

## Outpatient Parenteral Antimicrobial Treatment as a Means to Reduce Cost Infected Diabetic Ulcer Patients

*Outpatient Parenteral Antimicrobial Treatment reduces financial burden in diabetic foot infections patient*

Hemi Sinorita<sup>1</sup>, Rizka Humardewayanti Asdie<sup>2</sup>, Tri Hartati<sup>2,3</sup>, Pebriati Sumarningsih<sup>4</sup>, Titik Rahayu<sup>2,4</sup>, Ika Puspitasari<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup> Subdivisi Endokrinologi Departemen Penyakit Dalam, FKKMK UGM Yogyakarta

<sup>2</sup> Panitia Pengendali Resistensi Antimikroba RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

<sup>3</sup> Tim Pencegahan dan Pengendali Infeksi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

<sup>4</sup> Instalasi Farmasi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

<sup>5</sup> Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta

Submitted: 30-09-2020

Revised: 26-02-2021

Accepted: 18-03-2021

Corresponding : Ika Puspitasari; Email : ika.puspitasari@gmail.com

### ABSTRAK

Ulkus diabetik terinfeksi memerlukan terapi antibiotik yang tepat untuk menghindari risiko amputasi. Tujuan utama program *Outpatient Parenteral Antimicrobial Treatment* (OPAT) adalah memungkinkan pasien memperoleh terapi antibiotik parenteral dengan aman dan efektif tanpa menjalani rawat inap. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan biaya pemberian antibiotika parenteral dan kualitas hidup pasien antara pasien ulkus diabetik terinfeksi yang memperoleh pelayanan rawat inap dan OPAT. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian ini adalah *quasi experimental* pada pasien ulkus diabetik yang terinfeksi di RSUP dr. Sardjito Agustus 2019 sampai April 2020 dengan kriteria inklusi pasien umur  $\geq 18$  tahun; kondisi klinis stabil; sudah didapatkan hasil kultur swab dasar luka, dengan kriteria eksklusi pasien *imunocompromised* (pasien kanker dan pasien transplantasi organ yang mendapatkan terapi immunosupresan serta pasien HIV). Pasien mendapat perawatan luka dua kali dalam seminggu di poliklinik endokrin untuk dinilai *outcome* klinisnya dan pada akhir pengobatan mengisi kuisi kualitas hidup SF36. Selanjutnya dihitung biayanya dan dianalisa perbedaan kualitas hidup serta biaya antara OPAT dibanding rawat inap. Selama penelitian terdapat 15 pasien kelompok OPAT dan 15 pasien kelompok rawat inap. Dari sisi perbaikan klinis terdapat perbedaan yang bermakna antara skor PEDIS kelompok OPAT terhadap kelompok Rawat Inap ( $p = 0,007$ ). Pembiayaan pelayanan OPAT menghemat biaya medik langsung sebanyak 75,77% dari pembiayaan pelayanan rawat inap dengan total pelayanan OPAT sebesar Rp 2.556.117,- dan pelayanan rawat inap sebesar Rp 10.549.487,-. Terdapat perbedaan yang bermakna pada beberapa domain kualitas hidup yaitu domain fungsi peran emosional ( $p=0,045$ ); domain fungsi sosial ( $p<0,01$ ) dan score MCS (*Mental Component Summary* ( $p=0,005$ )). OPAT meningkatkan 3 domain fungsi ini.

Kata Kunci : biaya; kualitas hidup; OPAT; ulkus diabet terinfeksi

### ABSTRACT

Infected diabetic ulcers need the proper antibiotic therapy to avoid the risk of amputation. The primary goal of Outpatient Parenteral Antimicrobial Treatment (OPAT) is to enable a safe and effective parenteral antibiotic therapy for patients without inpatient care. This research aims to determine the cost difference between the administration of parenteral antibiotics and patients' quality of life between inpatient infected diabetic ulcer patients and OPAT. This research used quasi experimental research design on infected diabetic ulcer patients in RSUP dr. Sardjito on August 2019 to April 2020 with patients' inclusion criteria of  $\geq 18$  years old; clinically stable conditions; base swab culture of wound already obtained, with patients' exclusion criteria of immunocompromised persons (cancer patients and organ transplant recipients taking immunosuppressants and HIV patients). Patients received wound treatment two times a week in endocrine clinic to assess their clinical outcome and at the end of the treatment filled out quality of life questionnaire SF36. Furthermore, the cost are calculated and analyzed to determine the quality of life between OPAT compared to inpatient care. During the research, there were 15 OPAT patients and 15 inpatients. From clinical improvement side, there was a significant difference of PEDIS score between OPAT and Inpatients ( $p = 0.007$ ). OPAT treatment reduces direct medical cost as much as

