

SKRIPSI

STUDI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA PASIEN DIABETES MELITUS DENGAN ULKUS DAN GANGREN

(Penelitian dilakukan di Instalasi Rawat Inap
Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya)



SANDRA FORTUNA

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI KLINIS
SURABAYA
2016**

SKRIPSI

STUDI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA PASIEN DIABETES MELITUS DENGAN ULKUS DAN GANGREN

**(Penelitian dilakukan di Instalasi Rawat Inap
Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya)**



SANDRA FORTUNA

051211132028

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI KLINIS
SURABAYA
2016**

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul :

**STUDI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA PASIEN DIABETES
MELITUS DENGAN ULKUS DAN GANGREN**

(Penelitian dilakukan di Instalasi Rawat Inap RSUA Surabaya)

— untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet, *digital library* Perpustakaan Universitas Airlangga atau media lain untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi skripsi/karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, Agustus 2016



Sandra Fortuna

NIM: 051211132028

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Sandra Fortuna

NIM : 051211132028

Fakultas : Farmasi

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir yang saya tulis dengan judul :

**STUDI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA PASIEN DIABETES
MELITUS DENGAN ULKUS DAN GANGREN**

(Penelitian dilakukan di Instalasi Rawat Inap RSUD Surabaya)

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, Agustus 2016



Sandra Fortuna

NIM: 051211132028

Lembar Pengesahan

**STUDI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA
PADA PASIEN DIABETES MELITUS DENGAN
ULKUS DAN GANGREN**

**(Penelitian dilakukan pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit
Universitas Airlangga Surabaya)**

SKRIPSI

**Dibuat untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2016

Oleh:

SANDRA FORTUNA

NIM : 051211132028

Skripsi ini telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama



Samirah S.Si. Apt., Sp.FRS

NIP. 198004202003122001

Pembimbing Serta



Muhammad Noor Diansyah, dr.Sp.PD

NIP. 197912022010121003

KATA PENGANTAR

Allhamdulillah dan Puji syukur telah saya panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat serta hidayah-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“STUDI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA PASIEN DIABETES MELITUS DENGAN ULKUS DAN GANGREN”** dengan baik dan benar. Tugas tersebut merupakan salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Dalam proses penyelesaian tugas ini, pastinya saya mendapat banyak sekali bantuan dari berbagai pihak baik itu secara material dan moral. Oleh karena itu saya tidak lupa untuk menyampaikan banyak terima kasih yang sedalam – dalamnya kepada :

1. Ibu Samirah S.Si, Apt., Sp.FRS selaku dosen pembimbing utama dan Muhammad Noor Diansyah dr. Sp.PD selaku dosen pembimbing serta yang dengan sabar meluangkan waktu dan tenaganya dalam memberikan bimbingan, motivasi, arahan, dorongan, serta semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Dr. Budi Suprapti, M.Si., Apt., dan Ibu Wenny Putri Nilamsari, S.Farm, Sp.FRS., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan hingga terselesaikan skripsi ini.
3. Ibu Dr. Umi Athijah, M.S., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan program Sarjana S-1 Pendidikan Apoteker.
4. Sirkoiriyah SPd., M.Si dan Widya Sahasika selaku orang tua dan juga adik saya yang telah memberikan kasih sayang, restu, doa,

serta dukungan sehingga saya dengan lancar menempuh S-1 Pendidikan Apoteker.

5. Ibu Fathia Ramadiani, S.Farm, Apt. selaku dosen wali atas segala bimbingan dan perhatian selama menjalankan program S-1 Pendidikan Apoteker
6. Seluruh dosen dan staf pengajar Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas bekal ilmu yang telah diberikan selama masa perkuliahan.
7. Seluruh karyawan Rekam Medik Universitas Airlangga Surabaya (Mbak Rizka, Mbak Rosita, Mas Kukuh) atas semua bantuan tenaga dan waktu yang telah diberikan selama proses pengambilan data hingga usai.
8. Teman-teman tim seperjuangan skripsi (Alin Anandia, Anisah Hardijanti, dan Rizky Anandya) yang memberikan tenaga, waktu, ide, semangat, dorongan, dan motivasi selama pengerjaan skripsi ini.
9. Marina Andrea dan Risqi Setyobudi sahabat sejak awal semester program S-1 Pendidikan Apoteker yang sampai saat ini telah menemani dan menyemangati dalam proses penyelesaian skripsi.
10. Teman – teman kelas B Amoksilin (Amoksilin B12) dan Angkatan 2012, yang selama ini telah mendukung, menerima, serta menemani saya dalam suka dan duka selama awal perkuliahan hingga penyelesaian skripsi ini.
11. Teman-teman skripsi Departemen Farmasi Klinis 2016, terima kasih atas kebersamaannya dalam suka maupun duka, semangat serta dukungannya dan terima kasih atas bantuan selama pengerjaan skripsi ini.

12. Sahabat – sahabat saya semasa SD, SMP, dan SMA saya yang telah menyemangati dan mendoakan selama proses penyelesaian skripsi.
13. Semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung memberikan semangat dalam penyelesaian skripsi ini. Terima kasih untuk semuanya, semoga sukses.

Kebenaran dan kesempurnaan hanyalah milik Allah SWT. Semoga selalu mendapat rahmat dan ridho dari-Nya. Besar keinginan saya agar skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi almamater dan dunia kefarmasian tentunya.

Surabaya, Agustus 2016

Peneliti

RINGKASAN

STUDI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA PASIEN DIABETES MELITUS DENGAN ULKUS DAN GANGREN

(Penelitian dilakukan di Instalasi Rawat Inap RSUD Surabaya)

SANDRA FORTUNA

Diabetes Melitus (DM) adalah masalah utama kesehatan yang dapat menimbulkan komplikasi yang cukup serius. Ulkus/gangren merupakan salah satu komplikasi DM yang memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Infeksi sering menyertai pasien DM dengan ulkus/ gangren, yaitu sekitar 60%-80%. Ulkus dan gangren yang disertai infeksi menjadi penyebab utama pasien harus melakukan perawatan di Rumah Sakit. Pemberian antibiotika baik secara empiris maupun definitif yang tepat sangat berpengaruh pada proses penyembuhan ulkus/gangren. Pola medan kuman dan resistensi yang tidak diperbaharui secara berkala akan memungkinkan terjadinya resistensi bakteri karena pola medan kuman cenderung berubah setiap waktu. Selain itu, meningkatnya penggunaan antibiotika spektrum luas akan meningkatkan risiko terjadinya resistensi bakteri.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji pola penggunaan antibiotika yang meliputi jenis, dosis, frekuensi, rute, dan lama pemberian antibiotika serta mengidentifikasi potensi munculnya DRP pada pasien DM dengan ulkus di Instalasi Rawat Inap RSUD Surabaya pada periode 1 Januari 2013 – 31 Mei 2016. Penelitian ini dilakukan secara retrospektif dan prospektif pada periode Maret 2016 – Juni 2016 dengan metode *time limited sampling* di Bagian Rekam Medik dan Instalasi Rawat Inap RSUD Surabaya.

Sampel penelitian retrospektif didapat dari data sekunder rekam medik, pasien dengan diagnosa DM dengan ulkus dan atau gangren pada periode 1 Januari 2013 – 29 Februari 2016. Sedangkan sampel penelitian prospektif diambil dari populasi pasien dengan

diagnosa DM dengan ulkus dan atau gangren pada periode 1 Maret 2016 – 31 Mei 2016. Kriteria inklusi sampel penelitian adalah pasien DM dengan ulkus dan gangren yang mendapat terapi antibiotika, dengan usia ≥ 18 tahun, lama perawatan ≥ 3 hari dan memiliki data Rekam Medik yang lengkap atau mendukung. Sedangkan kriteria eksklusi sampel penelitian adalah pasien yang disertai dengan penyakit infeksi lain.

Hasil penelitian dari 34 pasien DM dengan ulkus diketahui bahwa jenis pasien dengan jenis kelamin laki – laki sebesar 70,59 % (n=24) pasien laki-laki dan perempuan sebesar 29,41 % (n=10) dengan distribusi usia terbesar pada usia 45 – 64 tahun 73,53 % (n=25) pasien dan lama perawatan terbesar dalam rentang 3 – 7 hari 52,94 % (n=18). Hasil penelitian menunjukkan bahwa antibiotika pada pasien DM dengan ulkus umumnya diberikan secara empiris. Antibiotika empiris yang diberikan pada pasien DM dengan ulkus adalah seftriakson + metronidazol (67,65%), seftriakson (11,76%), sefotaksim (8,82%), seftazidim + metronidazol (5,88%), seftazidim (2,94%), sefotaksim + metronidazol (2,94%). Lama penggunaan antibiotika ini dimulai dari 3 hari sampai 12 hari tergantung pada keadaan pasien. Regimen dosis antibiotika yang diberikan pada pasien DM dengan ulkus sesuai dengan literatur. Seluruh pasien mendapatkan antibiotika dengan rute intravena.

Hasil penelitian dari 47 pasien DM dengan gangren diketahui bahwa jenis pasien dengan jenis kelamin laki – laki 42,55% (n=20) dan 57,45% (n=27) pasien perempuan dengan distribusi usia terbesar pada usia 45 – 64 tahun 72,34 % (n=34) dan lama perawatan terbesar dalam rentang 3 – 7 hari 55,32% (n = 26). Antibiotika empiris yang diberikan pada pasien DM dengan gangren adalah seftriakson + metronidazol (65,96%), seftazidim + metronidazol (14,89%), seftriakson (8,51%), siprofloksasin + metronidazol (6,38%), sefotaksim (2,13%), sefotaksim + metronidazol (2,13%). Lama penggunaan antibiotika ini dimulai dari 3 hari sampai 11 hari tergantung pada keadaan pasien. Regimen dosis antibiotika yang diberikan pada pasien DM dengan gangren sesuai dengan literatur.

DRP (*Drug Related Problem*) yang teramati pada penelitian ini adalah terapi obat yang tidak efektif dan efek samping aktual dari metronidazol yaitu mual dan muntah.

ABSTRACT

Drug Utilization Study of Antibiotics in Patients with Diabetic Ulcer and Gangrene (This Study was Conducted in Hospitalized Patients at Airlangga Hospital Surabaya)

Diabetes Mellitus (DM) is a major public health problem that can lead to serious complications. Ulcer/gangrene are one of complications diabetes melitus with high morbidity and mortality. Apropiate antibiotic therapy include definitive and empiric is important for microbial eradication and healing process. The high use of broad-spectrum antibiotics in empirical therapy can increase antibiotic resistance.

The purposes of this study were to examine utilization of antibiotics in patients with diabetic ulcer and gangrene, also identify drug related problems (DRP) in patients with antibiotics therapy.

Data was collected retrospectively and *prospectively* from medication record patient who included in criteria inclusion from January 2013 to May 2016 with time limited sampling method.

The results of this study showed that 34 patients with diabetic ulcer and 47 patients with diabetic gangrene fulfilled the inclusion criteria. In patients with diabetic ulcer, the most single and combination antibiotic frequently used was ceftriaxone (11,76%) and ceftriaxone with metronidazole (67,65%). In patients with diabetic gangrene, the most single and combination antibiotic frequently used was ceftriaxone (8,51%) and ceftriaxone with metronidazole (65,96%). The dose of antibiotics were apropiate to the literature. Duration of the antibiotics use ranging from 3 – 12 days depending on the patients condition. Drug related problems that found in this study was ineffective drug and adverse drug reaction.

Keywords: *drug utilization study, ulcer, gangrene, antibiotics, drug related problems.*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PERSETUJUAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN	iv
LEMBAR PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
RINGKASAN	ix
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat terhadap pengembangan ilmu pengetahuan	5
1.4.2 Manfaat terhadap pelayanan kesehatan ..	5
1.4.3 Manfaat terhadap penderita	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Diabetes Melitus	7
2.1.1 Definisi	7

2.1.2 Batasan Klinik.....	7
2.1.3 Klasifikasi	8
2.1.4 Etiologi dan Patogenesis	9
2.1.5 Target Terapi.....	11
2.1.6 Komplikasi	11
2.2 Ulkus dan Gangren Diabetik	13
2.2.1 Definisi.....	13
2.2.2 Epidemiologi	14
2.2.3 Faktor Resiko	14
2.2.4 Etiologi dan Patogenesis	15
2.2.5 Klasifikasi	16
2.2.6 Bakteri Penyebab	17
2.2.7 Penatalaksanaan Umum	18
2.3 Antibiotika.....	25
2.3.1 β -laktam	25
2.3.2 Glikopeptida.....	35
2.3.3 Tetrasiklin	36
2.3.4 Klindamisin.....	38
2.3.5 Oksazolidinan	40
2.3.6 Sulfonamida	41
2.3.7 Fluorakuinolon.....	42
2.3.8 Metronidazol.....	44
2.4 Drug Related Problem	46
2.5 Drug Utilization Study.....	47

BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual	48
3.2 Keterangan Kerangka Konseptual	49

BAB IV. METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan penelitian.....	51
4.2 Tempat dan waktu penelitian.....	51
4.3 Populasi dan sampel penelitian	51
4.3.1 Populasi penelitian	51
4.3.2 Sampel penelitian.....	51
4.3.3 Kriteria inklusi	51
4.3.4 Kriteria eksklusi.....	52
4.3.5 Cara pengambilan sampel	52
4.4 Variabel Penelitian	52
4.5 Definisi operasional.....	52
4.6 Metode pengumpulan data.....	55
4.7 Analisis data	56
4.8 Alur Penelitian.....	58
BAB V. HASIL PENELITIAN	
5.1 Demografi pasien	59
5.1.1 Profil jenis kelamin pasien	59
5.1.2 Profil distribusi usia pasien	60
5.1.3 Profil pasien berdasarkan lama menjalani rawat inap	62
5.2 Komplikasi dan penyakit penyerta/komorbid.....	63
5.3 Pemeriksaan mikrobiologi	64
5.4 Profil terapi antibiotika	65
5.4.1 Antibiotika Empiris.....	65
5.5 Identifikasi DRP	72
5.6 Kondisi setelah terapi	72
BAB VI. PEMBAHASAN	74
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN.....	91
DAFTAR PUSTAKA	102

DAFTAR TABEL

Tabel

II.1	Klasifikasi Diabetes Melitus	8
II.2	Rekomendasi capaian penurunan glukosa darah	11
II.3	Klasifikasi Wagner Merrit.....	17
II.4	Profil isolasi bakteri	17
II.5	Regimentasi Insulin.....	20
II.6	Tingkat Keparahan Ulkus.....	21
II.7	Terapi Empiris.....	22
II.8	Antibiotika golongan penisilin	28
II.9	Antibiotika golongan sefalosporin	32
II.10	Antibiotika golongan karbapenem	34
II.11	Antibiotika golongan glikopeptida.....	36
II.12	Antibiotika golongan tetrasiklin.....	38
II.13	Antibiotika golongan klindamisin	39
II.14	Antibiotika oksazolidinon	41
II.15	Antibiotika golongan sulfonamida	42
II.16	Antibiotika golongan kuinolon.....	43
II.17	Antibiotika golongan metronidazol.....	44
II.18	Antibiotika golongan efek samping antibiotika	45
V.1	Komplikasi/Penyakit Penyerta Pasien DM dengan ulkus	63
V.2	Komplikasi/Penyakit Penyerta Pasien DM dengan gangren	64
V.3	Hasil Kultur Pasien DM dengan ulkus	64
V.4	Hasil Kultur Pasien DM dengan gangren.....	65
V.5	Antibiotika empiris pada Pasien DM dengan ulkus	66
V.6	Antibiotika empiris pada Pasien DM dengan gangren	66

