

Pengaruh Depresi Terhadap Perbaikan Infeksi Ulkus Kaki Diabetik

Arshita Auliana^{1,2}, Em Yunir³, Rudi Putranto⁴, Pringgodigdo Nugroho⁵

¹Rumah Sakit Haji, Jakarta

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁴Divisi Psikosomatik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁵Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

ABSTRAK

Pendahuluan. Pasien Diabetes Melitus (DM) dengan ulkus kaki lebih banyak yang mengalami depresi dan memiliki kualitas hidup yang buruk. Dalam tatalaksana ulkus kaki diabetik perlu diperhatikan faktor psikososial karena diperkirakan dapat mempengaruhi penyembuhan luka melalui induksi gangguan keseimbangan neuroendokrin-imun. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh depresi terhadap proses perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik, serta tingkat depresi pada pasien ulkus kaki diabetik yang dirawat inap.

Metode. Studi kohort prospektif dilakukan pada 95 pasien ulkus kaki diabetik terinfeksi yang dirawat di RSCM dan RS jejaring pada Maret-Oktober 2014. Subjek dibagi ke dalam dua kelompok yaitu kelompok depresi dan kelompok tidak depresi. Data klinis, penilaian depresi, dan data laboratorium diambil saat pasien masuk rumah sakit kemudian dinilai perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik dalam 21 hari masa perawatan.

Hasil. Dari 95 subyek penelitian, 57 orang (60%) masuk dalam kelompok depresi, yang didominasi oleh kelompok perempuan (70%). Penyakit komorbid terbanyak adalah hipertensi, dengan angka komorbiditas dan penyakit kardiovaskular lebih tinggi pada kelompok depresi. Malnutrisi dan obesitas juga lebih banyak pada kelompok depresi (64,9% dan 31,6%), demikian pula dengan kontrol glikemik yang buruk (73,7%). Sebagian besar pasien (73,7%) yang masuk dalam kelompok depresi memiliki depresi ringan. Pada kelompok depresi 40,4% mengalami perbaikan infeksi dalam 21 hari masa perawatan, sedangkan 68,4% pada kelompok tidak depresi. Depresi cenderung meningkatkan risiko atau kemungkinan tidak terjadinya perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik, walaupun setelah dilakukan penyesuaian terhadap variabel perancu, hasil tersebut tidak bermakna secara statistik ($p = 0,07$, *adjusted OR* 2,429 dengan *IK* 95% 0,890-6,632). Lebih banyak subjek dengan depresi sedang yang tidak mengalami perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik dibandingkan dengan subjek dengan depresi ringan (93,3% dan 47,6%).

Simpulan. Depresi cenderung meningkatkan risiko atau kemungkinan tidak terjadinya perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik.

Kata kunci: *depresi, perbaikan infeksi, ulkus kaki diabetik*

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) saat ini menjadi masalah yang terus berkembang. Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan pada tahun 2000 terdapat 8,4 juta penduduk Indonesia menderita DM, dan diperkirakan pada tahun 2030 akan menjadi 21,3 juta.¹⁻³

Ulkus kaki diabetik adalah komplikasi kronik DM yang memiliki pengaruh besar pada kondisi sosial dan ekonomi, berpotensi mengalami amputasi, disabilitas, dan membutuhkan biaya yang besar terkait dengan pengobatan dan komplikasinya.⁴ Diperkirakan 15% dari pasien DM akan mengalami setidaknya satu kali kejadian luka pada kaki. Insiden ulkus pada pasien DM berkisar

antara 2,5% hingga 10,7%.^{1,4,5} Pada ulkus kaki diabetik tersebut, 40-80% mengalami infeksi.⁶

Pasien DM seringkali mengalami gejala depresi. Risiko terjadinya depresi mayor pada pasien DM meningkat hingga dua kali lipat dibandingkan yang bukan DM. Pada penelitian meta analisis disebutkan prevalensinya mencapai 11-17,6% dibandingkan dengan populasi umum yang hanya 3-4%.^{7,8} Prevalensi depresi yang tinggi ini dalam prakteknya sebesar 50-60% tidak terdeteksi karena gejala yang hampir sama.⁴ Pada penelitian di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) tahun 2004, didapatkan data proporsi depresi pada pasien DM sebanyak 41% dengan faktor risiko usia, lamanya menderita DM, dan stressor psikososial.⁹