75.77% compared to inpatient care with total treatment cost for OPAT is Rp 2,556,117.- and inpatient care is Rp 10,549,487.-. There is a significant difference in several quality of life domains i.e. emotional role function ( $p=0.045$ ); social function ( $p<0.01$ ) MCS (Mental Component Summary score ( $p=0.005$ )). OPAT increases these 3 function domains.

Keywords: cost; quality of life; OPAT; infected diabetic ulcer

## PENDAHULUAN

Salah satu komplikasi yang sering dialami para penderita diabetes adalah ulkus diabetik yang dapat bermanifestasi klinik berupa ulkus, infeksi, gangren dan atropi. Infeksi pada ulkus diabetik merupakan ancaman utama yang meningkatkan resiko amputasi. Ulkus diabetik yang mengalami infeksi memerlukan terapi antibiotik yang tepat. Tujuan dari terapi infeksi ulkus diabetik adalah untuk mengeradikasi gejala klinik infeksi, mencegah hilangnya jaringan lunak dan mencegah amputasi. Hasil penelitian Umaroh (2016) pada pasien ulkus diabetik terinfeksi menunjukkan 22 dari 34 subjek penelitiannya memiliki hasil kultur usapan dasar luka dengan kepekaan yang tinggi terhadap antibiotik hanya dalam bentuk sediaan parenteral<sup>1</sup>. Pasien yang memerlukan terapi antibiotik parenteral harus menjalani rawat inap. Kegagalan terapi antibiotik erat kaitannya dengan terjadinya resistensi bakteri. Tujuan utama dari program OPAT adalah memungkinkan penyelesaian pengobatan dengan aman dan efektif setara pelayanan rawat inap sedang tujuan lainnya adalah menghindari kemungkinan paparan patogen nosokomial, dan mengurangi biaya rawat inap<sup>2</sup>. Adanya kenaikan pengeluaran perawatan kesehatan yang cepat, kompleksnya penyakit penderita ulkus diabetik dan terbatasnya dana klaim Badan Penyelenggara Jaminan Sosial Kesehatan (BPJS), OPAT dapat digunakan dan dipilih sebagai mekanisme alternatif untuk mengobati infeksi serius pada pasien dengan diabetik ulkus. Penelitian bertujuan untuk mengetahui perbedaan biaya pemberian antibiotik sediaan parenteral antara pasien ulkus diabetik terinfeksi yang diberikan melalui pelayanan rawat inap dan rawat jalan (OPAT) di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, serta kualitas hidup pasien.

## METODE

Penelitian ini adalah penelitian kuasi ekperimental dengan pendekatan prospektif. Pengambilan sampel dilakukan secara *non probability sampling kuota*. Subjek penelitian ini adalah pasien ulkus diabetik terinfeksi di RSUP Dr. Sardjito. Penelitian dilakukan pada bulan September 2019 – September 2020, dengan kriteria inklusi pasien umur  $\geq 18$  tahun dengan diagnosis ulkus diabetik yang terinfeksi dengan kondisi klinis stabil selama periode penelitian, berdomisili dekat dari RS, sudah didapatkan hasil kultur swab dasar luka, hasil kultur menunjukkan antibiotika yang sensitive hanya ada sediaan intravena atau jika ada sediaan peroral pasien sudah mendapatkan sediaan per oral tetapi tidak membaik, hasil kultur menunjukkan ada sediaan antibiotika intravena yang dapat diberikan sekali sehari atau dua kali sehari, bersedia dipasang akses vaskuler perifer untuk memasukkan obat, bersedia mengambil antibiotika intravena setiap hari ke Rumah Sakit Sardjito bagi pasien kelompok OPAT, serta bersedia kontrol pada hari yang ditentukan. Sedang kriteria eksklusi pasien dengan imunocompromised, dalam hal ini adalah pasien kanker dan pasien transplantasi organ yang mendapatkan terapi immunosuppresan serta pasien HIV. Terdapat 15 pasien kelompok OPAT dan 15 pasien kelompok rawat inap. Penelitian ini mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan KE/FK/1095/EC. *Outcome* klinis yang berdasarkan hasil yang tercatat dalam rekam medik pasien mengacu pada skor PEDIS subjek penelitian sebelum dan sesudah perlakuan. Biaya yang dianalisis dalam penelitian ini berupa biaya medik langsung, biaya non medik langsung dan biaya tak langsung. Kuesioner kualitas hidup *Short*