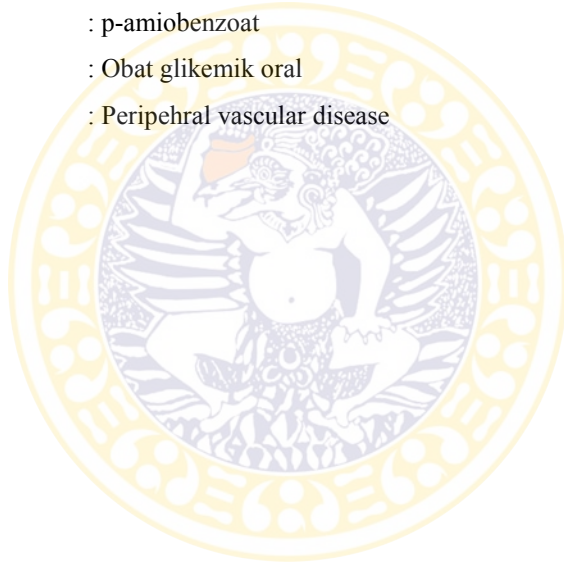
V.7	Penggantian Antibiotika empiris pada Pasien DM dengan ulkus	67
V.8	Penggantian Antibiotika empiris pada Pasien DM dengan gangren	68
V.9	Dosis, Frekuensi, dan Rute Penggunaan Antibiotika empiris pada Pasien DM dengan ulkus	69
V.10	Dosis, Frekuensi, dan Rute Penggunaan Antibiotika empiris pada Pasien DM dengan gangren	69
V.11	Antibiotika definitif pada Pasien DM dengan ulkus	70
V.12	Antibiotika definitif pada Pasien DM dengan gangren	70
V.13	Dosis, Frekuensi, dan Rute Penggunaan Antibiotika definitif pada Pasien DM dengan ulkus	71
V.14	Dosis, Frekuensi, dan Rute Penggunaan Antibiotika definitif pada Pasien DM dengan ulkus	71
V.15	DRP pada Pasien DM dengan ulkus dan gangren	72

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1 Kerangka Konseptual.....	48
Gambar 4.1 Skema alur penelitian	58
Gambar 5.1 Distribusi jenis kelamin pasien DM dengan ulkus.....	59
Gambar 5.2 Distribusi jenis kelamin pasien DM dengan gangren ..	60
Gambar 5.3 Distribusi usia pasien DM dengan ulkus	61
Gambar 5.4 Distribusi usia pasien DM dengan gangren	61
Gambar 5.5 Distribusi lama perawatan pasien DM dengan ulkus...	62
Gambar 5.6 Distribusi lama perawatan pasien DM dengan gangren	62
Gambar 5.7 Kondisi pasien DM dengan ulkus setelah mendapat terapi	73
Gambar 5.8 Kondisi pasien DM dengan gangren setelah mendapat terapi	73

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: American Diabetes Association
AGEs	: Advance glycosilation end product
CVD	: Cardiovascular disease
DCCT	: Diabetes Control and Complication Trial
DM	: Diabetes mellitus
IDF	: International Diabetes Federation
PABA	: p-amiobenzoat
OHO	: Obat glikemik oral
PVD	: Peripehral vascular disease



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang berhubungan dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein sebagai akibat adanya defisiensi sekresi insulin, penurunan efektivitas insulin maupun keduanya (*American Diabetes Association*, 2014).

DM merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat secara global yang terus berkembang. Jumlah penderita DM di dunia dari tahun ke tahun semakin meningkat. Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2015, diperkirakan terdapat 415 juta orang di dunia menderita DM yang diprediksi akan meningkat menjadi 642 juta penderita pada tahun 2040. Pada tahun 2015, Indonesia menempati peringkat ke-7 negara dengan prevalensi DM tertinggi di dunia setelah China, India, Amerika, Brazil, Rusia, dan Meksiko (*International Diabetes Federation*, 2015). Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2013, prevalensi penduduk Indonesia yang berusia ≥ 15 tahun dengan DM adalah 6,9 persen atau sekitar 12 juta orang (Balitbang Kemenkes RI, 2013).

Perkembangan DM yang progresif akan menimbulkan berbagai macam komplikasi, baik akut maupun kronis (Waspadji, 2014). Ulkus dan gangren adalah komplikasi diabetes yang paling ditakuti. Diperkirakan 2-10% pasien DM mengalami ulkus diabetik setiap tahunnya dan sekitar 15-25% dari pasien tersebut akan mengalami ulkus diabetik selama hidupnya (Kalaivani, 2014).

Ulkus dapat didefinisikan sebagai adanya luka atau rusaknya barrier kulit sampai ke seluruh lapisan (*full thickness*) dari dermis (Agale, 2013). Adanya luka terbuka pada kulit akan memudahkan invasi dari bakteri, beberapa penelitian menunjukkan sekitar 40-80% ulkus diabetik mengalami infeksi (Richard *et al.*, 2011). Infeksi ulkus diabetik jika tidak ditangani dengan serius akan menyebar secara cepat dan masuk ke jaringan yang lebih dalam (Scott, 2013). Infeksi yang berat pada jaringan lunak dan tulang seringkali berakhir pada tindakan amputasi (McCallum & Tagoe, 2012). Beberapa penelitian menunjukkan, sekitar 13-40% pasien ulkus diabetik memerlukan tindakan amputasi (Khanolkar *et al.*, 2008). Kondisi pasien pasca amputasi pun tidak sepenuhnya baik, sekitar 14,3% pasien akan meninggal dunia setelah satu tahun diamputasi dan sekitar 37% pasien akan meninggal dunia setelah 3 tahun tindakan amputasi (Waspadji, 2014).

Infeksi pada ulkus diabetik harus segera mendapatkan perawatan untuk mencegah komplikasi yang lebih berat dan mengurangi resiko amputasi. Penanganan infeksi yang dilakukan secara tepat akan menghindari resiko (~40%) terjadinya amputasi (Clayton & Elasy, 2009; Lipsky *et al.*, 2012).

Penanganan infeksi sangat terkait dengan penggunaan antibiotika. Terapi antibiotika pada ulkus diabetik yang terinfeksi dapat bersifat empiris maupun definitif. Terapi awal pada pasien ulkus diabetik biasanya dimulai dengan antibiotika empiris (Leese *et al.*, 2009). Dalam pemilihan antibiotika empiris harus mengetahui jenis mikroba tersering sebagai penyebab serta pola sensitivitas bakteri. Terapi antibiotika berdasarkan jenis mikroorganisme penyebab yang

telah teridentifikasi disebut pengobatan definitif. Setelah hasil kultur dan sensitivitas/resistensi bakteri keluar, maka dapat dilakukan penyesuaian antibiotika dengan mempertimbangkan keadaan klinis pasien (Capobianco & Stapleton, 2010).

Berdasarkan penelitian di RSCM tahun 2004, untuk terapi empiris umumnya diberikan antibiotika berspektrum luas yang mencakup kuman gram positif dan negatif seperti sefalosporin generasi ketiga dan kuman anaerob seperti metronidazol (Ayundini & Adi, 2014). Penelitian lain dilakukan di RS Dr. Mintohardjo Jakarta tahun 2014, antibiotika yang sering digunakan adalah seftriakson (40,0%), siprofloksasin (11,4%), dan meropenem (8,6%) (Radji *et al.*, 2014). Sedangkan penelitian yang dilakukan di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Lampung tahun 2009, antibiotika yang sering digunakan adalah sefotaksim (68,4%), siprofloksasin (18,4%), ampicilin (10,2%), seftazidim (2,1%) dan meropenem (1,0%) (Kahuripan *et al.*, 2009).

Pola bakteri patogen dan hasil sensitivitas/resistensi antibiotika cenderung berubah setiap waktu seiring dengan penggunaan antibiotika (Pradipta *et al.*, 2013). Beberapa penelitian menunjukkan resistensi antibiotika pada ulkus dan gangren umumnya disebabkan oleh matriks eksopolimer (biofilm) yang diproduksi oleh bakteri. Biofilm dapat menghambat penetrasi antibiotika dan menghambat aktivitas fagositik makrofag, dengan mengembangkan sifat antifagositik dalam matriks biofilm. Selain itu, mikrokoloni yang terbentuk dalam matriks biofilm dapat memfasilitasi transfer materi genetik resisten secara horizontal dan perubahan ekspresi gen (Murali *et al.*, 2014).

Dalam studi yang dilakukan di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2012 menunjukkan adanya resistensi terhadap beberapa antibiotika pada ulkus diabetik tingkat dua yaitu sefepim (34.8%), sefotaksim dan siprofloksasin (21.7%), dan sulfametoksazol (17.4%) (Akbar *et al.*, 2014). Penelitian lain di RSUP dr M. Djamil Padang dari April-September 2007 didapatkan adanya resistensi terhadap siprofloksasin (84.3%), seftriakson (68.5%), sefotaksim (60.6%) dan meropenem (5.3%) (Ferawati I, 2014). Sedangkan di RSUD Gambiran kota Kediri tahun 2013 didapatkan resistensi bakteri yang terbesar adalah amoksisilin sebesar (77%), sefuroksim (62%), siprofloksasin (38%), seftazidim (31%) sefotaksim (27%) imipenem dan meropenem (3%) (Adhitama L, 2013).

Ulkus diabetik merupakan masalah yang rumit dan seringkali tidak terkelola dengan maksimal (Waspadji, 2014). Selain itu angka resistensi antibiotika pada ulkus/gangren cukup tinggi dan tidak tertutup kemungkinan penggunaan obat lain yang dapat menimbulkan *Drug Related Problem* (DRP). Sejauh ini, studi pengendalian infeksi terutama tentang penggunaan antibiotika pada ulkus dan gangren belum pernah dilakukan di Rumah Sakit Universitas Airlangga (RSUA). Dari latar belakang tersebut maka perlu dilakukan studi tentang pola penggunaan antibiotika pada pasien diabetes melitus dengan ulkus dan gangren di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pola penggunaan antibiotika pada pasien diabetes melitus dengan ulkus dan gangren di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengkaji pola penggunaan antibiotika pasien diabetes melitus dengan ulkus dan gangren di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya.

1.3.2 Tujuan khusus

- (1) Mengkaji jenis, dosis, rute pemberian, frekuensi, dan lama pemberian antibiotika pada pasien diabetes melitus dengan ulkus dan gangren.
- (2) Mengkaji pola bakteri patogen dan sensitivitas/resistensi antibiotika pada pasien diabetes melitus dengan ulkus dan gangren.
- (3) Mengidentifikasi kemungkinan adanya *Drug Related Problem* pada penggunaan antibiotika.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat terhadap pengembangan ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran pola penggunaan antibiotika pada pasien diabetes melitus dengan ulkus dan gangren, serta diharapkan diharapkan dapat menjadi data dasar atau memberikan data tambahan bagi penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat terhadap pelayanan kesehatan

Sebagai bahan evaluasi dan pertimbangan bagi klinisi dan farmasis dalam mencegah maupun menangani masalah terkait penggunaan antibiotika pada pasien diabetes melitus dengan ulkus dan gangren sehingga dapat meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan.

1.4.3 Manfaat terhadap penderita

Dengan adanya data pola penggunaan antibiotika tersebut, pasien akan mendapatkan pelayanan lebih optimal di dalam penatalaksanaan DM dengan ulkus dan gangren serta dapat meningkatkan kualitas hidup. Jangka panjang juga untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan angka ketahanan hidup



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang berhubungan dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein sebagai akibat adanya defisiensi sekresi insulin, penurunan efektivitas insulin maupun keduanya (*American Diabetes Association, 2014*).

2.1.2 Batasan Klinik

Kriteria diagnostik untuk diabetes melitus yaitu terdapat gejala klasik DM (poliuri, polidipsi, polifagi dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas) dan hasil tesnya memenuhi salah satu kriteria diagnostik berikut :

- (1) Kadar glukosa darah sewaktu (plasma vena) ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L). Glukosa plasma sewaktu (acak) merupakan hasil pemeriksaan sesaat (waktu tertentu) tanpa memperhatikan jangka waktu makan terakhir.
- (2) Kadar glukosa darah puasa (plasma vena) ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Puasa didefinisikan pasien tidak mendapatkan asupan kalori selama minimal 8 jam.
- (3) Kadar glukosa darah (plasma vena) 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dl. TTGO yang dilakukan sesuai standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrus yang dilarutkan dalam air.

- (4) $HbA_{1c} \geq 6.5\%$. Tes harus dilakukan di laboratorium yang menggunakan metode yang telah tersertifikasi oleh NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) dan terstandarisasi oleh DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*)
(*American Diabetes Association, 2014; PERKENI, 2011*)

2.1.3 Klasifikasi

American Diabetes Association (ADA) mengklasifikasikan diabetes melitus berdasarkan faktor yang dapat menyebabkan terjadinya DM (faktor etiologi). Klasiifikasi DM berdasarkan etiologinya dapat dilihat pada tabel II.1

Tabel II.1 Klasifikasi Diabetes Melitus

Tipe DM	Etiologi
Tipe 1	Adanya destruksi sel beta dan umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut. DM tipe 2 meliputi : (1) Autoimun (<i>immun mediated</i>) (2) Idiopatik Prevalensi terjadinya diabetes tipe 1 berkisar 5 - 10 %.
Tipe 2	Dapat bervariasi mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin.
DM tipe spesifik lain	Disebabkan etiologi yang bervariasi antara lain : (1) Defek genetik fungsi sel β pankreas (2) Defek genetik kerja insulin (3) Penyakit eksokrin pankreas (4) Endokrinopati (5) Obat atau bahan kimia menyebabkan perubahan pankreas (6) Infeksi (7) Kelainan imunologi (jarang) (8) Sindrom genetik lain
DM Gestasional	Diabetes gestasional terjadi pada wanita dengan resistensi insulin dan kadar glukosa darah yang

Tipe DM	Etiologi
(GDM)	tinggi pada masa kehamilan, umumnya muncul pada minggu ke-24 (trimester kedua). Kondisi ini terjadi karena adanya hambatan aktivitas insulin yang disebabkan oleh hormon yang diproduksi plasenta.

(International Diabetes Federation, 2013; American Diabetes Association, 2014)

2.1.4 Etiologi dan Patogenesis

(1) Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes tipe 1 dicirikan dengan adanya defisiensi insulin absolut sebagai akibat dari destruksi sel β pankreas (Triplitt *et al.*, 2015). Kerusakan sel β pankreas disebabkan oleh proses autoimun (terjadi pada 90% kasus DM tipe 1) dan idiopatik (Zaccardi *et al.*, 2015). Pada proses autoimun terjadi destruksi sel β secara progresif (*primary autoimmune insulinitis*) yang diperantarai oleh sel dendrit, makrofag, sel limfosit B, dan sel limfosit T dengan autoantibodi yang bersirkulasi terhadap antigen sel β (Krishna & Srikanta, 2015).

Pada mekanisme kerentanan genetik, lokus yang berperan yaitu pada kromosom 6 (6p21). Di dalam lokus tersebut terdapat *human leukocyte antigens* (HLA) kelas II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) yang dapat menjadi faktor predisposisi atau protektif terhadap DM tipe 1 (Wu *et al.*, 2013). Sekitar 90 % pasien dengan DM tipe 1 mempunyai HLA-DR4/DQ8 atau DR3/DQ2 (Gillespie, 2006). Infeksi virus (rotavirus, enterovirus, rubella sitomegalovirus, dan mumps) merupakan faktor lingkungan yang memicu reaksi inflamasi di pankreas dan reaksi autoimunitas melalui beberapa mekanisme seperti *molecular mimicry* dan *bystandar activation*. *Molecular mimicry* diduga terjadi karena kemiripan susunan asam amino pada suatu

protein virus dengan suatu protein sel β pankreas (Barbeau, 2012). Pengukuran autoimunitas pada DM tipe 1 umumnya dilakukan dengan identifikasi antibodi sel islet (ICAs) dan antigen sel β . Pengukuran autoantibodi yang lain adalah *insulin autoantibodi* (IAAs), antibodi terhadap *glutamic acid decarboxylase* (GADAs), insulin antibodi terhadap *islet tyrosine phosphate* (IA2As) dan lain-lain (Atkinson, 2012).