Beberapa penelitian menunjukkan pasien DM dengan ulkus kaki lebih banyak yang mengalami depresi dan memiliki kualitas hidup yang buruk dibandingkan pasien DM tanpa komplikasi tersebut. Depresi pada pasien DM dijumpai lebih tinggi bila ada komorbiditas atau komplikasi, adanya riwayat depresi sebelumnya, derajat hendaya yang tinggi dan rasa nyeri yang menetap.^{10,11}

Pasien dengan ulkus kaki diabetik mempunyai berbagai derajat depresi. Salome, dkk.⁴ mendapati bahwa sebanyak 64% pasien mengalami depresi sedang dan 10% mengalami depresi berat dengan gejala yang terbanyak adalah membenci diri sendiri, merasa gagal, distorsi kesan mengenai tubuhnya (*body image*), dan penurunan libido.

Belum ada hasil penelitian yang pasti dalam membuktikan hubungan antara pengaruh depresi dengan perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik. Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang berkebalikan. Penelitian Vedhara, dkk.¹¹ menunjukkan depresi berpengaruh pada proses penyembuhan luka pada ulkus DM. Monami, dkk.¹² melaporkan penyembuhan ulkus dalam 6 bulan dan rekurensi timbulnya ulkus dalam 12 bulan berhubungan dengan tingkat depresi yang lebih tinggi pada pasien DM. Sementara studi populasi yang dilakukan Winkley, dkk.¹³ gagal menunjukkan hubungan yang signifikan antara depresi dan penyembuhan ulkus, namun kondisi depresi menjadi faktor prediktor mortalitas dalam 18 bulan pada pasien dengan ulkus kaki diabetik. Hal ini sejalan dengan penelitian Ismail, dkk.¹⁵ yang menyatakan bahwa depresi meningkatkan mortalitas pada pasien ulkus kaki diabetik sebesar tiga kali lipat.¹⁴ Penelitian retrospektif lainnya pada pasien dengan ulkus kronik, termasuk ulkus diabetik, melaporkan bahwa depresi berhubungan dengan penyembuhan luka dalam waktu 6 bulan, namun efek tersebut ternyata tidak signifikan setelah dilakukan penyesuaian terhadap variabel lainnya.

Berdasarkan hasil penelitian-penelitian tersebut, maka diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan antara pengaruh depresi dengan perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik. Hal tersebut mengingat bahwa depresi merupakan penyakit yang berpotensi untuk ditatalaksana. Dengan demikian, diharapkan dilakukan tatalaksana yang sesuai untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas, sehingga prognosis pasien menjadi lebih baik.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain studi kohort prospektif pada dua kelompok tidak berpasangan. Penelitian dilaksanakan di RSCM, RS Persahabatan, dan RS Gatot Subroto Jakarta pada Maret

sampai dengan Oktober 2014. Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif pada pasien berusia ≥ 18 tahun menderita ulkus kaki diabetik terinfeksi derajat sedang/ berat sesuai kriteria IDSA-IWGDF, dan mendapat perawatan di ruang rawat inap. Pasien yang menolak berpartisipasi dalam penelitian, terdapat gangguan psikotik, tidak dapat berkomunikasi, mengalami amputasi yang direncanakan sejak awal perawatan dieksklusi. Sedangkan kriteria *drop out* adalah meninggal dengan penyebab kematian selain infeksi ulkus kaki diabetik dalam kurun waktu penelitian atau pulang paksa dalam kurun waktu penelitian.

HASIL

Jumlah pasien ulkus kaki diabetik terinfeksi yang dirawat dalam kurun waktu penelitian berjumlah 117 pasien. Dari jumlah tersebut sebanyak 12 pasien dieksklusi dan 10 pasien *drop out*. Dari 95 orang subjek yang diikuti dalam penelitian, seluruhnya adalah penderita DM tipe 2 dan sebagian besar berobat menggunakan jaminan kesehatan nasional (98,9%). Sebanyak 38 orang subjek (40%) masuk dalam kelompok tidak depresi, sedangkan kelompok depresi terdiri atas 57 orang subjek (60%).

Dari 57 subjek kelompok depresi 18 orang (31,6%) dengan obesitas dan 1 orang (1,8%) memiliki berat badan kurang. Sedangkan dari 38 subjek kelompok tidak depresi, 15 orang (39,5%) dengan obesitas dan 4 orang (10,5%) dengan berat badan kurang. Data karakteristik demografis dan karakteristik klinis subjek dapat dilihat pada Tabel 1.