**Tabel I. Data Karakteristik Subjek Penelitian di Poliklinik Endokrin RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta Tahun 2019-2020 (n=30)**

Karakteristik	Nilai n = 30
<b>Usia Pasien</b>	
< 60 Tahun	20
≥ 60 Tahun	10
<b>Jenis Kelamin</b>	
Perempuan	14
Laki-laki	16
<b>BMI</b>	
BMI < 25	23
BMI > 25	7
<b>Pendidikan</b>	
< SLTA	9
≥ SLTA	21
<b>Pekerjaan</b>	
Bekerja	25
Tidak Bekerja	5
<b>Lama menderita ulkus</b>	
0-3 bulan	22
4-6 bulan	6
> 6 bulan	2
<b>Penghasilan</b>	
<1.000.000	8
1.000.000-3.000.000	3
3.000.000-5.000.000	7
>5.000.000	12
<b>Penyakit Penyerta (n)</b>	
Kelainan mata	1
Kelainan jantung	1
Stroke	2
Kelainan ginjal	9
Hipertensi	13
PAD	13

Form-36 (SF-36) yang digunakan telah melalui uji validitas dan reabilitas. Uji *t* tidak berpasangan atau Mann Whitney menggunakan SPSS dilakukan untuk mengetahui perbedaan biaya dan kualitas hidup pasien antara kelompok OPAT dan rawat inap.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Subjek penelitian yang terlibat pada penelitian ini, memiliki rentang usia antara 37 sampai dengan usia 71 tahun, dengan rata – rata usia 54,7 tahun. Pada penelitian yang

dilakukan di RS Kariadi Semarang untuk pasien ulkus diabetik memiliki rata-rata usia 54,3 tahun<sup>3</sup>. Pada penelitian ini pasien ulkus didominasi pada usia kurang dari 60 tahun yaitu sebanyak 20 orang, dan didominasi laki laki (tabel I dan II).

Meskipun dikatakan pertambahan usia dapat meningkatkan resiko ulkus 2 sampai 4 kali lipat lebih besar tetapi orang yang lebih muda memiliki mobilitas yang lebih tinggi dibandingkan pada usia yang lebih tua, yang berisiko mendapatkan trauma atau luka baru<sup>4-6</sup>. Resiko ulkus pada perempuan cenderung

**Tabel II. Profil Demografi Subjek Penelitian menurut Kelompok Terapi**

Faktor	OPAT	Rawat Inap	<i>p</i>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,34 (±0,85)	23,21 (±0,84)	0.329
Usia (tahun)	54,86 (±2,11)	54,53 (±2,11)	0.912
Lama DM (tahun)	8,93 (±1,91)	6,23 (±1,56)	0.181
Lama Ulkus (bulan)	10,43 (±7,84)	2,67 (±0,75)	0.400

**Tabel III. Hasil Perubahan Nilai PEDIS Antara Kelompok OPAT dan Rawat Inap**

No. Pasien	Opat			Ranap		
	Sebelum	Sesudah	Δ Perubahan	Sebelum	Sesudah	Δ Perubahan
1	7	6	1	13	11	3
2	10	9	1	10	9	1
3	11	10	1	12	11	1
4	10	9	1	12	11	1
5	12	11	1	12	11	1
6	11	10	1	12	10	2
7	8	7	1	12	10	2
8	10	10	0	12	11	1
9	10	9	1	12	11	1
10	9	8	1	11	10	1
11	7	6	1	10	9	1
12	6	5	1	12	10	2
13	7	6	1	12	10	2
14	8	7	1	12	10	2
15	8	7	1	10	8	2

lebih rendah dibandingkan laki-laki, karena resiko neuropati lebih rendah insidennya pada perempuan. Penyembuhan luka bergantung pada hormon seperti esterogen, testosteron dan *dehydroandrosterone*. Esterogen berperan penting dalam proses penyembuhan luka karena fungsinya sebagai produksi matrix, regenerasi, penghambatan protease, fungsi epidermal serta berhubungan dengan gen yang berkaitan dengan inflamasi, sedang proses penyembuhan luka, pasien dengan usia yang lebih tua memiliki waktu penyembuhan yang lebih lama terkait dengan sudah penuaan sel dan melambatnya respon inflamasi<sup>7,8</sup>.