(2) Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus tipe 2 dicirikan oleh adanya hiperglikemia, resistensi insulin dan defisiensi relatif insulin. Etiologi DM Tipe 2 disebabkan berbagai faktor yang belum sepenuhnya jelas. Genetik dan pengaruh lingkungan merupakan faktor utama dalam perkembangan DM Tipe 2, antara lain obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat, serta aktivitas yang rendah. DM tipe 2 biasanya diawali oleh keadaan resistensi insulin. Resistensi insulin adalah turunnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan menghambat produksi glukosa oleh hati. Jaringan utama yang mengalami penurunan sensitivitas insulin adalah sel otot rangka, liver, dan adiposa (Forbes & Cooper, 2013). Pada tahap awal resistensi insulin, sel β akan meningkatkan sekresi insulin (hiperinsulinemia) untuk mempertahankan kadar glukosa darah, tetapi pada akhirnya sekresi insulin semakin menurun karena penurunan kemampuan sel β untuk mensekresi insulin, atau terjadi defisiensi relatif insulin (Zaccardi *et al.*, 2015).

Resistensi insulin sering dikaitkan dengan keadaan obesitas terutama pada daerah viseral atau abdomen. Peningkatan lemak pada rongga abdomen (omental, mesentrik, retroperitoneal jaringan

adiposa perinefrik) atau *visceral adipose tissue* (VAT) berkontribusi pada resistensi insulin, karena kecepatan lipolisisnya yang tinggi sehingga menyebabkan pelepasan *free fatty acid* (FFA) ke hepar yang menyebabkan peningkatan kadar VLDL dan resistensi insulin (Triplitt *et al.*, 2015). Peningkatan ambilan FFA ke dalam sel otot akan menyebabkan akumulasi trigliserida dan metabolit FFA (*long chain acyl-CoA*, diasilgliserol, dan ceramide) di otot rangka. Peningkatan diasilgliserol dalam sel otot akan mengaktifkan protein kinase C, yang mengarah ke penghambatan sinyal insulin melalui fosforilasi serin *insulin receptor substrate* (IRS-1) (Lin & Sun, 2010). Obesitas sering ditandai dengan adanya inflamasi sistemik. Pelepasan sitokin proinflamasi (IL-6, TNF-alpha, TGF b1 dan *monocyte chemotactic protein-1*) sering dikaitkan dengan penurunan sensitivitas insulin dan disfungsi sel- β (Kahn *et al.*, 2014).

2.1.5 Target Terapi

Standar manajemen untuk diabetes telah dikembangkan oleh *American Diabetes Association* (ADA); *American College of Endocrinology* (ACE); *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) disajikan dalam tabel II.2

Tabel II.2 Rekomendasi capaian penurunan glukosa darah

Parameter	ADA	ACE/AACE
Glukosa preprandial	70–130 mg/dL (3.9–7.2 mmol/L)	<110 mg/dL
Glukosa postprandial	<180 mg/dL (<10 mmol/L)	<140 mg/dL
HbA1c	<7%	<6.5%

(Triplitt *et al.*, 2015)

2.1.6 Komplikasi

Selain gangguan metabolik, diabetes menyebabkan komplikasi akut dan kronis yang bertanggung jawab atas tingginya morbiditas dan mortalitas terkait dengan keadaan DM. Diabetes melitus dapat menimbulkan komplikasi akut berupa hipoglikemia dan hiperglikemia yang meliputi ketoasidosis diabetik dan koma hiperosmolar non-ketotik (Funk, 2006; Hamiel & Zeitler, 2007). Komplikasi kronis dapat berupa komplikasi pada mikrovaskular, makrovaskular, ulkus diabetik, dan infeksi. Komplikasi mikrovaskular berawal dari keadaan hiperglikemia yang berkepanjangan sehingga mengakibatkan perubahan biokimiawi dalam tubuh. Perubahan tersebut akan meningkatkan aktivitas jalur poliol, sintesis *advance glycosilation end products* (AGEs), pembentukan radikal bebas, dan aktivasi protein kinase C (PKC). Akumulasi sorbitol dalam sel saraf menyebabkan keadaan hipertonik intraselular sehingga mengakibatkan edem saraf. Peningkatan sintesis sorbitol akan menghambat mioinositol masuk ke dalam sel saraf. Penurunan mioinositol dan akumulasi sorbitol menimbulkan stres osmotik yang merusak mitokondria dan akan menstimulasi PKC (Schreiber *et al.*, 2015).

Peningkatan konsentrasi sorbitol intraseluler menyebabkan gangguan osmotik pada pembuluh darah retina. Aktivasi PKC menyebabkan perubahan sel yang mengarah ke peningkatan permeabilitas pembuluh darah retina, perubahan vaskularisasi retina, dan penebalan membran basal yang menghambat aliran pembuluh darah dan kapiler (Alghadyan, 2011).

Manifestasi awal dari diabetik nefropati yaitu hiperfiltrasi dan mikroalbuminuria, yang berkembang menjadi albuminuria yaitu meningkatnya kadar albumin dalam urin. Terjadinya albuminuria dianggap karena adanya penurunan heparan sulfat pada membran basal glomerulus yang menebal. Heparan sulfat adalah sebuah proteoglikan yang bermuatan negatif dan dapat menghambat filtrasi dari protein bermuatan negatif seperti albumin (Funk, 2006; Cade, 2008).

Komplikasi makrovaskular dapat berupa penyakit jantung koroner atau *Cardiovascular disease* (CVD), penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer. CVD adalah penyebab utama (~70%) dari kematian pada orang dengan diabetes tipe 2. Diabetes merupakan faktor terjadinya stroke, orang-orang yang memiliki diabetes dan stroke memiliki akan menyebabkan penurunan dan disabilitas neurologis yang berat. Adanya diabetes akan mempengaruhi sirkulasi serebrovaskular dengan meningkatkan risiko aterosklerosis intrakranial dan ekstrakranial misalnya arteri karotis (Cade, 2008).

Penyakit pembuluh darah perifer atau *peripheral vascular disease* (PVD) ditandai dengan oklusi pada arteri ekstremitas bawah, yang dapat menyebabkan klaudikasi intermiten dan nyeri, terutama saat beraktivitas dan olahraga, dan dapat mengakibatkan gangguan fungsional serta disabilitas. Adanya gangguan fungsional akibat PVD dapat berlanjut ke keadaan yang lebih berat seperti ulserasi pada kaki dan amputasi pada ekstremitas bawah. Pada orang diabetes memiliki resiko yang lebih tinggi dilakukan amputasi ekstremitas bawah. Selain itu, amputasi ekstremitas bawah lebih sering terjadi pada orang

dengan diabetes dan PVD dibandingkan orang tanpa diabetes disertai PVD (Cade, 2008).

2.2 Ulkus dan Gangren Diabetik

2.2.1 Definisi

Ulkus dapat didefinisikan sebagai adanya luka atau rusaknya barier kulit sampai ke seluruh lapisan (*full thickness*) dari dermis dan proses penyembuhannya cenderung lambat. Ulkus pada kulit dapat mengakibatkan hilangnya epidermis hingga dermis dan bahkan lemak subkutan. Komplikasi ini umumnya berhubungan dengan adanya kelainan saraf dan pembuluh darah pada pasien DM (Agale, 2013). Adanya aterosklerosis pada pembuluh darah pasien DM akan menurunkan aliran darah serta suplai oksigen ke jaringan. Hal tersebut dapat menyebabkan kematian jaringan atau gangren (Dinh, 2011).

2.2.2 Epidemiologi

Insiden terjadinya ulkus dan gangren pada pasien diabetes yaitu berkisar 2-10 % dan diperkirakan 15-25% pasien diabetes mengalami ulkus selama hidupnya. Resiko terjadinya infeksi dan amputasi masih tinggi yaitu sekitar 40-80% pasien akan mengalami infeksi (Richard *et al.*, 2011) dan sekitar 5-24% pasien tersebut memerlukan tindakan amputasi. Pasien diabetes dengan ulkus terutama di daerah ekstremitas bawah memiliki resiko amputasi 15-40 kali lebih besar dibanding orang yang tidak memiliki diabetes. Beberapa studi menunjukkan 40-70 % amputasi *non traumatic* terjadi pada pasien diabetes (Alexiadou & Doupis, 2012). Angka kematian dan angka amputasi di RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta masih cukup tinggi, masing masing sebesar 16 dan 25%. Sekitar 14,3% dari pasien amputasi tersebut, akan meninggal dunia setahun setelah

amputasi (Arnadi, 2000). Pasien DM dengan ulkus dan gangren memiliki resiko mortalitas lebih tinggi 50% dibandingkan dengan pasien tanpa DM (Iversen *et al.*, 2009)

2.2.3 Faktor Resiko

Faktor resiko utama terjadinya ulkus dan gangren pada pasien diabetes adalah hiperglikemia yang menyebabkan insufisiensi vaskular dan neuropati. Sekitar 20% dari pasien diabetes dengan ulkus memiliki aliran darah arteri yang tidak memadai, sekitar 50% memiliki neuropati, dan sekitar 80% memiliki kedua komplikasi tersebut (Ahmad, 2015). Selain itu kontrol glukosa yang buruk, ulkus dan gangren dapat diperburuk oleh faktor-faktor lain, diantaranya adalah penambahan usia, lamanya mengidap diabetes, jenis kelamin (laki-laki), komorbid (penyakit jantung, hipertensi), riwayat ulkus atau amputasi sebelumnya, deformitas struktural, infeksi, dan Hb_{A1c} (Wangnoo, 2015).

2.2.4 Etiologi dan Patogenesis

Neuropati, gangguan pembuluh darah, dan infeksi disebut sebagai tiga komplikasi utama dari diabetes yang memicu terjadinya ulkus dan gangren (Malgrange, 2008).

Neuropati pada pasien diabetes dapat bermanifestasi pada komponen motorik, autonomik, dan sensorik pada sistem saraf. Neuropati autonomik menyebabkan penurunan fungsi kelenjar keringat dan minyak. Kemampuan kulit untuk melembabkan akan menurun dan kulit kaki akan menjadi kering dan pecah-pecah. Hal ini akan memudahkan terjadinya infeksi bakteri (Clayton *et al.*, 2009). Neuropati sensorik akan mengakibatkan hilangnya sensasi, perubahan distribusi tekanan kaki, dan berbagai perubahan pada kulit dan otot

yang mempermudah terjadinya ulkus (Waspadji, 2014). Hilangnya sensasi nyeri akan menyebabkan pasien tidak menyadari adanya trauma/luka kecil yang berulang, dan baru akan menyadari setelah timbul infeksi, nekrosis, atau ulkus yang sudah tahap lanjut dan dapat membahayakan keselamatan pasien (Alavi *et al*, 2014).

Penyakit pembuluh darah perifer atau *peripheral vascular disease* (PVD) merupakan faktor penting terjadinya ulkus dan gangren, sebanyak 50% pasien memiliki PVD. Pasien dengan diabetes memiliki insiden terjadinya aterosklerosis, penebalan membran basal kapiler, pengerasan dinding arteri, dan proliferasi endotel. Aterosklerosis akan menyumbat aliran darah arteri, sehingga suplai darah akan menurun dan adanya iskemi pada perifer akan memperburuk keadaan serta meningkatkan resiko terjadinya ulserasi (Noor, *et al.*, 2015). Adanya luka terbuka pada kulit akan memudahkan bakteri untuk masuk, tumbuh dan menyebar serta adanya hiperglikemia pada pasien akan memudahkan pertumbuhan bakteri. Infeksi pada pasien ulkus/gangren akan menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih dalam, membutuhkan perawatan lama dan biaya yang tinggi serta tingginya resiko dilakukan tindakan amputasi (Scott, 2013).

2.2.5 Klasifikasi

Ada beberapa klasifikasi derajat ulkus diabetik yang saat ini dikenal seperti, klasifikasi Wagner, *University of Texas wound classification system (UT)*, dan *PEDIS (Perfusion, Extent/size, Depth/tissue loss, Infection, Sensation)*. Klasifikasi Wagner merupakan sistem yang paling umum digunakan, sistem ini menggolongkan ulkus diabetik ke dalam 6 tingkatan berdasarkan

derajat luas dan dalamnya lesi namun tidak menggambarkan keadaan iskemia, infeksi, dan faktor komorbid.

Tabel II. 3 Klasifikasi Wagner-Merrit

Stadium	Keterangan
0	Tidak ada ulkus, pembentukan kalus
1	Ulkus superfisial secara klinis tidak ada infeksi
2	Ulkus dalam, sering dengan selulitis, tak ada abses atau infeksi tulang
3	Tukak dalam yang melibatkan tulang atau pembentukan abses
4	Gangren lokal (ibu jari, kaki, tumit)
5	Gangren seluruh kaki

(Lipsky *et al.*, 2012)

2.2.6 Bakteri Penyebab

Infeksi pada ulkus dan gangren diabetik umumnya disebabkan oleh polimikrobia. Dari beberapa penelitian menunjukkan bakteri aerob (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) dan bakteri anaerob (*Peptostreptococcus sp*) merupakan penyebab utama infeksi pada ulkus/gangren dan memperlambat penyembuhan. (Kannan *et al.*, 2014) Berbagai penelitian menunjukkan *Staphylococcus aureus* adalah bakteri yang paling sering meninfeksi ulkus dan gangren pada pasien diabetes melitus yaitu berkisar 23% - 76% (Gardner & Frantz, 2008).

Tabel II.4 Profil isolasi bakteri pada infeksi ulkus dan gangren diabetik

Kelompok	Nama bakteri	Jumlah	Persentase (%)
Bakteri aerob (gram positif)	<i>Staphylococcus aureus</i>	23	38,3
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	23,3
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	7	11,7

Kelompok	Nama bakteri	Jumlah	Persentase (%)
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	6,7
	<i>Streptococcus mutans</i>	2	3,3
Bakteri aerob (gram negatif)	<i>Proteus sp</i>	4	6,7
	<i>Escherichia coli</i>	6	10
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26	43,3
	<i>Klebsiella sp</i>	1	1,7
Bakteri anaerob	<i>Peptostreptococcus sp</i>	16	26,7
	<i>Anaerobic Streptococci</i>	6	10
	<i>Bacteroides fragilis</i>	3	5
	<i>Clostridium spp</i>	1	1,7

(Kannan *et al.*, 2014)

2.2.7 Penatalaksanaan Umum

Penatalaksanaan ulkus diabetes secara garis besar ditentukan oleh derajat keparahan ulkus, vaskularisasi dan adanya infeksi. Terapi awal yang diberikan pada keadaan ulkus dan gangren bertujuan menghindari tindakan amputasi, antara lain dengan melakukan debridement, dressing, *off-loading*, pengendalian glukosa darah dengan insulin dan Obat Hipoglikemik Oral (OHO), penanganan infeksi dengan antibiotika, serta memperbaiki kelainan vaskular dan sirkulasi dengan revaskularisasi (Lipsky *et al.*, 2012).

2.2.7.1 Debridemen

Debridemen menjadi salah satu tindakan yang terpenting dalam perawatan luka. Debridemen adalah proses menghilangkan jaringan nekrotik, kalus, dan kotoran permukaan dari luka untuk mempercepat penyembuhan. Debridemen yang baik dan adekuat akan membantu mengurangi pengeluaran jaringan nekrotik dengan demikian produksi pus/cairan dari ulkus/gangren diabetik juga

berkurang. Selain itu, juga memicu sekresi faktor pertumbuhan yang membantu proses penyembuhan luka. Tiga metode yang paling umum pada debridemen untuk ulkus dan gangren diabetik adalah *autolytic*, *mechanical*, dan *surgical/sharp*. *Surgical* debridemen merupakan standar baku dan metode yang paling efisien, khususnya pada luka yang banyak terdapat jaringan nekrosis atau terinfeksi. Pada keadaan infeksi yang merusak fungsi kaki atau membahayakan jiwa pasien, perlu dilakukan amputasi untuk mencegah penyebaran infeksi dan penutupan luka selanjutnya (Alexiadou & Doupis, 2012; Botros *et al.*, 2010).

2.2.7.2 Dressing

Teknik *dressing* pada luka diabetes yang terkini menekankan metode *moist wound healing* atau menjaga agar luka dalam keadaan lembab. Ulkus umumnya akan sembuh lebih cepat dan resiko infeksi dapat ditekan apabila eksudat dapat dikontrol, luka dalam keadaan lembab, luka tidak lengket dengan bahan kompres, terhindar dari infeksi dan permeabel terhadap gas. Ada beberapa faktor yang harus dipertimbangkan dalam memilih *dressing* yang akan digunakan, yaitu tipe ulkus, ada atau tidaknya eksudat, ada tidaknya infeksi, kondisi kulit sekitar dan biaya. Ada beberapa jenis *dressing* yang sering dipakai dalam perawatan luka, seperti: *hydrocolloid*, *hydrogel*, *calcium alginate*, *foam*, kompres anti mikroba, dan sebagainya (Alexiadou & Doupis, 2012).

