery Journal*, 12(9), 1492–1496.
- Bautista, A. P., Haruka, I. M., Mai, N. T., Ngan, K. H., & Charlotte, C. S. (2025). Effectiveness of comprehensive therapy vs. standard treatment in diabetic foot ulcer healing: a retrospective cohort study. *Journal of Wound Research and Technology*, 2(1), 1-6.
- Bhat, S. Z., Al-Hajri, N., Kanbour, S., Ahmadzada, M., Borovoy, A., Abusamaan, M. S., & Mathioudakis, N. (2024). Glycemic management in diabetic foot ulcers: A comparative analysis of wound and wound-free periods in adults with type 1 and type 2 diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*, 48(8), 517-523.
- Deepthi, S. S., Rojaramani, K., Kumar, S., Rani, G. P., & Raja, B. G. (2025). To study the efficacy of topical insulin application in wound healing in diabetic ulcers. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*, 17(6), 889–894.
- Dutta, A., Bhansali, A., & Rastogi, A. (2023). Early and intensive glycemic control for diabetic foot ulcer healing: a prospective observational nested cohort study. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 22(3), 578-587.

Siti Arafiah Aqmarina*, Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim, Berry Erida Hasbi

Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Korespondensi penulis: Siti Arafiah Aqmarina. *Email: Sitiarafiah5@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56922/pti.v6i2.3555>

Hubungan terapi insulin sistemik dan kontrol glikemik terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik: A systematic review

- Farrow, F., Fountoulakis, N., Cummins, K., Sharma, A., Mahmood, R., Vas, P., & Karalliedde, J. (2021). Cardiac autonomic neuropathy is associated with improved diabetic foot ulcer healing: A single centre prospective cohort study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 129(12), 895-898.
- Glanville, J., & Lefebvre, C. (2022). Identifying randomized controlled trials. *Systematic Reviews in Health Research: Meta-Analysis in Context*, 36-54.
- Hariyati, F., Hasmono, D., & Kasih, E. (2018). Profil penggunaan insulin pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan ulkus/gangren di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kabupaten Sidoarjo. *Jurnal Farmasi Sains dan Terapan (Journal of Pharmacy Science and Practice)*, 5(1), 30-37.
- Lukito, J. I. (2020). Tinjauan atas terapi insulin. *Cermin Dunia Kedokteran*, 47(7), 525-529.
- Omotosho, I. A., Shamsuddin, N., Zaman Huri, H., Chong, W. L., & Rehman, I. U. (2025). From control to cure: Insights into the synergy of glycemic and antibiotic management in modulating the severity and outcomes of diabetic foot ulcers. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(14), 6909.
- Schaper, N. C., van Netten, J. J., Apelqvist, J., Bus, S. A., Fitridge, R., Game, F., & IWGDF Editorial Board. (2024). Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 40(3), e3657.
- Shi, X., Wang, L., & Zhang, Q. (2021). Metabolic factors associated with the severity of diabetic foot ulcers: A multicenter cross-sectional study. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(3), 124-132.
- Sridharan, K., & Sivaramakrishnan, G. (2017). Efficacy of topical insulin in wound healing: A preliminary systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair and Regeneration*, 25(2), 279-287.
- Srinivasan, R., Sinha, A., Tentolouris, N., & Jude, E. B. (2025). Impact of continuous glucose monitoring on glycemic control in type 2 patients with diabetic foot ulcers: a pilot study. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 15347346251369622.
- Sterne, J. A., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., & Higgins, J. P. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366.
- Vangaveti, V. N., Jhamb, S., Hayes, O., Goodall, J., Bulbrook, J., Robertson, K., & Malabu, U. H. (2022). Effects of vildagliptin on wound healing and markers of inflammation in patients with type 2 diabetic foot ulcer: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 14(1), 183.
- Vatankhah, N., Jahangiri, Y., Landry, G. J., Moneta, G. L., & Azarbal, A. F. (2017). Effect of systemic insulin treatment on diabetic wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 25(2), 288-291.
- 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.
- Wiyono, M., & Setyawan, Y. (2025). Association of Blood Glucose Control with Wound Healing in Patients with Diabetes Mellitus. *Jurnal Citra Keperawatan*, 13(2), 112-120.
- Xiang, J., Wang, S., He, Y., Xu, L., Zhang, S., & Tang, Z. (2019). Reasonable glycemic control would help wound healing during the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Therapy*, 10(1), 95-105.
- Zhang, X., Yan, D., Du, T., Zhao, Y., Zhang, J., Zhang, T., & Li, W. (2023). Efficacy and safety of basal-bolus insulin at 1: 1.5 ratio compared to 1: 1 ratio using a weight-based initiation and titration (WIT2) algorithm in hospitalized patients with type 2 Diabetes: a multicenter, randomized, clinical study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 15(1), 243.

Siti Arafiah Aqmarina*, Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim, Berry Erida Hasbi

Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Korespondensi penulis: Siti Arafiah Aqmarina. *Email: Sitiarafiah5@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56922/pti.v6i2.3555>