Hasil *outcome* klinis subjek penelitian kelompok OPAT memiliki persentase kesembuhan sebesar 93,3% dan kelompok rawat inap sebesar 100% dengan kata lain semua subjek penelitian di kelompok rawat inap mengalami perbaikan kondisi (tabel III).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian pelayanan OPAT yang pernah ada dimana tidak ada perbedaan *outcome* klinis pada pelayanan OPAT dibandingkan rawat inap.

Berdasarkan hasil penelitian ini pelayanan OPAT menghemat biaya medik langsung sebanyak 75,77% dari pembiayaan pelayanan rawat inap dengan total pelayanan OPAT sebesar Rp 2.556.117,- dan pelayanan rawat inap sebesar Rp 10.549.487,-.

Lebih lanjut peneliti ingin mengetahui perbedaan biaya medik langsung per harinya. Pasien kelompok OPAT dan rawat inap yang menerima Gentamisin dengan dosis dan lama pengobatan yang sama dibandingkan biaya pengeluarannya dan diperoleh pasien dengan pelayanan OPAT hanya menghabiskan biaya sebanyak Rp 262.900,- per hari sedangkan pasien pada kelompok rawat inap menghabiskan dana sebesar Rp 1.625.300,- per harinya. Secara keseluruhan perbedaan

**Table IV. Perbandingan pembiayaan pada pasien OPAT dengan kelompok rawat inap (control)**

	Kelompok OPAT	Kelompok Kontrol	<i>p</i>
Biaya Pelayanan Medik	1.185.633 (150.952)	2.483.466 (778.072)	0,629
Biaya Obat	638.483 (128.247)	1.124.579 (167.588)	0,014*
Biaya BMHP	401.333 (34.133)	1.451.689 (313.165)	0,039*
Biaya Laboratorium	330.666 (4.135)	2.235.550 (582.453)	0,002*
Biaya Akomodasi	0	3,254,200	-
Total Biaya Medik Langsung	<b>2.556.117 (204.517)</b>	<b>10.549.487 (2.154.569)</b>	<b>&lt;0,000*</b>
Biaya Konsumsi	457.333 (134.581)	1.189.833 (207.804)	0,001*
Biaya Transportasi	2.677.333 (1.558.619)	2.306.666 (1.557.131)	0,771
Total Biaya Medik Tak Langsung	<b>1.368.000 (328.382)</b>	<b>3.496.500 (1.636.433)</b>	<b>0,059</b>
Biaya Tak Langsung	<b>2.153.333 (601.732)</b>	<b>2.479.333 (862.155)</b>	<b>0,398</b>
TOTAL	<b>6.077.450 (659.992)</b>	<b>13.271.119 (2.866.345)</b>	<b>0,026*</b>

\*Uji *Mann Whitney* ; bermakna signifikan <0,05

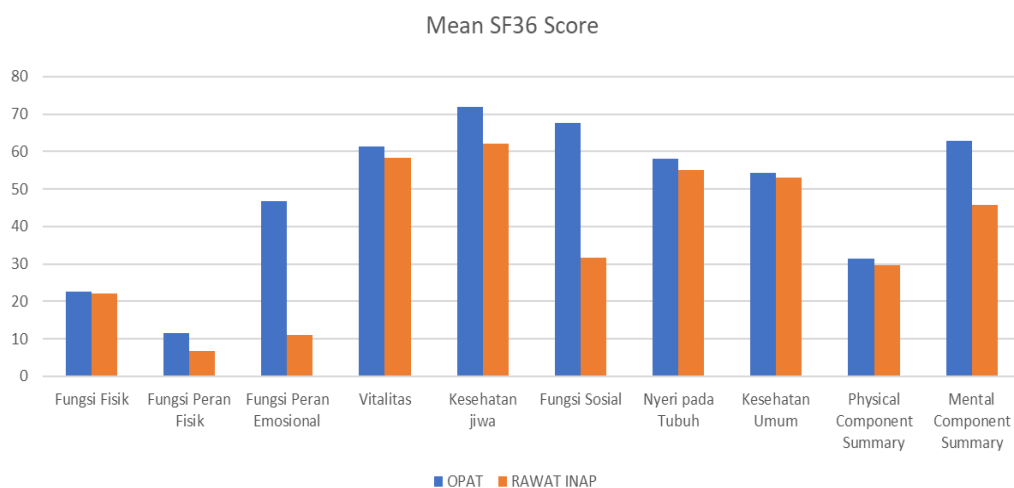
komponen biaya pada penelitian ini terdapat pada frekuensi pemberian obat, biaya obat yang dipakai, jasa perawatan inap dan adanya biaya akomodasi pelayanan rawat inap. Pasien dengan pelayanan rawat inap menghabiskan biaya yang jauh lebih besar karena adanya biaya akomodasi ruang perawatan rawat inap yang tidak dibebankan bila menjalani perawatan OPAT.