2.2.7.3 Off-loading

Off-loading adalah pengurangan tekanan pada ulkus, menjadi salah satu komponen penanganan yang penting bagi ulkus/gangren diabetik . Beberapa studi menunjukkan bahwa tingginya tekanan

plantar secara signifikan berkontribusi pada pengembangan ulkus plantar pada pasien diabetes (Alexiadou & Doupis, 2012).

2.2.7.4 Kontrol Glikemik

Pemantauan berkala tingkat glukosa darah, merupakan faktor penting dalam penyembuhan ulkus diabetik. Beberapa penelitian menunjukkan menunjukkan bahwa kadar glukosa darah $>11,1$ mmol/L (setara >310 mg/mL atau tingkat $HbA_{1c}>12$) berhubungan dengan penurunan fungsi neutrofil, termasuk kemotaksis leukosit, sehingga menekan respon inflamasi dan mengurangi respon host terhadap infeksi. Selain itu, pasien dengan kadar glukosa darah > 220 mg/dL memiliki resiko infeksi 2,7 kali lebih tinggi (Yazdanpanah *et al.*, 2015). Untuk mengontrol kadar glukosa darah dapat digunakan insulin maupun obat hipoglikemik oral. Pasien dengan ulkus diabetik umumnya memiliki kontrol glikemik yang buruk ditunjukkan oleh kadar glukosa plasma, tingkat HbA_{1c} , ketonuria bahkan ketoasidosis. Untuk mencapai kadar glikemik normal dengan cepat, umumnya digunakan infus intravena insulin. Diagnosa ulkus yang lebih awal, terapi antibiotika yang tepat dan kontrol glikemik yang baik, akan mempercepat penyembuhan dan mencegah dilakukan tindakan amputasi (Pendsey, 2007).

Tabel II.5 Regimentasi insulin intravena

Kadar glukosa plasma (mg%)	Infus insulin (unit/jam)
> 360	5 + Bolus 10 unit i/v
280 – 360	4
180 – 280	2
120 – 180	1.5
70 – 120	1
50 – 70	0.5
< 50	Matikan infus selama 15 menit, berikan 25 ml glukosa 25%

(100 unit insulin reguler dalam 100 ml normal salin atau menggunakan *syringe-pump*, glukosa plasma harus diperkirakan setiap 2 jam)

(Pendsey, 2007)

2.2.7.5 Pengendalian Infeksi

Mencegah atau mengendalikan infeksi pada ulkus kaki diabetik sangat penting untuk mencegah komplikasi seperti osteomielitis (Infeksi tulang) atau amputasi. Penanganan awal biasanya dilakukan secara empiris, berdasarkan tingkat keparahan infeksi atau data epidemiologi dan resistensi lokal (Leese *et al.*, 2009).

Tabel II.6 Pembagian Tingkat Keparahan Ulkus DM Secara Klinis

Tingkat keparahan ulkus	Keterangan
Tidak terinfeksi	Tidak ada tanda-tanda peradangan.
Ringan	Terjadi minimal 2 tanda infeksi seperti : Terjadi nanah, kemerahan, sakit, nyeri, dan panas atau hangat. Terjadi nyeri di kulit dan jaringan subkutan, terjadi kemerahan 0,5-2 cm. Tidak termasuk nyeri karena respon inflamasi seperti benturan, asam urat, nyeri tulang dan saraf
Sedang	Terjadi infeksi lokal seperti diatas. Terjadi nyeri dan peradangan > 2 cm, nyeri terletak lebih dalam dari subkutan. Tidak terjadi nyeri secara sistemik.
Berat	Terjadi tanda infeksi seperti yang telah disebutkan, mulai muncul tanda sepsis. Terjadi demam >38°C atau suhu menurun hingga <36°C Terjadi takikardi >90 x/menit. Kecepatan pernapasan meningkat 20 x/menit, tekanan parsial CO ₂ <32 mmHg. Sel darah putih <4000 atau >12000 sel/ μ L dengan >10% merupakan sel yang belum matang

(Lipsky *et al.*, 2012)

Terapi farmakologis dilakukan dengan pemberian antibiotika. Antibiotika empiris biasanya diberikan sebagai terapi sambil menunggu hasil kultur dan sensitivitas tes. Terapi empiris juga

diberikan apabila kultur dan sensitivitas tes tidak dilakukan. Terapi definitif diberikan berdasarkan hasil kultur serta uji sensitivitas yang diperoleh dari spesimen luka. Secara umum, durasi penggunaan antibiotika harus seminimal mungkin. Terapi antibiotika hanya digunakan untuk penanganan infeksi, tidak untuk menyembuhkan luka yang biasanya membutuhkan waktu lebih lama (Leese *et al.*, 2009). Data beberapa penelitian menunjukkan sebagian besar pasien yang mengalami infeksi ulkus/gagren akan membaik setelah 1-2 minggu dilakukan terapi. Penggunaan antibiotika yang terlalu panjang akan meningkatkan terjadinya efek samping yang tidak diinginkan, resistensi antibiotika, dan tingginya biaya (Lipsky *et al.*, 2012).

Tabel II.7 Terapi empiris antibiotika pada infeksi ulkus/gangren diabetik

Tingkat keparahan infeksi	Bakteri penyebab	Antibiotika
Infeksi Ringan atau mild (biasanya agen per oral) (Lipsky <i>et al.</i> , 2012)	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA); <i>Streptococcus</i> spp	<ul style="list-style-type: none"> • Dikloksasilin • Klindamisin** • Sefaleksin** • Levofloksasin** • Amoksisilin-klavulanat**
	<i>Methicillin-resistant S. aureus</i> (MRSA)	<ul style="list-style-type: none"> • Doksisisiklin • Trimetoprim/ sulfametoksazol
Infeksi lokal (tanpa ada limb/life threatening dapat disertai selulitis) (Bowering & Embil, 2013)	<i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>β-hemolytic streptococci</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Kloksasilin • Sefaleksin • Kotrimoksazol • Klindamisin • Amoksilin-klavulanat • Doksisisiklin • Linezolid
Infeksi Sedang atau moderate	MRSA;	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloksasin • Sefoksitin**

Tingkat keparahan infeksi	Bakteri penyebab	Antibiotika
<p>(dapat diberikan agen per oral maupun parenteral) dan infeksi berat (severe) terapi menggunakan agen parenteral</p> <p>(Lipsky <i>et al.</i>, 2012)</p>	<p><i>Streptococcus</i> spp; <i>Enterobacteriaceae</i>; e; obligat anaerob</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Seftriakson • Ampisilin-sulbaktam** • Moksifloksasin** • Ertapenem** • Tigesiklin** • Levofloksasin/ Siprofloksasin dengan klindamisin** • Imipenem-cilastatin** • Meropenem
<p>Infeksi luas (infeksi terjadi pada daerah yang lebih luas dan jaringan yang dalam, selulitis yang lebih berat dan dapat disertai abses plantar)</p> <p>(Bowering & Embil, 2013)</p>	<p><i>Staphylococcus</i>; <i>Streptococcus</i>; <i>Enterobacteriaceae</i>; e; obligat anaerob</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Amoksilin-klavulanat • Moksifloksasin • Linezolid • Kotrimoksazol • Sefotiksin • Sefalosporin generasi pertama (sefazolin), kedua (sefuroksim), ketiga (seftriakson atau sefotaksim) + metronidazol • Piperasilin-tazobaktam • Klindamisin + Sefalosorin generasi ketiga (sefotaksim, sefuroksim, seftazidim) • Karbapenem
<p>Infeksi Berat</p> <p>(Lipsky <i>et al.</i>, 2012)</p>	<p>MRSA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Linezolid** • Daptomisin** • Vankomisin
	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Piperasilin-tazobaktam**
	<p>MRSA, Enterobacteriaceae, Pseudomonas, dan obligat anaerob</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vankomisin • Seftazidim • Sefepim • Piperasilin-tazobaktam • Aztreonam • Karbapenem

Tingkat keparahan infeksi	Bakteri penyebab	Antibiotika
Infeksi Berat disertai osteomielitis (antibiotika yang digunakan harus terdistribusi baik di tulang)		<ul style="list-style-type: none"> • kloksasilin, • Sefaleksin • Kotrimoksasol • Klindamisin • Amoksilin-klavulanat • Doksisisiklin • Linezolid • Kotrimoksasol + metronidazol/klindamisin • Levofloksasin/klindamisin + metronidazol/klindamisin • Piperasilin-tazobaktam • Klindamisin + sefalosporin generasi ketiga (sefotaksim, sefuroksim, seftazidim) • Karbapenem
(Bowering & Embil, 2013)	MRSA	<ul style="list-style-type: none"> • Linezolid • Vankomisin

Keterangan :

- Agen antibiotika yang dicetak tebal merupakan agen yang sering digunakan untuk perbandingan pada penelitian.
- ** Antibiotika yang memperlihatkan keefektifan pada uji klinis termasuk pasien dengan ulkus diabetes
- Agen berspektrum sempit seperti vankomisin, linezolid, daptomisin sebaiknya dikombinasi dengan agen lain (misalnya fluorokuinolon) untuk infeksi polimikrobial (terutama infeksi sedang hingga berat).
- Gunakan agen yang aktif terhadap MRSA pada infeksi berat atau pada infeksi yang rentan terhadap MRSA.
- Pemilihan terapi definitif harus berdasarkan kultur bakteri dan sensitivitas dari spesimen luka, serta respons klinis terhadap terapi empiris yang diberikan
- Agen pada kelas/golongan yang sama dapat menjadi pilihan untuk substitusi terapi
(Lipsky *et al.*, 2012)

2.2.7.6 Revaskularisasi

Jika kemungkinan kesembuhan luka rendah atau ada klaudikasio yang berat, dianjurkan dilakukan revaskularisasi. Sebelum tindakan revaskularisasi diperlukan pemeriksaan arteriografi untuk mendapatkan gambaran pembuluh darah yang lebih jelas. Keadaan vaskular yang buruk akan menghambat penyembuhan luka, dengan berbagai teknik bedah diharapkan vaskularisasi pada daerah distal dapat membaik, sehingga hasil pengelolaan ulkus diharapkan lebih baik (Waspadji, 2014).

2.3 Antibiotika

2.3.1 β -laktam

Antibiotika β -laktam adalah agen antimikroba yang sering digunakan. Golongan β -laktam umumnya bersifat bakterisid dan sebagian besar efektif terhadap organisme gram positif dan negatif. Mekanisme kerja dari golongan ini yaitu menghambat pembentukan peptidoglikan yang merupakan komponen dinding sel bakteri, dengan mengganggu reaksi transpeptidasi dalam dinding sel bakteri. Antibiotika β -laktam terdiri dari berbagai golongan obat yang mempunyai struktur cincin β -laktam, yaitu penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, dan inhibitor beta-laktamase (Konaklieva, 2014).

2.3.1.1 Penisilin

(1) Klasifikasi

a. Penisilin (misalnya, penisilin G)

Golongan ini memiliki aktivitas paling kuat terhadap gram positif, karena tingginya persentase peptidoglikan pada bakteri gram

positif. Golongan ini, hanya sedikit aktif terhadap bakteri gram negatif dan rentan terhidrolisis oleh β -laktamase (Sharma *et al.*, 2013)

b. Penisilin anstafilokokus (misalnya, nafsisilin)

jenis penisilin ini lebih resisten terhadap β -laktamase dari stafilocokus. Maka efektif terhadap stafilocokus dan streptokokus tetapi tidak efektif terhadap enterokokus, kokus gram negatif, dan bakteri anaerob (Deck & Winston, 2015).

c. Penisilin berspektrum luas (misalnya, ampicilin dan penisilin antipseudomonal)

Golongan ini memiliki spektrum antibakteri dan kerentanan terhadap oleh β -laktamase yang sama dengan penisilin, namun efektivitas terhadap gram negatif meningkat karena adanya gugus amino. Gugus amino tersebut membantu untuk penetrasi pada membran luar bakteri gram negatif (Sharma *et al.*, 2013).

(2) Mekanisme Kerja

Golongan penisilin memiliki mekanisme kerja yang sama seperti golongan β -laktam yang lain, menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengganggu reaksi transpeptidase dalam sintesis dinding sel bakteri. Antibiotika β -laktam secara struktural merupakan analog substrat *Penicillin binding protein* (PBP) yaitu D-Ala-D-alamiah, sehingga dapat berikatan secara kovalen pada tempat aktif di PBP. Ikatan ini akan menghambat reaksi transpeptidase dan menghentikan sintesis peptidoglikan. Peptidoglikan adalah komponen utama dinding sel bakteri yang bersifat kaku dan bertanggungjawab untuk menjaga integritas sel. Apabila sintesis peptidoglikan ini dihambat akan menyebabkan kematian sel (Silva *et al.*, 2012)

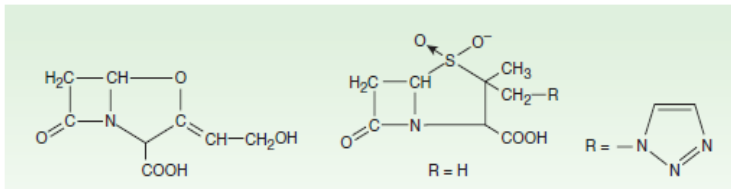
(3) Farmakokinetik

Absorpsi per oral dapat berbeda pada tiap penisilin dan sebagian bergantung pada stabilitas terhadap asam dan ikatan peptida. Dikloksasilin, ampicilin, dan amoksisilin relatif stabil terhadap asam dan diabsorpsi dengan baik, konsentrasi dalam serum mencapai 4 – 8 µg/mL pada dosis oral 500 mg. Absorpsi sebagian besar penisilin oral (kecuali amoksisilin) terganggu oleh makanan sehingga harus diberikan setidaknya 1 - 2 jam sebelum atau sesudah makan. Absorpsi pada pemberian parenteral terjadi secara utuh dan cepat. Penisilin terdistribusi secara luas dalam jaringan tubuh dan jaringan. Konsentrasi penisilin dalam sebagian besar jaringan serupa dengan konsentrasinya dalam serum. Penisilin cepat diekskresi oleh ginjal, hanya sebagian kecil diekskresi melalui jalur lain. Sekitar 10% ekskresi ginjal terjadi melalui filtrasi glomerulus dan 90% di tubulus ginjal. Ampicilin dan penisilin berspektrum luas diekskresi lebih lambat daripada penisilin G dan mempunyai waktu paruh 1 jam (Deck & Winston, 2015).

(4) Efek Samping

Penisilin umumnya dapat ditoleransi dengan baik dan tidak memiliki efek samping. Sebagian besar efek samping yang serius berhubungan dengan hipersensitivitas. Determinan antigenik adalah produk degradasi penisilin, terutama asam penisilat dan produk dari hidrolisis yang terikat pada protein host. Ruam kulit dan demam dapat terjadi. Keadaan yang lebih serius adalah syok anafilaksis akut, yang meskipun jarang dapat berakibat fatal. Ketika diberikan secara oral, penisilin, terutama yang berspektrum luas, akan mengganggu flora normal usus. Hal tersebut dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal (Rang *et al.*, 2012).

2.3.1.2 Penghambat β -laktamase



Gambar 2.1 Asam klavulanat Sulbaktam Tazobaktam
(Deck & Winston, 2015)

Penghambat β -laktamase menyerupai molekul β -laktam yang mampu melindungi penisilin oleh bakteri penghasil enzim β -laktamase. Penghambat β -laktamase hanya tersedia dengan bentuk kombinasi tetap dengan penisilin spesifik. Sediaan yang beredar di Amerika serikat adalah kombinasi dari amoksisilin-klavulanat, tikarsilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam, dan piperasilin-tazobaktam.

Spektrum golongan ini ditentukan oleh golongan penisilin yang menjadi pasangannya (Drawz & Bonomo, 2010).