Pada kelompok depresi persentase subjek dengan kondisi infeksi yang berat lebih tinggi dibandingkan pada kelompok tidak depresi. Subjek pada kelompok depresi juga memiliki derajat ulkus yang lebih berat saat datang ke rumah sakit dibandingkan dengan subjek pada kelompok tidak depresi. Karakteristik ulkus kaki pada subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 2.

Seluruh subjek mendapatkan terapi antibiotik untuk infeksi ulkus kaki diabetiknya sejak hari pertama perawatan. Dari hasil kultur yang berhasil diambil, ternyata sebagian besar antibiotik yang diberikan tidak sesuai dengan kultur baik pada subjek kelompok depresi maupun tidak depresi (Tabel 3).

Dalam penelitian ini subjek yang masih dirawat hingga 14 hari atau lebih dinilai ulang tingkat depresinya. Pada kelompok depresi, sebanyak 35 subjek masih dirawat hingga lebih dari 14 hari, dan didapatkan tingkat depresi menurut BDI-II seperti pada Tabel 4. Dari 3 orang subjek pada kelompok tidak depresi dimana penilaian perubahan

tingkat depresinya memburuk masih belum masuk dalam kriteria depresi.

Sementara itu, tingkat depresi pada subjek yang tidak mengalami perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik dalam 21 hari, diketahui bahwa kondisi tidak sangat tinggi pada kelompok depresi sedang (Tabel 5). Selanjutnya, hasil analisis bivariat didapatkan *relative risk* (RR) antara tidak membaiknya infeksi ulkus kaki diabetik dalam 21 hari pada kelompok depresi dibanding dengan kelompok tidak depresi adalah sebesar 1,696 (IK 95% 1,157-2,486). Sedangkan *odds ratio* (OR)-nya adalah 3,203 (IK 95% 1,349-7,605).

Variabel perancu yang dimasukkan dalam analisis multivariat adalah variabel-variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$ dari hasil uji bivariat yaitu variabel depresi, kontrol glikemik, derajat ulkus dan PAD. Setelah dilakukan analisis multivariat tersebut tidak didapatkan hubungan antara depresi dengan perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik, dengan *adjusted OR* 2,429 (IK 95% 0,890-6,632) (Tabel 6).

Tabel 1. Karakteristik demografis dan klinis subjek penelitian

Karakteristik	Depresi (N = 57)	Tidak depresi (N = 38)
Karakteristik Demografis		
Jenis kelamin, n (%)		
- Laki-laki	19 (33,3)	22 (57,9)
- Perempuan	38 (66,7)	16 (42,1)
Umur (tahun), rerata (SB)	55,3 (9,31)	55,03 (6,56)
Karakteristik Klinis		
Lama diabetes (tahun), median (rentang)	7 (1-30)	5 (0-28)
Riwayat pengobatan, n (%)		
- Tanpa pengobatan	10 (17,5)	8 (21,1)
- OHO	35 (61,4)	22 (57,9)
- Insulin	7 (12,3)	7 (18,4)
- Insulin dan OHO	5 (8,8)	1 (2,6)
Nefropati diabetik, n (%)	47 (82,5)	29 (76,3)
Komorbidity, n (%)		
- Penyakit ginjal kronik	23 (40,4)	7 (18,4)
- Penyakit jantung koroner	11 (19,3)	3 (7,9)
- Hipertensi	24 (42,1)	14 (36,8)
- Stroke	9 (15,8)	1 (2,6)
Lama rawat inap (hari), median (rentang)	20 (5-65)	18 (4-63)
IMT (kg/m ²), rerata (SB)	23,9 (3,5)	23,6 (3,69)
Status nutrisi, n (%)		
- Malnutrisi	37 (64,9)	15 (39,5)
- Berisiko malnutrisi	20 (35,1)	21 (55,3)
- Gizi baik	0 (0)	2 (5,3)
Hb (g/dL), rerata (SB)	10,35 (2,3)	11,25 (1,34)
Gula darah sewaktu (g/dL), median (rentang)	203 (25-915)	251 (100-720)
Albumin (g/dL), rerata (SB)	2,7 (0,41)	2,89 (0,44)
HbA1c (%), rerata (SB)	9,3 (2,19)	9,57 (2,4)
Kontrol glikemik:		
- HbA1c >8	42 (73,7)	27 (71,1)
- HbA1c ≤ 8	15 (26,3)	11 (28,9)