Penelitian ini sejalan dengan beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa OPAT dapat menurunkan biaya perawatan<sup>9-11</sup>. Dalam review literatur sistemik yang dilakukan oleh Psaltikidis, *et. al.*, (2017) dan Boese *et al.*, (2019) pun menunjukkan bahwa OPAT dapat menurunkan biaya 16,54% (13,03% hingga 46,86%) dan pemberian antibiotika parenteral rawat inap 1,10 hingga 17,34 kali lebih tinggi dibandingkan OPAT<sup>2,12</sup>.

Apabila dimasa yang akan datang pelayanan OPAT ini dapat dilaksanakan di semua fasilitas kesehatan milik pemerintah mulai dari pelayanan primer hingga tersier maka penghematan dana dan efisiensi dana yang digunakan akan bernilai besar. Selanjutnya dana penghematan ini dapat digunakan untuk efisiensi pelayanan atau program kesehatan lainnya seperti mendukung program kesehatan preventif dan promotif, sehingga program pelayanan

kesehatan kuratif tidak lagi menjadi tulang punggung sistem kesehatan nasional.

Pada penelitian ini data kualitas hidup dikumpulkan dengan menggunakan kuisioner SF-36 pada setiap pasien yang sudah selesai menjalani perlakuan baik OPAT maupun Rawat Inap. Beberapa penelitian melaporkan bahwa *health quality of life* penderita DM dengan ulkus lebih rendah dari pada penderita DM bukan dengan ulkus juga menyebutkan ulkus diabetik mempengaruhi kualitas hidup penderitanya secara bermakna<sup>13-16</sup>. Menurunnya kualitas hidup pada penderita ulkus diabetik berkaitan dengan keterbatasan dalam melakukan aktivitas, disabilitas, dan nyeri akibat ulkus<sup>16</sup>. Selain faktor fisik, pasien-pasien yang mengalami ulkus diabetik juga melaporkan kualitas hidup mereka juga dipengaruhi oleh faktor-faktor psikososial<sup>14</sup>. Domain kesehatan fisik berhubungan dengan perasaan pasien mengenai kesakitan dan kegelisahan yang sedang dialami oleh pasien, ketergantungan pada perawatan medis, takut tidak bisa bekerja seperti biasanya dan menghambat aktivitas atau rutinitas sehari-hari dan berkurangnya kapasitas kerja. Hal tersebut mungkin yang membuat domain kesehatan fisik yang cenderung rendah, selain itu rasa cemas sangat mempengaruhi kesehatan



**Gambar 1. Hasil Perbedaan Score Rata-Rata SF36 Antara Kelompok OPAT dan Rawat Inap.**

Terdapat perbedaan yang bermakna untuk domain Fungsi Peran Emosional ( $p = 0,045$ ), Fungsi Sosial ( $p = 0,000$ ) dan nilai *Mental Component Summary* ( $p = 0,005$ ).

psikologis seseorang yang menderita ulkus diabetik, rasa cemas meningkat karena kekhawatiran akan luka/ulkus/borok yang tidak akan sembuh, perasaan kehilangan motivasi untuk bangkit dan bahkan untuk mencuci dan berpakaian sekalipun, hilangnya kebebasan, frustrasi karena menjadi beban bagi keluarga, serta ketakutan akan diamputasi<sup>17</sup>. Selain itu pasien juga mengatakan mengalami gangguan pada pola tidur berupa seringnya terbangun pada malam hari karena keinginan untuk ke kamar mandi. Masalah psikososial tersebut diantaranya adanya pembatasan berinteraksi dan isolasi dari kehidupan sosialnya<sup>18</sup>.