Tabel II.8 Antibiotika Golongan Penisilin Untuk Terapi Ulkus dan Gangren Diabetik

Jenis Antibiotika	Keterangan
Ampisilin – Sulbaktam	<ul style="list-style-type: none"> Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan <i>S. aureus</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>P.mirabilis</i>, <i>Bacteroides</i>, <i>Acinetobacter</i> dan <i>Klebsiella</i>. Dosis IV atau IM : 1.5 g (1 g ampisilin dan 0.5 g sulbaktam) hingga 3g (2g ampisilin dan 1g sulbaktam) diberikan secara IV setiap 6 jam Adjustment dosis CL_{cr} \geq30 : 1.5 g (1 g ampisilin dan 0.5 g sulbaktam) hingga 3g (2g

Jenis Antibiotika	Keterangan
	<p>ampisilin dan 1g sulbaktam) setiap 6-8 jam</p> <p>CL_{cr} 15-29 : 1.5 g (1 g ampisilin dan 0.5 g sulbaktam) hingga 3g (2g ampisilin dan 1g sulbaktam) setiap 12-24 jam</p>
<p>Amoksisilin - klavulanat</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan <i>S. aureus</i>, <i>Escherichia coli</i>, dan <i>Klebsiella</i> • Dosis oral : 500 mg setiap 12 jam atau 250 mg setiap 8 jam. Untuk infeksi berat 875 mg setiap 12 jam atau 500 mg setiap 8 jam • Adjustment dosis CL_{cr} 10-30 : 250-500 mg setiap 12 jam CL_{cr} <10 : 250-500 mg setiap 24 jam
<p>Dikloksasilin</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis oral : Pada infeksi ringan/sidang 125 mg setiap 6 jam. Pada infeksi berat 250 mg setiap 6 jam
<p>Oksasilin</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis IV atau IM : Pada infeksi ringan/sidang 250-500 mg setiap 4-6 jam. Pada infeksi berat 1 g setiap 4-6 jam • Adjustment dosis CL_{cr}<10 perlu dilakukan adjustment dosis dan frekuensi sesuai dengan kerusakan ginjal
<p>Piperasilin - tazobaktam</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan <i>S. Aureus</i> resisten piperasilin, namun sensitif terhadap piperasilin-tazobaktam • Dosis IV : 3.375 g (3 g piperasilin dan 0.375 g tazobaktam) diberikan secara IV setiap 6 jam selama 7-10 hari • Adjustment dosis CL_{cr} 20-40 : 2.25 g setiap 6 jam CL_{cr} <20 : 2.25 g setiap 8 jam

(McEvoy, 2011)

2.3.1.3 Sefalosporin

Sefalosporin serupa dengan penisilin, tetapi lebih stabil terhadap banyak β -laktamase bakteri sehingga memiliki spektrum lebih luas. Akan tetapi yang saat ini menjadi masalah adalah *E.coli* dan spesies *klebsiella* yang melepaskan *extended-spectrum* β -laktamase yang menghidrolisis sebagian besar sefalosporin. Sefalosporin tidak aktif terhadap *L monocytogenes*, dan sefalosporin yang tersedia,

hanya seftaroline yang memiliki aktivitas terhadap enterococci (Rang, *et al.*, 2012).

Antimikroba golongan ini yang paling aktif pada infeksi ulkus dan gangren diabetik adalah sefaleksin, sefotiksin, sefazolin, sefuroksim, seftriakson atau sefotaksim, seftazidim, dan sefaleksin (Bowering & Embil, 2013).

(1) Mekanisme Kerja

Mekanisme golongan sefalosporin dalam menghambat sintesis dinding sel mikroorganisme sama dengan golongan β -laktam yang lain.

(2) Klasifikasi

a. Sefalosporin generasi pertama

Sefalosporin generasi pertama meliputi sefazolin, sefaleksin, sefadroksil, sefalotin, sefapirin, dan sefradin. Obat-obat ini sangat aktif terhadap kokus gram positif, seperti pneumokokus, streptokokus, dan stafilokokus. Sefalosporin tidak aktif terhadap MRSA dan enterokokus (Ikram, 2011)

b. Sefalosporin generasi kedua

Sefalosporin generasi kedua meliputi sefuroksim, sefaklor, sefamandol, sefunisid, sefprozil, lorakarbef, dan seforanid serta sefamisin yang terkait secara struktural seperti sefoksitin, sefmetazol, dan sefotetan, yang memiliki aktivitas terhadap bakteri anaerob. Pada umumnya golongan ini akan aktif terhadap bakteri yang dihambat oleh generasi pertama, dan lebih tahan terhadap β -laktamase yang diproduksi bakteri gram negatif. Sefalosporin generasi kedua aktif terhadap *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, dan *Salmonella*. Namun tidak aktif terhadap enterokokus dan *P.aeruginosa* (Ikram, 2011).

c. Sefalosporin generasi ketiga

Sefalosporin generasi ketiga meliputi sefotaksim, seftriakson, sefiksiksim, sefoperazon, seftizoktim, sefpodoksim proksetil, sefdinir, sefditoren pivoksil, seftibuten, dan moksalaktam. Dibandingkan dengan agen generasi kedua, golongan ini memiliki cakupan gram negatif yang lebih luas termasuk *Enterobacteriaceae*, dan beberapa obat mampu melewati sawar darah otak. *P.aeruginosa* hanya dapat diatasi oleh seftazidim dan sefoperazon (Ikram, 2011).

d. Sefalosporin generasi keempat

Sefepim merupakan salah satu contoh dari sefalosporin generasi keempat. Antibiotika ini lebih resisten terhadap β -laktamase kromosomal (yang diproduksi oleh enterobakter). Sefepim cukup efektif mengatasi *P.aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, dan *S.aureus*. Sefepim dibersihkan oleh ginjal dan memiliki waktu paruh 2 jam. Profil farmakokinetika hampir mirip dengan seftazidim, namun cukup

efektif terhadap galur streptokokus resiten penisilin dan enterobakter (Deck & Winston, 2015).

(3) Efek Samping

Reaksi hipersensitivitas, sangat mirip dengan reaksi terhadap penisilin, dan mungkin terjadi *cross sensitivity*. Sekitar 10% dari individu hipersensitiv terhadap penisilin akan memiliki reaksi alergi terhadap sefalosporin. Nefrotoksisitas telah dilaporkan (terutama sefradine), seperti *drug-induced alcohol intolerance*. Diare umum terjadi dan dapat disebabkan oleh *C. difficile*. (Rang *et al.*, 2012).

Tabel II.9 Antibiotika Golongan Sefalosporin Untuk Terapi Ulkus dan Gangren Diabetik

Jenis Antibiotika	Keterangan
Sefazolin	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan oleh <i>S. Aureus</i>, <i>S. pyogenes</i>, dan streptokokus lain • Dosis IV atau IM : Pada infeksi ringan 250-500 mg setiap 8 jam Pada infeksi sedang 500 mg-1 g setiap 6-8 jam Pada infeksi berat 1-1.5 g setiap 6 jam • Adjustment dosis CL_{cr} 35-54 : dosis normal dengan interval \geq 8 jam CL_{cr} 11-34 : 50% dari dosis normal setiap 12 jam $CL_{cr} \leq 10$: 50% dari dosis normal setiap 18-24 jam
Sefepim	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan oleh <i>S. Aureus</i> dan <i>S. pyogenes</i> (grup A streptokokus β-hemolitik) Dosis oral : 250 mg setiap 6 jam atau 500 mg setiap 12 jam • Dosis IV : Pada infeksi sedang sampai berat 0.5-1 g setiap 12 jam selama 7-10 hari • Adjustment dosis

Jenis Antibiotika	Keterangan
	CL _{cr} 30-60 : 500 mg setiap 24 jam CL _{cr} 11-29 : 500 mg setiap 24 jam CL _{cr} <11 : 250 mg setiap 24 jam
Sefoksitin	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan oleh <i>S. Aureus</i>, <i>S. epidermidis</i>, <i>S. pyogenes</i> (grup A streptokokus β-hemolitik), <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>P. mirabilis</i>, <i>Bacteroides</i>, <i>Clostridium</i>, <i>P. niger</i>, dan <i>Peptostreptococcus</i> • Dosis IV : 2 g setiap 4 jam atau 3 g setiap 6 jam • Adjusment dosis CL_{cr} 30-50 : 1-2 g setiap 8-12 jam CL_{cr} 10-12 : 1-2 g setiap 12-24 jam CL_{cr} 5-9 : 0.5-1 g setiap 12-24 jam CL_{cr} <5 : 0.5-1 g setiap 24-48 jam
Seftazidim	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan oleh <i>S. Aureus</i>, <i>S. pyogenes</i> (grup A streptokokus β-hemolitik), <i>Enterobacter</i>, <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>P. mirabilis</i>, <i>Ps. aeruginosa</i>, dan <i>Serratia</i> • Dosis IV atau IM : 0.5-1 g setiap 8 jam (infeksi ringan) • Adjusment dosis CL_{cr} 31-50 : 1 g setiap 12 jam CL_{cr} 16-30 : 1 g setiap 24 jam CL_{cr} 6-15 : 500 mg setiap 24 jam CL_{cr} <5 : 500 mg setiap 48 jam
Sefaleksin	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan oleh Stafilokokus dan Streptokokus • Dosis oral : 500 mg setiap 12 jam • Adjusment dosis CL_{cr} 11-40 : 500 mg setiap 8-12 jam CL_{cr} 5-10 : 250 mg setiap 12 jam CL_{cr} 5 : 250 mg setiap 12 – 24 jam
Sefuroksim	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan oleh <i>S. Aureus</i>, <i>S. pyogenes</i>, dan streptokokus lain • Dosis IV atau IM:

Jenis Antibiotika	Keterangan
	Pada infeksi ringan 750 mg setiap 8 jam Pada infeksi berat 1.5 g seetiap 8 jam

(McEvoy, 2011)

2.3.1.4 Karbapenem

Struktur karbapenem berkaitan dengan β -laktam. Ertapenem, imipenem, dan meropenem merupakan contoh antibiotika golongan ini. Aktivitasnya cukup baik terhadap bakteri batang gram negatif termasuk *P.aeruginosa*, gram positif, dan anerob. Imipenem resisten terhadap MRSA dan sebagian besar β -laktamase tetapi tidak pada metallo- β -laktamase. Antibiotika ini dinonaktifkan oleh dehidropeptidase dalam tubulus ginjal sehingga menurunkan konsentrasinya dalam urin. Maka imipenem dikombinasi dengan penghambat dehidropeptidase ginjal, yakni cilastatin. Golongan karbapenem merupakan antibiotik yang menjadi terapi pilihan dalam infeksi *P.aeruginosa* dan enterobakter karena resisten terhadap β -laktamase yang dihasilkan enterobakter. Efek samping karbapenem yang paling sering terjadi utamanya pada imipenem adalah gangguan saluran cerna (mual, muntah, diare), ruam kulit, dan reaksi terhadap tempat infus. Pasien yang alergi penisilin mungkin juga alergi terhadap karbapenem (Kriztina *et al.*, 2011; Rang *et al.*, 2012).

Tabel II.10 Antibiotika Golongan Karbapenem Untuk Terapi Ulkus dan Gangren Diabetik

Jenis Antibiotika	Keterangan
Imipenem-Cilastatin	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan oleh <i>S. aureus</i>, <i>S. epidermidis</i>, <i>E. faecalis</i>, <i>Acinetobacter</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>M. morgani</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>E. coli</i>,

Jenis Antibiotika	Keterangan
	<p><i>P. vulgaris</i>, <i>P. rettgeri</i>, <i>Ps. aeruginosa</i>, dan <i>Serratia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis IM : 500-750 mg setiap 12 jam • Adjusment dosis $CL_{cr} < 20$ perlu dilakukan adjusment dosis dan frekuensi sesuai dengan kerusakan ginjal
Meropenem	<p>500 mg diberikan secara IV setiap 8 jam</p> <p>Adjusment dosis</p> <p>$CL_{cr} 26-50$: dosis normal setiap 12 jam $CL_{cr} 10-25$: 50% dosis normal setiap 12 jam $CL_{cr} < 10$: 50% dosis normal setiap 24 jam</p>

(McEvoy, 2011)

2.3.2 Glikopeptida

(1) Mekanisme kerja

Glikopeptida adalah peptida nonribosomal siklik atau polisiklik terglisosilasi yang dihasilkan oleh kelompok actinomycetes. Target golongan ini adalah bakteri gram positif yang mekanismenya menghambat sintesis dinding sel dengan berikatan secara kuat pada ujung D-Ala-D-Ala pada pentapeptida peptidoglikan yang baru terbentuk. Hal ini menghambat transglisosilase yang mencegah elongasi peptidoglikan lebih lanjut serta ikatan silang. Peptidoglikan tersebut kemudian melemah, dan sel rentan mengalami lisis (Kang & Park, 2015).

(2) Farmakokinetik

Vankomisin kurang diabsorpsi di saluran cerna. Dosis parenteral harus diberikan secara intravena. Infus intravena selama 1 jam dalam dosis 1g menghasilkan kadar dalam darah sebesar 15 – 30 $\mu\text{g/mL}$ selama 1 – 2 jam. Obat ini didistribusikan secara luas dalam tubuh. 90% obat ini diekskresikan melalui filtrasi glomerulus. Pada

keadaan insufisiensi ginjal, dapat terjadi akumulasi vankomisin yang nyata (Deck & Winston, 2015).

(3) Efek Samping

termasuk demam, ruam dan flebitis lokal di tempat penyuntikan. Ototoksitas dan nefrotoksitas dapat terjadi, dan reaksi hipersensitivitas kadang-kadang muncul (Rang *et al.*, 2012).

Tabel II.11 Antibiotika Golongan Glikopeptida Untuk Terapi Ulkus dan Gangren Diabetik

Jenis Antibiotika	Rute, Dosis, Frekuensi Pemberian Antibiotika
Vankomisin	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan oleh <i>S. aureus</i>, dan <i>S. epidermidis</i> • Dosis IV : 500 mg setiap 6 jam atau 1 g setiap 12 jam • Adjustment dosis $CL_{cr} < 1.5$: dosis normal setiap 12 jam $CL_{cr} 1.5-5$: dosis normal selama 3-6 hari $CL_{cr} > 5$: dosis normal selama 10-14 hari

(McEvoy, 2011)

2.3.3 Tetrasiklin

(1) Aktivitas antimikroba

Tetrasiklin adalah antibiotik bakteriostatik berspektrum luas yang menghambat sintesis protein. Tetrasiklin berikatan secara reversibel pada subunit 30S ribosom bakteri, mencegah ikatan aminoasil-tRNA pada lokasi reseptor di kompleks mRNA ribosom yang mencegah penambahan asam amino ke peptida yang sedang terbentuk. Tetrasiklin bekerja aktif terhadap banyak bakteri gram positif, gram negatif, riketsia, klamidia, mikoplasma, dan protozoa (amoba). Doksisisiklin, minosiklin, dan tigesiklin memiliki ketahanan resistensi yang lebih baik dibanding tetrasiklin lainnya karena

merupakan substrat yang buruk untuk pompa efluks yang memperantarai resistensi (Chopra & Roberts, 2001). Antimikroba golongan ini yang paling aktif pada infeksi ulkus dan gangren diabetik adalah doksisisiklin dan tigesiklin (Lipsky *et al.*, 2012).

(2) Farmakokinetik

Absorpsi doksisisiklin setelah pemberian peroral adalah 95-100%. Tigesiklin oral memiliki absorpsi yang buruk maka harus diberikan melalui rute intravena. Absorpsi tetrasiklin terganggu oleh adanya makanan (kecuali doksisisiklin dan minosiklin), kation divalen (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+}) atau Al^{3+} , kation multivalen, oleh produk susu, antasid, dan pH alkali. Berbeda dengan tetrasiklin lain, doksisisiklin, tigesiklin dan minosiklin dieliminasi oleh mekanisme nonginjal dan tidak terakumulasi bermakna sehingga tidak memerlukan penyesuaian dosis pada pasien gagal ginjal. Tigesiklin telah disetujui oleh FDA untuk terapi infeksi pada kulit dan struktur kulit serta infeksi intraabdomen. Spektrumnya sangat luas meliputi stafilokokus koagulase negatif, *S.aureus*, termasuk MRSA, bakteri yang resisten terhadap penisilin dan vankomisin, enterokokus, batang gram negatif, *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa* dll (Deck & Winston, 2015).