OHO = Obat Hiperglikemik Oral, IMT = Indeks Massa Tubuh

Tabel 2. Karakteristik ulkus kaki pada subjek penelitian

Karakteristik	Depresi (N = 57)	Tidak depresi (N = 38)
Lama luka (hari), median (rentang)	14 (2-120)	10 (1-120)
Penyebab luka, n (%)		
- Trauma mekanis	29 (50,9)	19 (50)
- Trauma kimia	0 (0)	2 (5,3)
- Trauma termis	4 (7)	2 (5,3)
- Spontan	22 (38,6)	15 (39,5)
- Lain-lain	2 (3,5)	0 (0)
Riwayat amputasi, n (%)	10 (17,5)	2 (5,3)
Dasar ulkus, n (%)		
- Dermis	0 (0)	1 (2,6)
- Subdermis	19 (33,3)	20 (52,7)
- Fasial	2 (3,5)	3 (7,9)
- Otot	20 (35,1)	6 (15,8)
- Tendon	13 (22,8)	6 (15,8)
- Tulang	3 (5,3)	2 (5,3)
Jaringan granulasi, n (%)	12 (21,1)	4 (10,5)
Jaringan nekrosis, n (%)	37 (64,9)	16 (42,1)
PAD, n (%)	17 (29,8)	7 (18,4)
Neuropati, n (%)	42 (73,7)	28 (73,7)
ISDA-IWGDF, n (%)		
- Sedang	4 (7)	10 (26,3)
- Berat	53 (93)	28 (73,7)
Derajat ulkus (Wagner), n (%)		
- Ulkus superfisial	4 (7)	11 (28,9)
- Ulkus hingga menembus tendon, ligamen, tulang	11 (19,3)	9 (23,7)
- Ulkus dengan abses, selulitis, osteomielitis	34 (59,6)	18 (47,4)
- Gangren distal	6 (10,5)	0 (0)
- Gangren seluruh kaki	2 (3,5)	0 (0)

Tabel 3. Kesesuaian kultur dan antibiotik

Kesesuaian kultur dan antibiotik	Depresi		Tidak depresi	
	N	%	N	%
Sesuai	9	15,8	6	15,8
Tidak sesuai	30	52,6	14	36,8
Tidak ada data	18	31,6	18	47,4

Tabel 4. Perubahan tingkat depresi pada pasien yang dirawat > 14 hari

Perubahan tingkat depresi	Depresi	Tidak depresi
Membaik, n (%)	16 (45,7)	13 (59)
Memburuk, n (%)	6 (17,2)	3 (13,6)
Sama, n (%)	13 (37,1)	6 (27,4)

Tabel 5. Tingkat depresi pada subjek tidak mengalami perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik dalam 21 hari

Tidak membaik, n (%)	
Tidak depresi (N = 38)	12 (31,6)
Depresi ringan (N = 44)	20 (47,6)
Depresi sedang (N = 15)	14 (93,3)

Tabel 6. Hasil Analisis Multivariat hubungan depresi dengan tidak terjadinya perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik dalam 21 hari

Variabel	P	OR	IK 95%
Depresi	0,083	3,203	1,349-7,605
<i>Adjusted OR</i>			
PAD	0,018	3,028	1,206-7,604
Derajat ulkus	0,103	2,263	0,848-6,040
Kontrol glikemik	0,083	2,429	0,890-6,632

DISKUSI

Penelitian ini melibatkan 95 subjek dengan ulkus kaki diabetik terinfeksi. Setelah dilakukan pemeriksaan didapatkan 60% mengalami depresi, sedangkan sisanya 40% tidak mengalami depresi.

Penelitian sebelumnya di RSCM pada tahun 2004 pada pasien DM didapatkan angka depresi yang cukup tinggi, yaitu 41%.⁹ Sementara itu penelitian pada pasien ulkus DM yang dilakukan Ismail, dkk.¹⁴ mendapatkan sepertiganya mengalami depresi, dengan prevalensi depresi minor dan mayor adalah sebesar 8,1% dan 24,1%. Perbedaan ini dapat disebabkan karena populasi penelitian yang sedikit berbeda, pada penelitian tersebut hanya mencakup pasien DM yang baru pertama kali mengalami komplikasi ulkus kaki diabetik, sedangkan pada penelitian ini lebih dari 50% subjek pada kelompok depresi pernah mengalami ulkus sebelumnya. Depresi itu sendiri dapat meningkatkan risiko terjadinya ulkus diabetik sebesar dua kali lipat.¹⁶

Sebagian besar subjek yang masuk dalam kelompok depresi memiliki depresi ringan serta tidak ada subjek yang mengalami depresi berat. Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan Salome, dkk.⁴ di Brazil, yang mana sebagian besar pasien ulkus kaki diabetik masuk dalam kategori depresi sedang. Selain karena perbedaan populasi, diperkirakan perbedaan tersebut juga karena instrumen yang berbeda dan batas nilai yang digunakan lebih rendah pada penelitian tersebut.