Dari gambar 1 menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan pelayanan OPAT memiliki domain fungsi peran emosional, domain fungsi sosial dan score MCS (*Mental Component Summary*) lebih baik dibandingkan pasien rawat inap. Wolter *et al.*, 2004 menyatakan hasil bahwa terapi intravena di rumah dapat di tolerasi dengan baik, biaya nya lebih murah, dan tidak memiliki kerugian pada kualitas hidup dan *outcome* klinis dibandingkan dengan terapi rawat inap<sup>19</sup>. Keller *et al.*, (2018) menemukan pada pasien OPAT memiliki skor MCS yang sama dengan

skor MCS populasi umum. Dimana score MCS mengalami peningkatan yang menunjukkan bahwa ketika tinggal dirumah akan membuat kesehatan mental meningkat<sup>20</sup>. Goodfellow *et al.*, (2002) mengatakan peningkatan skor MCS menunjukkan bahwa manfaat terbaik pada perawatan di rumah adalah adanya perbaikan tekanan psikologis dan fungsi sosial yang lebih baik dibandingkan dengan ketika pasien di rawat inap<sup>21</sup>. Dibandingkan dengan score MCS rawat inap, score MCS pada pasien OPAT memiliki nilai yang lebih tinggi hal ini dikarenakan pada pasien rawat inap mereka dibatasi dalam berinteraksi sosial, sehingga hal itu yang membuat mereka mudah stress dan berkeinginan untuk pulang<sup>18</sup>. Score PCS antara pasien rawat inap dan OPAT penelitian ini tidak menunjukkan hasil yang berbeda bermakna, dikarenakan fungsi fisik dan fungsi peran fisik pada pasien ulkus diabetik memanglah sangat terbatas. Menurut Wukich *et al.*, (2016) skor PCS yang lebih rendah kemungkinan besar bukan hanya karena kebutuhan akan OPAT tetapi juga dikarenakan kondisi yang mendasari pasien seperti ulkus diabetik osteomyelitis, *orthopedic device-related infections* dan infeksi artroplasti pinggul total<sup>22-24</sup>. Pada penelitian ini, jumlah

sampel masih terbatas dan dilakukan dengan batasan waktu yang pandemic Covid-19 sehingga *outcome* klinis hanya dinilai dari sisi infeksi dari score PEDIS.

## KESIMPULAN

Tingkat kesembuhan infeksi pasien yang memperoleh pelayanan OPAT di RSUP Dr. Sardjito ialah 93,33% sedang pasien rawat inap 100%. Biaya pengobatan pasien yang menjalani OPAT di RSUP Dr. Sardjito lebih efisien. Terdapat perbedaan yang bermakna pada domain Fungsi Peran Emosional, domain Fungsi Sosial dan score MCS (*Mental Component Summary*) dimana skor kualitas hidup kelompok OPAT lebih baik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Umaroh, N. Evaluasi Pembentukan Biofilm Pada Bakteri Penyebab Ulkus Diabetik Di Poli Kaki Diabetes Rsup Dr. Sardjito Yogyakarta. *Tesis*. 2017. Program Pascasarjana Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
2. Psaltikidis, E.M., da Silva, E.N., c , Bustorff-Silva, J.M., Moretti, M.L., and Resendea, M.R. Economic evaluation of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a systematic review. *Expert Review Of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 2017 Vol. 17, NO. 4, 355–375.
3. Pelayun, T. G. D., & Naibaho, R. M. Clinical Profile and Outcome of Diabetic Foot Ulcer, a View from Tertiary Care Hospital in Semarang, *Indonesia. Diabetic foot & Ankle*, 2017. 8(1), 1312974
4. Sugiyono. Evaluasi Kesesuaian Antibiotik Definitif Terhadap Clinical Outcome Dan Gambaran Antibiogram Pada Pasien Ulkus Diabetik Di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *Tesis Magister Farmasi Klinik*, 2016. Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
5. Abbott, CA., Carrington, AL., Ashe, H., Bath. S., Every. LC., Griffiths, J., Hann, A W., Hussein, A., Jackson, N., Johnson, KE., Ryder, CH., Torkington, R., Van Ross, ERE., Whalley, AM., Widdows, P., Williamson, S., Boulton, AJM., North-West Diabetes Foot Care Study, The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 2002. May;19(5):377-84.
6. Guo, S., Dipietro, LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010 Mar; 89(3): 219-29.
7. Azhara N, Kresnowati L. Faktor risiko diabetes melitus tipe 2 di wilayah kerja puskesmas Kedungmundu Kota Semarang tahun 2014. *Jurnal Kesehatan Universitas Dian Nuswantoro*. 2014; p.7.
8. Al-rubeaan, K., Derwish, M. Al, Ouizi, S., & Youssef, A. M. Diabetic Foot Complications and Their Risk Factors from a Large Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE*, 2015. 53(Cvd), 1–17.
9. Yong, C., Fisher, D. A., Sklar, G. E., & Li, S. A cost analysis of Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT): an Asian perspective. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 33(October 2004), 46–51.
10. Hase, R., Hosokawa, N., Uno, S., Mikawa, M.T., Uwamino, Y., Muranaka, K. [The first trial of OPAT (outpatient parenteral antimicrobial therapy) with continuous infusions in Japan]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2014 May;88(3):269-74.
11. González-Ramallo, V.J., Mirón-Rubio, M., Mujal, A., Estrada, O., Forné e, C., Aragón, B., Rivera A.J. Costs of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) administered by Hospital at Home units in Spain. *International Journal of Antimicrobial Agents* 50 (2017) 114–118
12. Boese, K.C., Lechler, P., Frink, M., Hackl, M., Eysel, P., Ries, C. Cost-analysis of inpatient and outpatient parenteral antimicrobial therapy in orthopaedics: A systematic literature