(3) Efek Samping

Efek yang tidak diinginkan yang paling umum adalah gangguan saluran pencernaan (mual, muntah, dan diare). Efek ini disebabkan oleh iritasi lokal langsung di saluran cerna dan dapat ditangani dengan memberikan obat bersama dengan makanan. Selain itu, tetrasiklin juga dapat merubah flora normal usus. Karena golongan ini merupakan *chelating agent* Ca^{2+} , tetrasiklin dapat terdeposit pada tulang dan gigi, menyebabkan perubahan warna dan

kadang-kadang hipoplasia pada gigi dan deformitas tulang. Golongan ini sebaiknya tidak diberikan kepada anak-anak, wanita hamil atau ibu menyusui (Rang *et al.*, 2012).

Tabel II.12 Antibiotika Golongan Tetrasiklin Untuk Terapi Ulkus dan Gangren Diabetik

Jenis Antibiotika	Rute, Dosis, Frekuensi Pemberian Antibiotika
Tigesiklin	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan oleh <i>S. aureus</i> (termasuk MRSA), <i>S. agalactiae</i> (grup B streptokokus), <i>S. Anginosus</i>, <i>S. pyogenes</i> (grup A streptokokus β-hemolitik), <i>E. faecalis</i>, <i>E. cloacae</i>, <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>, dan <i>B. fragilis</i> • Dosis inisial 100 mg, kemudian dilanjutkan dengan 50 mg setiap 12 jam, selama 5-14 hari
Doksisiklin	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis oral : 100 mg setiap 12 jam pada hari pertama diikuti 100 mg setiap 12-24 jam • Dosis IV : 200 mg pada hari pertama diikuti 100-200 mg per hari

(McEvoy, 2011)

2.3.4 Klindamisin

Klindamisin merupakan turunan semisintetik dari linkomisin yang tersubstitusi klorin, suatu antibiotika yang dihasilkan oleh *Streptomces lincoln ensis*.

(1) Aktivitas antimikroba

Klindamisin mampu menghambat streptokokus, stafilokokus, dan pneumokokus. Klindamisin menghambat sintesis protein dengan mengganggu pembentukan kompleks inisiasi serta translokasi aminoasil. Lokasi ikatan pada subunit 50S ribosom bakteri yang menghasilkan efek bakteristatik. Klindamisin diindikasikan untuk terapi infeksi anaerob yang disebabkan oleh kokus gram positif aerob,

basilus gram negatif aerob, protozoa, dan MRSA (Abdulla & Shalita, 2009).

(2) Farmakokinetik

Klindamisin berpenetrasi dengan baik ke dalam sebagian besar jaringan, kecuali cairan serebrospinal dan otak. Obat ini juga berpenetrasi dengan baik ke dalam abses dan secara aktif diambil dan terkonsentrasi di sel fagositik. Klindamisin dimetabolisme oleh hati dan metabolit aktifnya akan diekskresi ke dalam empedu dan urin. Waktu paruhnya 2,5 jam. Tidak perlu penyesuaian dosis untuk pasien gagal ginjal (Deck & Winston, 2015).

(3) Efek Samping

Efek samping yang umum terjadi meliputi diare, mual, dan ruam pada kulit. Gangguan fungsi hati (dengan atau tanpa ikterus) dan sesekali timbul neutropenia. Diare berat dan enterokolitis juga menyertai pemberian klindamisin. Pemberian klindamisin merupakan faktor resiko terjadinya diare dan kolitis akibat *Clostridium difficile* (Deck & Winston, 2015).

Tabel II.13 Antibiotika Klindamisin Untuk Terapi Ulkus dan Gangren Diabetik

Jenis Antibiotika	Rute, Dosis, Frekuensi Pemberian Antibiotika
Klindamisin	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan oleh <i>S. pyogenes</i>, Stafilokokus, dan Streptokokus • Infeksi serius : Dosis oral 150 – 300 mg setiap 6 jam Dosis IV atau IM : 600 mg – 1.2 g setiap 6-12 jam • Infeksi berat : Dosis oral : 300-450 mg setiap 6 jam Dosis IV atau IM : 1.2-2.7 g setiap 6-12 jam

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• Pada infeksi yang mengancam jiwa, dosis dapat dinaikkan menjadi 4.8 g per hari |
|--|--|

(McEvoy, 2011)

2.3.5 Oksazolidinon

Linezolid adalah anggota oksazolidinon, suatu golongan antimikroba sintesis baru. Obat ini aktif terhadap organisme gram positif termasuk stafilokokus, streptokokus, enterokokus, kokus anaerob gram positif dan batang gram positif. Obat ini merupakan agen bakterostatik, kecuali pada streptokokus akan bersifat bakterisidal. Linezolid menghambat sintesis protein dengan mencegah pembentukan kompleks ribosom yang mengawali sintesis protein. Lokasi ikatannya yang unik yaitu pada RNA ribosomal 23S pada subunit 50S, menyebabkan tidak memiliki resistensi silang dengan obat golongan lainnya (Deck & Winston, 2015).

Bioavailabilitas linezolid setelah pemberian peroral adalah 100% dan waktu paruhnya 4-6 jam. Obat ini dapat menjadi pilihan untuk terapi infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif yang resisten terhadap banyak obat. Beberapa penelitian menunjukkan kemampuan penetrasi linezolid pada jaringan lunak dan tulang sangat baik. Bahkan pada pasien dengan penyakit pembuluh darah perifer berat dan infeksi kaki diabetes kompleks yang membutuhkan pembedahan (Dryden, 2011). Efek samping yang tidak diinginkan termasuk trombositopenia, diare, mual, pusing, dan terkadang mual (Rang *et al.*, 2012).

Tabel II.14 Antibiotika Golongan Oksazolidinon Untuk Terapi Ulkus dan Gangren Diabetik

Jenis Antibiotika	Rute, Dosis, Frekuensi Pemberian Antibiotika
Linezolid	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan oleh <i>S.aureus</i>, dan <i>S. Pyogenes</i> (grup A streptokokus β-hemolitik) • Dosis oral : 400 mg setiap 12 jam selama 10-14 hari

(McEvoy, 2011)

2.3.6 Sulfonamida

(1) Farmakologi

Sulfonamida adalah analog struktur asam *p*-aminobenzoat (PABA), yang merupakan prekursor penting dalam sintesis asam folat dan diperlukan untuk sintesis DNA dan RNA pada bakteri. Sulfonamid akan berkompetisi dengan PABA berikatan dengan enzim dihidropteroat sintase (Rang *et al.*, 2012).

(2) Farmakokinetik

Kebanyakan sulfonamid diberikan secara oral (kecuali sulfalazin) dan diserap dengan baik dan terdistribusi secara luas di tubuh. Ada resiko reaksi sensitisasi atau alergi ketika obat ini diberikan secara topikal. Obat dapat masuk ke dalam *inflammatory exudates* dan menembus plasenta dan sawar darah otak. Golongan ini dimetabolisme terutama di hati dan produk utamanya adalah turunan asetat yang tidak memiliki aktivitas antibakteri (Rang *et al.*, 2012).

(3) Aktivitas Antimikroba

Sulfonamida menghambat bakteri gram negatif, gram positif, nokardia, *Chlamydia trachomatis*, dan beberapa protozoa. Beberapa bakteri enterik seperti *E.coli*, klebsiella, salmonella, dan enterobakter juga dihambat (Deck & Winston, 2015).

Kombinasi sulfonamid dengan penghambat dihidro folat reduktase (trimetoprim atau pirimetamin) menghasilkan aktivitas yang sinergik karena menghambat sekuensial dari asam folat. Sulfonamid jarang digunakan sebagai terapi tunggal, biasanya dalam kombinasi tetap dengan trimetoprim (sulfametoksazol-trimetoprim) yang dapat diberikan secara intravena. Obat ini aktif terhadap *S.aureus* dan MRSA (Deck & Winston, 2015).

(4) Efek Samping

Efek samping serius yang memerlukan terapi adalah hepatitis, reaksi hipersensitivitas (ruam termasuk Sindrom Stevens-Johnson dan *necrolysis* toksik epidermal), demam, reaksi anafilaktik, depresi sumsum tulang dan gagal ginjal akut karena nefritis interstitial atau kristaluria. Efek samping moderat termasuk mual, muntah, sakit kepala dan depresi mental (Rang *et al.*, 2012).

Tabel II.15 Antibiotika Golongan Sulfonamid Untuk Terapi Ulkus dan Gangren Diabetik

Jenis Antibiotika	Rute, Dosis, Frekuensi Pemberian Antibiotika
Sulfametoksazol - Trimetoprim	<i>Fixed dose combination</i> : 800 mg sulfametoksazol dan 160 mg trimetoprim Adjusment dosis CL _{cr} 15 – 30 : 50% dari dosis normal

(McEvoy, 2011)

2.3.7 Fluorokuinolon

Kuinolon menyekat sintesis DNA bakteri dengan menghambat topoisomerase II (DNA girase) dan topoisomerase IV bakteri. Inhibisi DNA girase akan menghambat transkripsi dan replikasi secara normal (Fàbrega *et al.*, 2009).

Antimikroba golongan ini yang paling aktif pada infeksi ulkus dan gangren diabetik adalah moksifloksasin, levofloksasin, dan siprofloksasin yang memiliki efektivitas tinggi terhadap bakteri gram negatif (Lipsky *et al.*, 2012). Bioavailabilitas fluorokuionolon 80-95% dan terdistribusi secara luas dalam cairan tubuh atau jaringan (Deck & Winston, 2015). Siprofloksasin adalah antimikroba golongan fluorokuinolon yang paling umum digunakan. Obat ini memiliki spektrum luas yang efektif terhadap gram-positif, gram negatif dan juga terhadap Enterobacteriaceae (Enterik Gram-negatif basil), termasuk pada organisme yang resisten terhadap penisilin, sefalosporin dan aminoglikosida (Fàbrega *et al.*, 2009).

Tabel II.16 Antibiotika Golongan Kuinolon Untuk Terapi Ulkus dan Gangren Diabetik

Jenis Antibiotika	Rute, Dosis, Frekuensi Pemberian Antibiotika
Siprofloksasin	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan oleh <i>C. freundii</i>, <i>E. cloacae</i>, <i>E. coli</i>, <i>K. oxytoca</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>M. morgani</i>, <i>P. mirabilis</i>, <i>P. vulgaris</i>, <i>P. stuartii</i>, <i>Ps. aeruginosa</i>, <i>S. marcescens</i>, <i>S. aureus</i>, <i>S. epidermidis</i>, dan <i>S. pyogenes</i> (grup A streptokokus β-hemolitik) • Infeksi ringan hingga sedang Dosis oral 500 mg setiap 12 jam selama 7-14 hari Dosis IV 400 mg setiap 12 jam selama 7-14 hari • Infeksi berat Dosis oral 750 mg setiap 12 jam selama 7-14 hari Dosis IV 400 mg setiap 8 jam selama 7-14 hari <p>Adjusment dosis CL_{cr} 30-50 : 250-500 mg setiap 12 jam</p>

	<p>CL_{cr} 30-50 (dengan infeksi berat) : 750 mg setiap 12 jam</p> <p>CL_{cr} 5-29 : 250-500 mg setiap 18 jam</p> <p>CL_{cr} 5-29 (dengan infeksi berat): 750 mg setiap 18 jam</p>
Levofloksasin	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan oleh <i>S.aureus</i>, dan <i>S. Pyogenes</i> (grup A streptokokus β-hemolitik) • Dosis oral atau IV : 500 mg setiap 24 jam selama 7-10 hari
Moksifloksasin	<ul style="list-style-type: none"> • Digunakan sebagai terapi ulkus/gangren yang disebabkan oleh <i>S.aureus</i>, dan <i>S. Pyogenes</i> (grup A streptokokus β-hemolitik) • Dosis oral atau IV : 400 mg setiap 24 jam selama 7 hari

(McEvoy, 2011)

2.3.8 Metronidazol

Metronidazol adalah antiprotozoal golongan nitroimidazol yang juga memiliki aktivitas antibakteri. Golongan ini sangat efektif terhadap bakteri gram-negatif anaerob, seperti *Bacteroides fragilis*, dan bakteri gram positif anaerob, seperti *Clostridium difficile*. Metronidazol akan diserap secara selektif oleh bakteri anaerob dan protozoa yang sensitif. Setelah pemberian oral, metronidazole akan diabsorpsi dengan baik dan mencapai konsentrasi puncak plasma pada 1-2 jam setelah pemberian (Lo Fmark *et al.*, 2010). Efek samping yang sering terjadi adalah mual dan diare (Deck & Winston, 2015).

Tabel II.17 Antibiotika Golongan Metronidazol Untuk Terapi Ulkus dan Gangren Diabetik

Jenis Antibiotika	Rute, Dosis, Frekuensi Pemberian Antibiotika
Metronidazole	Dosis IV : 7.5 mg/kgBB setiap 6 jam

(McEvoy, 2011)

Tabel II.18 Efek Samping yang sering terjadi pada penggunaan Antibiotika Empiris Untuk Terapi Ulkus dan Gangren

Jenis Antibiotika	Efek Samping yang sering terjadi
Amoksisilin - Klavulanat	Gangguan saluran cerna (seperti diare, mual, muntah), reaksi hipersensitivitas (seperti <i>rash</i> dan urtikaria)
Ampisilin - Sulbaktam	Reaksi lokal (nyeri pada tempat penyuntikan IM atau IV, tromboflebitis). Gangguan saluran cerna (seperti diare, mual, muntah), <i>rash</i> .
Piperasilin - Tazobaktam	Dewasa : gangguan saluran cerna (seperti diare, mual, muntah, pusing, insomnia, panas, reaksi pada kulit (<i>rash</i> , pruritus). Pediatris dengan infeksi berat pada intra abdominal (termasuk apendisitis dan peritonitis); diare, panas, mual, reaksi lokal, abses, sepsis, nyeri perut, infeksi, faringitis, konstipasi, peningkatan AST.
Sefotaksim	Reaksi lokal pada tempat penyuntikan, reaksi hipersensitivitas, gangguan saluran cerna
Seftazidim	Gangguan saluran cerna, reaksi hipersensitivitas, reaksi lokal pada tempat penyuntikan IV
Sefoksitin	Reaksi lokal pada tempat penyuntikan IV (termasuk tromboflebitis), reaksi hipersensitivitas, diare
Sefazolin	Gangguan saluran cerna (diare, mual, muntah, kram pada perut, oral kandidiasis), reaksi hipersensitivitas
Sefepim	Diare, mual, muntah, <i>rash</i> , reaksi lokal (seperti flebitis, nyeri, inflamasi)
Sefuroksim	Gangguan saluran cerna (diare, mual, muntah), reaksi hipersensitivitas, reaksi lokal pada tempat penyuntikan
dikloksasilin	Gangguan saluran cerna (diare, mual, muntah), reaksi hipersensitivitas, reaksi lokal pada tempat penyuntikan
Imipenem – cilastatin	Gangguan saluran cerna (mual, muntah, diare), efek pada SSP, eosinofilia, reaksi lokal (flebitis/tromboflebitis)
Vankomisin	Efek lokal (nyeri dan tromboflebitis, reaksi hipersensitivitas)
Tigesiklin	Gangguan saluran cerna (mual, muntah, diare)
Klindamisin	Gangguan saluran cerna (mual, muntah, diare, nyeri perut, tenesmus), <i>rash</i> , reaksi lokal (pada penggunaan IM timbul rasa nyeri, indurasi, abses steril dan tromboflebitis, pada penggunaan IV timbul eritema, nyeri, dan membengkak)
Linezolid	Gangguan saluran cerna (diare, mual, muntah, konstipasi, nyeri perut yang terlokalisasi maupun menyebar), panas, pusing, insomnia, <i>rash</i> , pening,

Jenis Antibiotika	Efek Samping yang sering terjadi
	kelainan kulit, faringitis, batuk, infeksi pada saluran napas atas.
Sulfametoksazol-trimetoprim	Gangguan saluran cerna (mual, muntah, anoreksia), reaksi pada kulit dan sensitivitas (<i>rash</i> , urtikaria)
Sulfametoksazol-trimetoprim	Gangguan saluran cerna (mual, muntah, anoreksia), reaksi pada kulit dan sensitivitas (<i>rash</i> , urtikaria)
Siprofloksasin	Gangguan saluran cerna (mual, muntah, diare, nyeri perut), pusing, gelisah, <i>rash</i> .
Levofloksasin	Gangguan saluran cerna (mual, diare, konstipasi), pusing, insomnia, kebingungan
Metronidazol	Mual, muntah, pusing, anoreksia, mulut kering, rasa seperti logam

(McEvoy, 2011)

2.4 Drug Related Problem

Drug related problem adalah beberapa kejadian tidak diinginkan, dialami seorang pasien yang melibatkan atau diduga melibatkan terapi obat sehingga dapat mengganggu tercapainya tujuan terapi yang diinginkan. Berdasarkan penyebabnya, DRP dikategorikan menjadi tujuh kategori, yaitu

1. Pasien mengalami kondisi medis yang membutuhkan obat baru atau terapi tambahan obat
2. Pasien menerima obat yang tidak penting untuk kondisinya saat itu
3. Pasien mendapatkan obat yang salah
4. Pasien menerima dosis yang terlalu rendah
5. Pasien mengalami reaksi samping dari obat yang digunakan
6. Pasien menerima dosis yang terlalu tinggi
7. Pasien mengalami kondisi medis karena tidak patuh dalam penggunaan obat

(Cipolle *et al.*, 2007)

2.5 Drug Utilization Study

Menurut WHO tahun 1997, *Drug Utilization Study* atau studi penggunaan obat adalah suatu pemasaran, distribusi, resep, dan penggunaan obat dalam lingkup masyarakat terutama pada bidang medis, sosial dan ekonomi yang dihasilkan (WHO, 2003).