Dari 95 pasien dalam penelitian ini, pada kelompok depresi 40,4% mengalami perbaikan infeksi dalam 21 hari masa perawatan, sedangkan pada kelompok tidak depresi persentasenya lebih besar, yaitu 68,4%. Pada analisis bivariat didapatkan $p < 0,05$ dengan RR tidak terjadinya perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik sebesar 1,696 (IK 95% 1,157-2,486). Setelah dilakukan analisis multivariat dengan memasukkan variabel perancu didapatkan *adjusted* OR 2,429 (IK 95% 0,890-6,632) dan hasil tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik.

Hasil penelitian ini berbeda bila dibandingkan dengan penelitian Monami yang mendapatkan gejala depresi secara signifikan berhubungan dengan gangguan penyembuhan luka pada pasien DM tipe 2 (RR 3,57; IK 95% 1,05-12,2). Perbedaan ini dapat disebabkan karena penelitian tersebut menilai depresi pada populasi geriatri yang usianya 60 tahun keatas, dan instrumen yang digunakan untuk menilai gejala depresi adalah *geriatric depression scale* dengan nilai batas 10.¹² Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan pasien usia lanjut lebih rentan mengalami depresi.¹⁸ Selain itu pada penelitian tersebut ulkus kaki diabetik sudah diderita

pasien minimal tiga bulan, sedangkan pada penelitian ini lama ulkus rata-rata pada kelompok depresi adalah 15 hari. Ulkus kronik terbukti menjadi salah satu faktor risiko depresi pada pasien dengan diabetes mellitus.^{4,16}

Hal yang mungkin dapat membedakan hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah faktor kebiasaan pasien selama pengobatan. Pada pasien depresi salah satu hal yang menyebabkan penyembuhan luka terhambat adalah kebiasaan buruk pasien sehingga kepatuhan berobat berkurang atau kemampuan mengurus diri menjadi rendah.²⁴ Pada penelitian ini seluruh subjek adalah pasien rawat inap yang perawatan luka dan kontrol metaboliknya benar-benar diperhatikan. Berbeda dengan penelitian Monami yang menggunakan pasien adalah pasien rawat jalan yang tidak diketahui kebiasaan dan kepatuhannya.¹² Hal ini terbukti dengan perbaikan tingkat depresi yang cukup besar pada pasien kelompok depresi dalam 2 minggu perawatan.

Selain itu mayoritas tingkat depresi pada pasien kelompok deresi adalah ringan, sehingga kemungkinan perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik lebih besar, meskipun belum ada penelitian sebelumnya mengenai hal tersebut. Dari penelitian ini didapatkan subjek dengan depresi sedang mengalami infeksi ulkus kaki diabetik yang tidak perbaikan sebanyak 93,3%, sedangkan subjek dengan depresi ringan hanya 47,6%. Kemungkinan tingkat depresi berpengaruh terhadap perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik.

Pada penelitian Vedhara, penyembuhan ulkus kaki diabetik dalam 24 minggu tidak dipengaruhi depresi namun perubahan ukuran ulkus berhubungan dengan adanya deresi ($p=0,04$). Ulkus kaki diabetik yang sembuh dalam 24 minggu juga berkaitan dengan rendahnya kadar kortisol malam dan prekursor MMP yang tinggi.¹¹ Hal ini mendukung kemungkinan bahwa terdapat faktor psikososial lain yang mungkin mempengaruhi penyembuhan luka dengan cara yang berbeda. Winkley melaporkan bahwa depresi merupakan prediktor mortalitas dalam 18 bulan pada pasien ulkus kaki diabetik, namun bukan prediktor rekurensi atau amputasi.¹³

Kelebihan dari penelitian ini adalah merupakan penelitian pertama di Indonesia yang meneliti hubungan antara depresi dan perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik. Penelitian ini menggunakan metode kohort prospektif sehingga data yang didapatkan cukup lengkap. Penilaian depresi dan tingkat depresi pada penelitian ini menggunakan DSM IV dan BDI-II yang sudah divalidasi di Indonesia, sehingga dapat ditegakkan diagnosis dan diketahui tingkat depresi.