- review. *World J Clin Cases*. Jul 26, 2019; 7(14): 1825-1836
13. Ashford, RL; McGee, P; Kinmond, K: Perception of quality of life by patients with diabetic foot ulcers. *Diab. Foot* 3:150– 155, 2000
  14. Meijer, JW., Trip, J., Jaegers, SM., Links, TP., Smits, AJ., Groothoff, JW., Eisma, WH. Quality of life in patients with diabetic foot ulcers *Disabil Rehabil*. 2001 May 20;23(8):336-40.
  15. Roni, Y. Kualitas hidup pasien Diabetes Mellitus yang mengalami ulkus diabetikum. Skripsi. 2012. PSIK UR. Tidak dipublikasikan
  16. Utami, DT., Karim, D., Agrina. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kualitas Hidup Pasien Diabetes Mellitus Dengan Ulkus Diabetikum *JOM PSIK* Vol. 1 No. 2 Oktober 2014
  17. Bradbury, S., Price. P. The impact of diabetic foot ulcer pain on patient quality of life. *Wounds UK*. December 2011;7(4):32-49.
  18. Kinmond, K., Mcgee, P., Gough, S., Ashford, RL. Loss of self: a psychosocial study of the quality of life of adults with diabetic foot ulceration. *Journal of tissue viability*. Februari 2003. 13(1):6-8, 10, 12 passim.
  19. Wolter, J. M., Cagney, R. A., & McCormack, J. G. (2004). A randomised trial of home vs hospital intravenous antibiotic therapy in adults with infectious diseases. *Journal of Infection*, 48(3), 263–268.
  20. Keller, S. C., Williams, D., Levering, M., & Cosgrove, S. E. (2018). Health-related quality of life in outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Open Forum Infectious Diseases*, 5(7), 1–4.
  21. Goodfellow, L. M., The effects of therapeutic back massage on psychophysiological variables and immune function in spouses of patients with cancer. *Nurs Res*. 2003. 52(5):318–328.
  22. Wukich DK, Sambenedetto TL, Mota NM, Suder NC, Rosario BL. Correlation of SF-36 and SF-12 Component Scores in Patients With Diabetic Foot Disease. *J Foot Ankle Surg*. 2016;55(4):693-696.
  23. Morgenstern, M., Erichsen, C., Von Räden, C., Metsemakers, W. J., Kates, S. L., Moriarty, T. F., & Hungerer, S. (2016). Staphylococcal orthopaedic device-related infections in older patients. *Injury*, 47(7), 1427–1434.
  24. Rietbergen, L., Kuiper, JWP, Walgrave, S., Hak, L., Colen, S. Quality of Life after Staged Revision for Infected Total Hip Arthroplasty: A Systematic Review. *Hip Int* 2016; 26 (4): 311-318