World Health Organization (WHO) menyatakan *Drug Utilization Study* adalah suatu pemanfaatan obat sebagai *marketing*, distribusi, resep dan penggunaan obat pada masyarakat yang digunakan sebagai kebutuhan medis, sosial, dan ekonomi. Studi pada proses pemanfaatan obat atau *Drug Utilization* ini berfokus pada faktor-faktor yang berhubungan dengan resep, penyerahan obat dan pengambilan obat dimana fungsinya dalam pemanfaatan obat dan efek dari penggunaan obat, serta studi tentang bagaimana pemanfaatan obat berkaitan dengan efek dari penggunaan obat. Terapi ini diharapkan dapat mencapai efek farmakologi sesuai yang diharapkan (Strom, 2013; WHO, 2003).

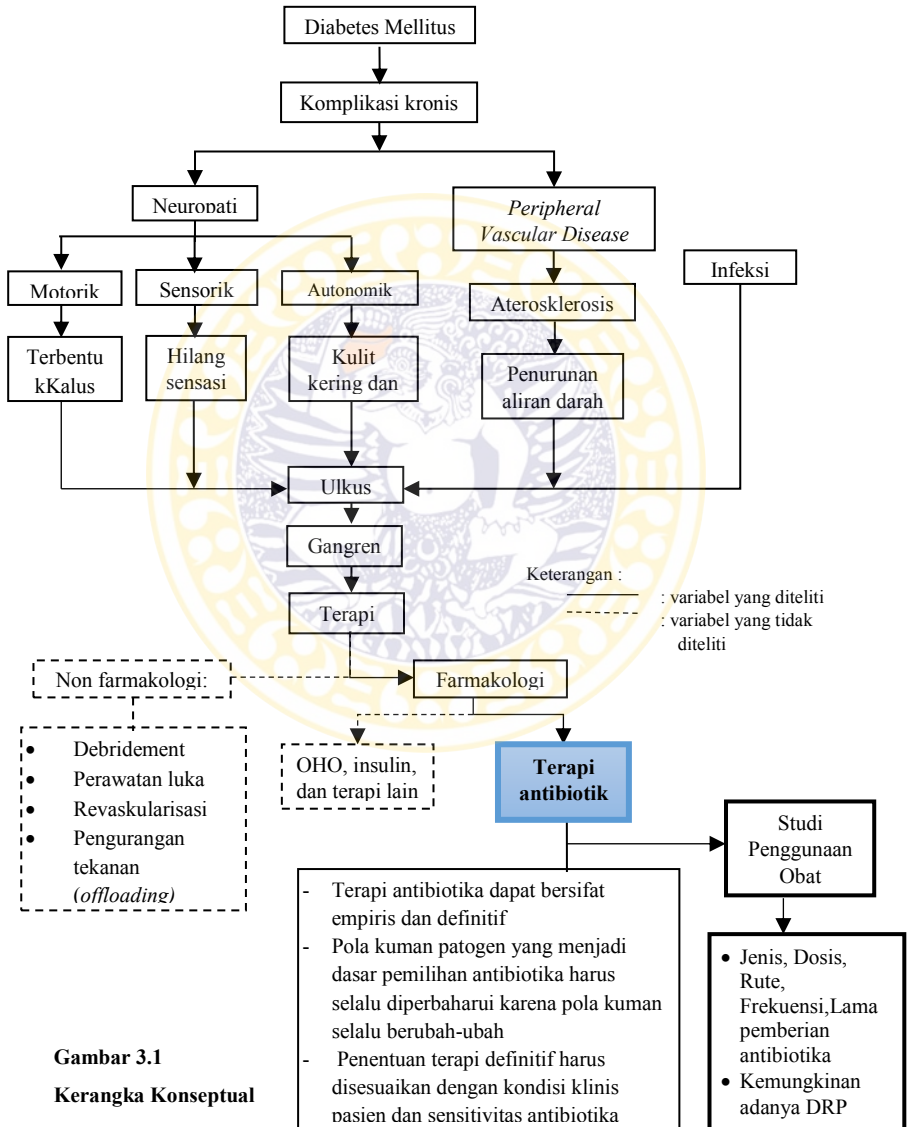
Tujuan studi penggunaan obat adalah untuk memudahkan apoteker dalam melakukan pelayanan obat yang rasional terhadap pasien yang diimplementasikan dalam penggunaan obat yang rasional (tepat dosis, tepat informasi, tepat harga).

Manfaat studi penggunaan obat :

1. Meningkatkan pemahaman apoteker tentang bagaimana obat tersebut dipakai oleh masyarakat.
2. Mengenali lebih awal penggunaan obat yang tidak tepat.
3. Menindaklanjuti hasil penyuluhan obat kepada pasien dengan tujuan meningkatkan penggunaan obat yang tepat (WHO, 2003).

BAB III KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3.1
Kerangka Konseptual

3.2 Keterangan Kerangka Konseptual

Perkembangan DM yang progresif dan penanganan yang kurang baik akan berakhir pada berbagai komplikasi kronis meliputi neuropati dan penyakit pembuluh darah perifer. Neuropati pada pasien diabetes dapat bermanifestasi pada komponen motorik, autonomik, dan sensorik pada sistem saraf. Neuropati motorik akan menyebabkan gangguan mobilitas, deformitas tulang dan perubahan titik tumpu, dapat berkembang menjadi kalus dan ulkus. Neuropati autonomik menyebabkan penurunan fungsi kelenjar keringat dan minyak. Kemampuan kulit untuk melembabkan akan menurun dan kulit kaki akan menjadi kering dan pecah-pecah. Hal ini akan memudahkan terjadinya infeksi bakteri. Hilangnya sensasi merupakan bagian dari neuropati perifer, pasien tidak dapat merasakan adanya luka/trauma kecil yang berulang dan tekanan yang berat pada kaki. Penyakit arteri perifer adalah penyakit aterosklerosis kronik yang menyebabkan penyempitan dari pembuluh darah arteri perifer, terutama di ekstremitas bawah. Hal ini akan menyebabkan iskemi, yaitu suatu kondisi dimana aliran darah arteri terhambat, sehingga suplai oksigen pada jaringan akan menurun. Hal ini akan menyebabkan timbulnya nyeri, kerusakan jaringan, dan dapat berkembang menjadi gangren dan amputasi. Kerusakan yang terjadi karena neuropati, penyakit arteri perifer, dan iskemi merupakan faktor predisposisi terjadinya infeksi kaki. Infeksi yang terjadi biasanya melibatkan polimikrobia. Hiperglikemia merusak respon imunologi, hal ini menyebabkan leukosit gagal melawan patogen yang masuk.

Penanganan infeksi sangat terkait dengan penggunaan antibiotika. Antibiotika yang digunakan dalam terapi ulkus/gangren

dapat bersifat empiris maupun definitif. Terapi empiris diberikan sebelum hasil kultur bakteri keluar. Pemilihan antibiotika empiris berdasarkan pola medan kuman yang sering menjadi penyebab serta pola sensitivitas bakteri. Pola bakteri patogen dan hasil sensitivitas/resistensi antibiotika cenderung berubah setiap waktu. Data mikrobiologi yang tidak diperbaharui secara berkala dapat menyebabkan penggunaan antibiotika yang tidak tepat. Penggunaan antibiotika yang tidak sesuai dengan patogen penyebab dan sensitivitas antibiotika beresiko menimbulkan resistensi antibiotika.

Adanya resistensi antibiotika akan mempersulit keadaan pasien, karena waktu penyembuhan yang lebih panjang, biaya perawatan yang lebih tinggi dan meningkatnya resiko morbiditas maupun mortalitas. Selain itu tidak tertutup kemungkinan penggunaan obat lain yang dapat menimbulkan *Drug Related Problem* (DRP).

Sejauh ini, studi pengendalian infeksi terutama tentang penggunaan antibiotika pada ulkus dan gangren belum pernah dilakukan di Rumah Sakit Universitas Airlangga (RSUA). Dari latar belakang tersebut maka perlu dilakukan studi tentang pola penggunaan antibiotika pada pasien diabetes melitus dengan ulkus dan gangren di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya.

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional deskriptif dengan pendekatan retrospektif dan prospektif.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya dari bulan Maret 2016 hingga bulan Mei 2016.

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

4.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah seluruh pasien dengan diagnosa diabetes melitus dengan ulkus dan atau gangren yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya.

4.3.2 Sampel penelitian

Sampel penelitian retrospektif didapat dari data sekunder rekam medik, pasien dengan diagnosa diabetes melitus dengan ulkus dan atau gangren pada periode 1 Januari 2013 sampai dengan 29 Februari 2016. Sedangkan sampel penelitian prospektif diambil dari populasi pasien dengan diagnosa diabetes melitus dengan ulkus dan atau gangren pada periode 1 Maret 2016 sampai dengan 31 Mei 2016

4.3.3 Kriteria Inklusi

Pasien memenuhi kriteria inklusi sebagai sampel penelitian bila memenuhi kriteria sebagai berikut: Pasien dengan diagnosa diabetes melitus dengan ulkus dan atau gangren, laki-laki dan perempuan, usia ≥ 18 tahun, yang mendapat terapi antibiotika dengan data DMK lengkap atau mendukung dan lama perawatan minimal tiga hari.

4.3.4 Kriteria Eksklusi

Penderita yang memenuhi kriteria inklusi tidak dapat dimasukkan sebagai sampel bila didapatkan kondisi-kondisi sebagai berikut: Pasien dengan diagnosa diabetes melitus dengan ulkus dan atau gangren dengan penyakit infeksi lain.

4.3.5 Cara Pengambilan Sampel

Cara pengambilan sampel dengan metode *time limited sampling*, yaitu setiap pasien dalam kurun waktu tertentu (periode 1 Januari 2013 - 31 Mei 2016) yang memenuhi kriteria inklusi akan dimasukkan sebagai sampel penelitian.

4.4 Variabel Penelitian

Variabel yang diamati adalah Pasien DM dengan ulkus dan atau gangren, umur, jenis kelamin, penyakit komorbid, jenis obat, dosis, rute pemakaian, frekuensi pemberian, lama penggunaan, data klinis (TD, nadi, suhu, RR), data laboratorium (Leukosit/LED), dan data mikrobiologi.

4.5 Definisi Operasional

(1) Pasien DM dengan ulkus

Adalah semua pasien yang memenuhi gejala klinis dan laboratorium menurut kriteria diagnosis dari sistem klasifikasi Wagner pada derajat 1-3 yaitu terdapat ulkus superfisial (permukaan kulit), ulkus dalam (menembus tendon/tulang) ulkus dengan atau tanpa osteomyelitis.

(2) Pasien DM dengan gangren

Adalah semua pasien yang memenuhi gejala klinis dan laboratorium menurut kriteria diagnosis dari sistem klasifikasi Wagner pada derajat 4-5 yaitu terdapat gangren di bagian

distal, dengan atau tanpa selulitis (infeksi jaringan) dan gangren seluruh kaki atau sebagian tungkai bawah.

(3) Umur

Adalah umur pasien yang dinyatakan dalam tahun berdasarkan identitas diri (KTP, SIM, kartu keluarga, atau akte kelahiran). Rentang umur yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah ≥ 18 tahun.

(4) Jenis Kelamin

Adalah identifikasi seksual pasien yaitu laki-laki atau perempuan berdasarkan identitas diri (KTP, SIM, kartu keluarga, atau akte kelahiran).

(5) Penyakit komorbid

Adalah penyakit lain selain diabetes melitus dengan ulkus dan atau gangren yang diserita pasien, dapat juga merupakan diagnosis sekunder pasien.

(6) Antibiotika

Adalah senyawa kimia khas yang dihasilkan oleh organisme hidup, termasuk turunan senyawa dan struktur analognya yang dibuat secara sintetik sebagai terapi yang diberikan untuk pengendalian infeksi pada pasien DM dengan ulkus dan atau gangren selama menjalani rawat inap.

(7) Dosis

Adalah takaran obat yang digunakan untuk sekali pemakaian, dapat melalui rute oral, parenteral, dll dalam jangka waktu tertentu.

- (8) Rute pemberian
Adalah jalur peredaran antibiotika yang diberikan diberikan pada pasien DM dengan ulkus dan atau gangren selama menjalani rawat inap.
- (9) Frekuensi pemberian.
Adalah jumlah pemberian antibiotika dalam waktu sehari yang diberikan pada pasien DM dengan ulkus dan atau gangren selama menjalani rawat inap.
- (10) Lama terapi
Adalah jumlah lama hari pasien DM dengan ulkus dan atau gangren mendapat terapi antibiotika.
- (11) Data klinis
Adalah data yang berhubungan dengan gejala klinis yang ditunjukkan oleh pada pasien DM dengan ulkus dan atau gangren selama menjalani rawat inap meliputi TD, suhu tubuh, RR, dan nadi.
- (12) Data laboratorium
Adalah data hasil analisis pemeriksaan laboratorium pada pasien DM dengan ulkus dan atau gangren selama menjalani rawat inap meliputi pemeriksaan kadar leukosit, pemeriksaan kadar GDA, pemeriksaan kadar GDP, pemeriksaan kadar GD2pp, pemeriksaan kadar hemoglobin, pemeriksaan kadar eritrosit, pemeriksaan hematokrit, pemeriksaan BUN, pemeriksaan klirens kreatinin, pemeriksaan kadar Na, pemeriksaan kadar K.

(13) Rekam Medik (RM) lengkap

RM pasien DM dengan ulkus dan/atau gangren yang lengkap berisi data terapi antibiotika yang diterima oleh pasien meliputi jenis, dosis, rute pemberian, frekuensi, lama pemberian antibiotika, kemudian berisi data-data seperti data klinik, dan data laboratorium yang diperlukan peneliti.

(14) Drug Related Problem

Drug Related Problem adalah permasalahan yang dialami pasien DM dengan ulkus dan atau gangren terkait penggunaan obat selama menjalani rawat inap yang meliputi ketepatan obat, regimen dosis, efek samping obat, dan interaksi obat.