Sedangkan kekurangan penelitian ini antara lain, terdapat ketidaksesuaian penggunaan antibiotik dengan hasil kultur yang cukup tinggi yang tidak dapat dikontrol pada penelitian ini. Penelitian ini dilakukan di tiga rumah sakit besar di Jakarta, terjadinya perbedaan perlakuan pada ulkus kaki diabetik masih mungkin terjadi karena masalah teknis dan lain-lain.

SIMPULAN

Depresi cenderung meningkatkan risiko atau kemungkinan tidak terjadinya perbaikan infeksi ulkus kaki diabetik, walaupun setelah dilakukan penyesuaian terhadap variabel perancu hasil tersebut tidak bermakna secara statistik (*adjusted* OR 2,429 dengan IK 95% 0,890-6,632). Persentase subjek dengan depresi ringan lebih besar dibandingkan depresi sedang namun subjek dengan depresi sedang lebih banyak yang tidak mengalami perbaikan infeksi ulkus kaki

DAFTAR PUSTAKA

1. Margolis D, Malay D, Hoffstad O, Leonard C, Naya Ld, Tan Y, et al. Prevalence of diabetes, diabetic foot Ulcer, and lower extremity amputation among medicare beneficiaries, 2006 to 2008. Data Points Publication Series. 2011.
2. Nather A, Fu PH. Diabetes mellitus and its complications: A global Problem [cited 2013 December, 13]. Available from: <http://www.worldscibooks.com/medsci/6773.html>.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
4. Salome GM, Blanes L, Ferreira LM. Assesment of depressive symptoms in people with diabetes mellitus and foot ulcer. *Rev Col Bras Cir*. 2011;38(5):327-33.
5. Hunt D. Diabetes: Foot ulcer and amputations. *Am Fam Physician*. 2009;80(8):789-90.
6. Hobizal KB, Wukich DK. Diabetic foot infections: current concept review. *Diabet Foot Ankle*. 2012;3.
7. Ali S, Stone M, JLPeters, Davies M, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis *Diabetes Med*. 2006;23(11):1165-73.
8. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1069-78.
9. Putranto R. Hubungan depresi dan kontrol glukosa darah pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUPN Cipto Mangunkusumo [Tesis]. [Jakarta]: Universitas Indonesia; 2004.
10. Gonzalez J, Safren S, Delahanty L, Cagliero E, Wexler D, Meigs J, et al. Symptoms of Depression Prospectively Predict Poorer Self Care in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Med*. 2008;25(9):1102-7.
11. Vedhara K, Miles J, Wetherell M, Dawe K, Searle A, Tallon D, et al. Coping style and depression influence the healing of diabetic foot ulcers: observational and mechanistic evidence. *Diabetologia*. 2010;53(8):1590-8.
12. Monami M, longo R, Desideri CM, Masotti G, Marchionni N, Mannucci E. The Diabetic Person Beyond a Foot Ulcer. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2008;98(2):130-6.
13. Winkley K, Stahl D, Chalder T, Edmonds ME, Ismail K. Risk factors associated with adverse outcomes in a population based prospective cohort study of people with their first diabetic foot ulcer. *J Diabetes Complicat*. 2007;21(6):341-9.
14. Ismail K. A cohort study of people with diabetes and their first ulcer: the role of depression on morality. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1473-9.
15. Takahashi P. A retrospective cohort study of factors that affect healing in long term care residents with chronic wounds. *Ostomy Wound Manag*. 2009;55(1):32-7.
16. Nash T, Ireland V, Pearson S. Assesment of depression in people with diabetes attending outpatient clinics for the treatment of foot. *J Foot Ankle Res*. 2013;6(S 1):O28.
17. Zhao W, Chen Y, Lin M, Sigal R. Association between diabetes and depression: Sex and age differences. *Public Health*. 2006;120(8):696-704.
18. Raval A, Dhanaraj E, Bhansali A, Grover S, Tiwari P. Prevalence and determinants of depression in type 2 diabetes patients in a tertiary care centre. *Indian J Med Res*. 2010;132:195-200.