4.6 Metode Pengumpulan Data

Pengumpulan data untuk penelitian ini dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

- Retrospektif :
 - 1) Melihat daftar pasien dengan diagnosa DM dengan ulkus dan gangren bulan Januari 2013 sampai Februari 2016 di bagian rekam medik, lalu mencatat nomor rekam medik.
 - 2) Mengumpulkan Rekam Medik dari nomor Rekam Medik yang telah didapatkan sebelumnya, lalu dipilih yang memenuhi kriteria inklusi.
 - 3) Menyalin data dari Rekam Medik ke Lembar Pengumpul Data yang meliputi :
 - a) Nomor DMK
 - b) Identitas pasien (Inisial nama, umur, jenis kelamin)
 - c) Tanggal masuk dan keluar rumah sakit
 - d) Keluhan dan diagnosa akhir
 - e) Riwayat penyakit dan riwayat pengobatan

- f) Data laboratorium, data klinik, dan data bakteriologik.
 - g) Profil pengobatan pasien (jenis, rute, dosis dan lama pemberian)
- 4) Merekap data dari Lembar Pengumpul Tabel Induk
- Prospektif :
 - 1) Melihat daftar pasien DM dengan ulkus dan gangren di ruang rawat inap Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya
 - 2) Mengikuti perjalanan penyakit pasien dan menyalin status pasien ke Lembar Pengumpul Data
 - 3) Merekap Lembar Pengumpul Data ke Tabel Induk

4.7 Analisis Data

Analisis data dilakukan berdasarkan data yang didapat dari Rekam Medik Kesehatan (RMK) pasien diabetes melitus dengan ulkus dan gangren. Data mengenai pola penyebaran DM dengan ulkus dan gangren terkait dengan umur, jenis kelamin, lama rawat inap disajikan dalam bentuk diagram. Data mengenai penyakit penyerta, hasil kultur mikrobiologi, pola penggunaan antibiotika termasuk jenis antibiotika, antibiotika tunggal/kombinasi, frekuensi, dosis, dan rute pemberian yang disajikan dalam bentuk tabel. Sedangkan interaksi obat, analisis, penggunaan obat (*Drug Utilization Study/ DUS*) dan analisis masalah terkait obat (*Drug Related Problem/DRP*) disajikan dalam bentuk tabel dan deskriptif.

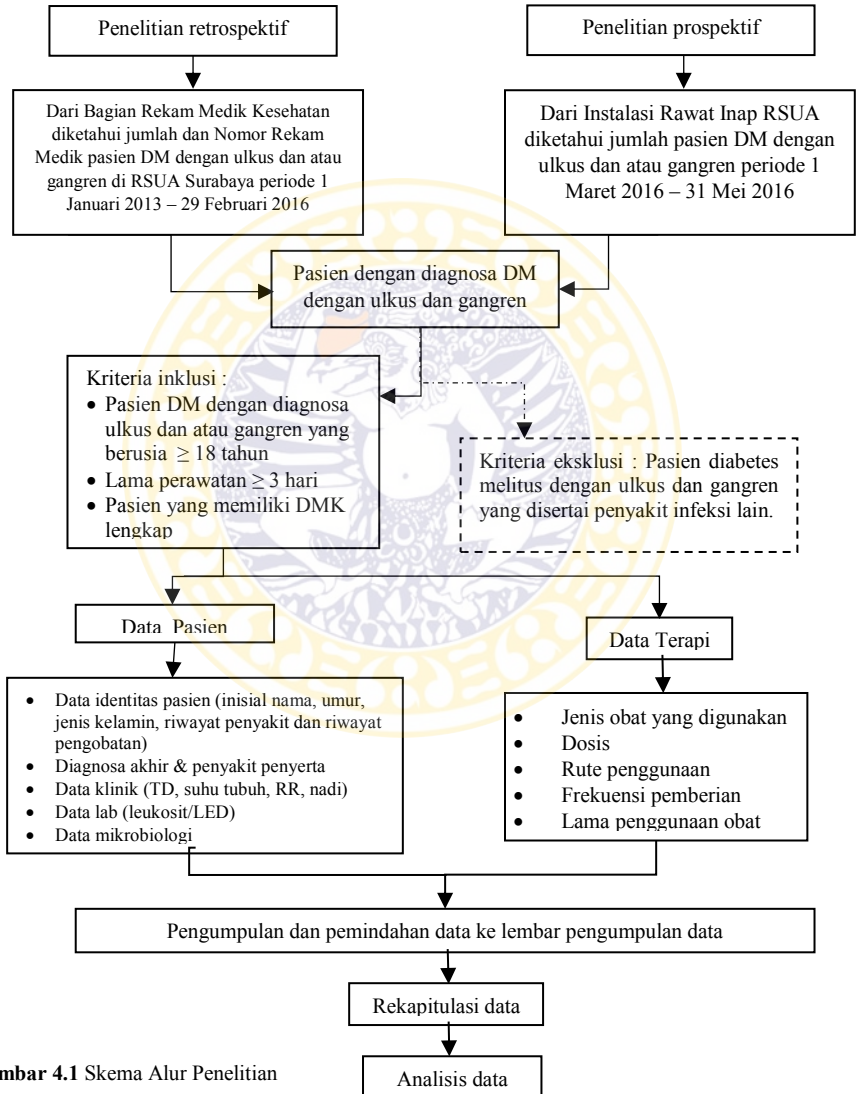
Dari lembar pengumpul data dibuat rekapitulasi dari data-data yang diperoleh ke dalam sebuah tabel induk yang meliputi data identitas pasien (inisial nama, umur, jenis kelamin), riwayat penyakit, riwayat pengobatan, tanggal masuk dan keluar rumah sakit, keluhan

utama dan diagnosa akhir, data klinik (suhu tubuh, RR, nadi), data laboratorium (leukosit), data mikrobiologi, data terapi obat yang diterima pasien (jenis obat, dosis, rute pemakaian, frekuensi pemberian, dan lama penggunaan) selama menjalani rawat inap di RSUD Surabaya dan terapi untuk rawat jalan yang diterima.



4.8 Alur Penelitian

Untuk lebih mempermudah pelaksanaan penelitian maka dibuat skema alur penelitian yang ditunjukkan dengan bagan pada Gambar 4.1 berikut



Gambar 4.1 Skema Alur Penelitian

BAB V

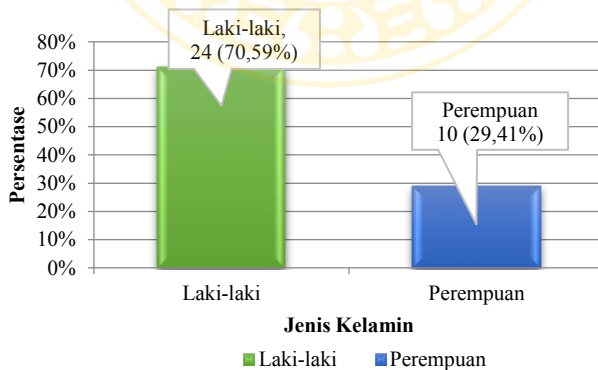
HASIL PENELITIAN

Data yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari Rekam Medik Kesehatan (RMK) pasien diabetes melitus dengan ulkus dan atau gangren di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya periode 1 Januari 2013 – 31 Mei 2016. Data pasien DM dengan ulkus dan atau gangren yang memenuhi kriteria inklusi penelitian adalah 81 pasien yang terdiri dari 34 pasien DM dengan ulkus dan 47 pasien DM dengan gangren.

5.1 Demografi Pasien

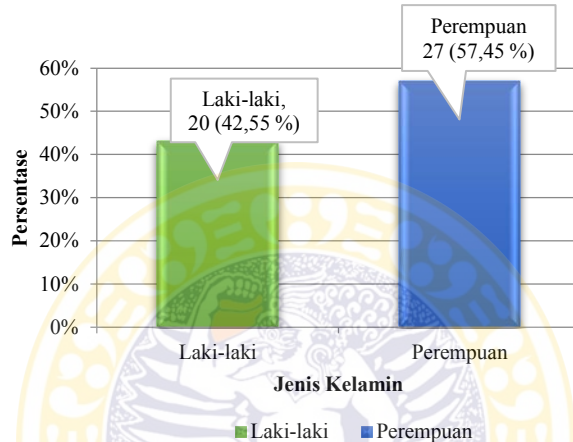
5.1.1 Profil Jenis Kelamin Pasien

Hasil penelitian menunjukkan distribusi pasien DM dengan ulkus berdasarkan jenis kelamin terdiri dari 70,59 % (n=24) pasien laki-laki dan 29,41 % (n=10) pasien perempuan. Distribusi jenis kelamin pasien DM dengan ulkus dan gangren dapat dilihat pada Gambar 5.1.



Gambar 5.1 Distribusi Jenis Kelamin Pasien DM dengan Ulkus

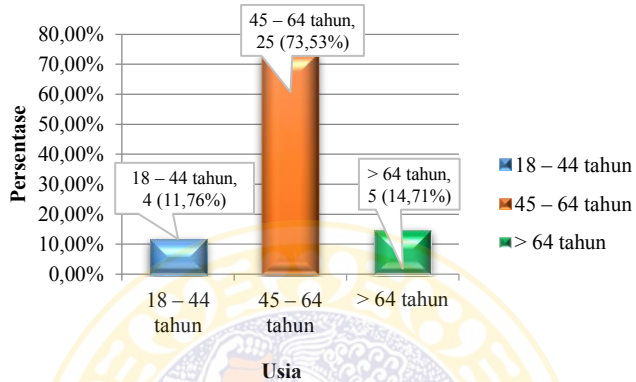
Distribusi pasien DM dengan gangren berdasarkan jenis kelamin terdiri dari 42,55% (n=20) pasien laki-laki dan 57,45% (n=27) pasien perempuan. Distribusi jenis kelamin pasien DM dengan ulkus dan gangren dapat dilihat pada Gambar 5.2.



Gambar 5.2 Distribusi Jenis Kelamin Pasien DM dengan Gangren

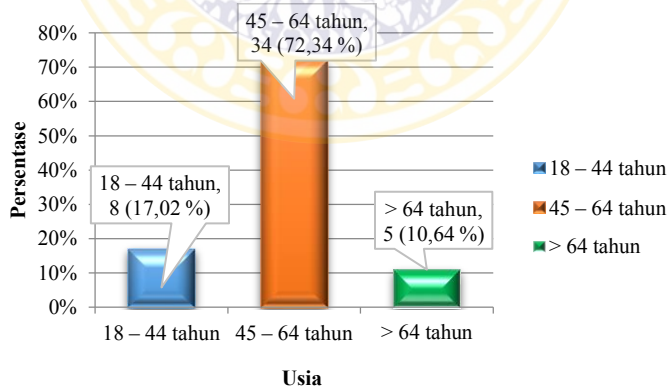
5.1.2 Profil Distribusi Usia Pasien

Profil distribusi usia pasien DM dengan ulkus dibagi dalam 3 kelompok. Angka kejadian diabetes melitus dengan ulkus banyak terjadi pada usia 45 – 64 tahun yakni sebesar 73,53% (n=25) pasien. Distribusi usia pada pasien DM dengan ulkus dapat dilihat pada Gambar 5.3.



Gambar 5.3 Distribusi Usia Pasien DM dengan Ulkus

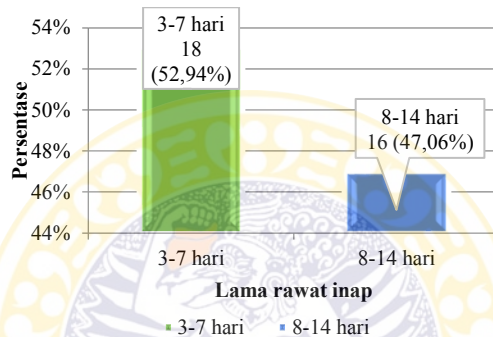
Distribusi usia pada pasien DM dengan gangren dapat dilihat pada Gambar 5.4. Hasil penelitian menunjukkan, angka kejadian diabetes melitus dengan gangren banyak terjadi pada usia 45 – 64 tahun yakni sebesar 72,34 % (n=34).



Gambar 5.4 Distribusi Usia Pasien Diabetes Melitus dengan Gangren

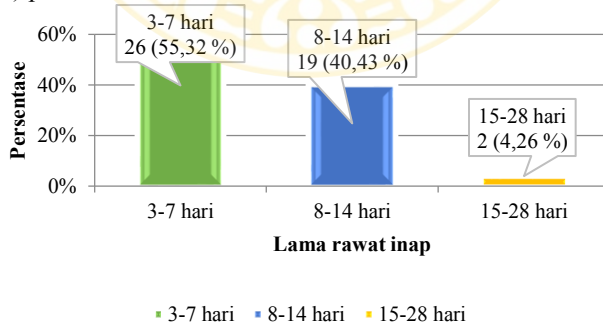
5.1.3 Profil Pasien Berdasarkan Lama Menjalani Rawat Inap

Berdasarkan data yang telah diperoleh, didapatkan distribusi pasien DM dengan ulkus berdasarkan lama perawatan pasien. Sebagian besar pasien DM dengan ulkus dirawat selama 3 – 7 hari 52,94 % (n=18) pasien. Lama perawatan pasien diabetes melitus dengan ulkus dapat dilihat pada Gambar 5.5.



Gambar 5.5 Distribusi Lama Perawatan Pasien DM dengan Ulkus

Lama perawatan pasien diabetes melitus dengan gangren dapat dilihat pada Gambar 5.6. Hasil penelitian menunjukkan, Sebagian besar pasien DM dengan gangren dirawat selama 3 – 7 hari 55,32% (n = 26) pasien.



Gambar 5.6 Distribusi Lama Perawatan Pasien DM dengan Gangren

5.2 Komplikasi dan Penyakit Penyerta/Komorbid

Komplikasi dan Komorbid terbanyak yang dialami oleh pasien DM dengan ulkus adalah sepsis dan neuropati diabetik, masing – masing sebesar 14,71 % (n=5) dan 20,59 % (n=7) pasien. Komplikasi dan Penyakit Penyerta/Komorbid pada pasien DM dengan ulkus disajikan pada Tabel V.1

Tabel V.1 Komplikasi/Penyakit Penyerta Pasien DM dengan Ulkus

Komplikasi	Frekuensi	Persentase (%)
Sepsis	5	14,71
Komorbid		
Neuropati diabetik	7	20,59
Dispepsia	3	8,82
Gastritide	2	5,88
Hipertensi	1	2,94
Hipoglikemia	1	2,94
Anemia	1	2,94
DCFC	1	2,94
Hiponatremia	1	2,94

Keterangan :

- Masing-masing pasien bisa memiliki lebih dari satu macam komplikasi/komorbid
- Persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien yang mengalami komplikasi/komorbid tersebut dengan jumlah total pasien, yaitu 34 orang

Sedangkan, komplikasi dan Komorbid terbanyak yang dialami oleh pasien DM dengan gangren adalah sepsis sebesar 38,30 % (n=18) pasien dan hiperglikemia 12,77 % (n=6) pasien. Komplikasi dan Penyakit Penyerta pada pasien DM dengan gangren disajikan pada Tabel V.2.

Tabel V.2 Komplikasi/Komorbid Pasien DM dengan Gangren

Komplikasi	Frekuensi	Persentase (%)
Sepsis	18	38,30
Osteomielitis	3	6,38
Pro amputasi	1	2,13
Komorbid / Penyakit Penyerta		
Hiperglikemia	6	12,77
Hipertensi	4	8,51
Neuropati diabetik	3	6,38
Hipoalbumin	3	6,38
Hipoglikemia	2	4,26
Anemia	2	4,26
Hiponatremia	2	4,26
Hipokalemia	1	2,13
Hematemesis Melena	1	2,13
Edema paru	1	2,13

Keterangan :

- Masing-masing pasien bisa memiliki lebih dari satu macam komplikasi/komorbid
- Persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien yang mengalami komplikasi/komorbid tersebut dengan jumlah total pasien, yaitu 47 orang

5.3 Pemeriksaan Mikrobiologi

Pemeriksaan mikrobiologi tidak dilakukan pada semua pasien DM dengan ulkus. Dari 34 data rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi, didapatkan 4 data mikrobiologi. Hasil dari pemeriksaan mikrobiologi pasien DM dengan ulkus dapat dilihat pada Tabel V.3.

Tabel V.3 Hasil Kultur pada Pasien DM dengan Ulkus

Hasil Kultur	Frekuensi
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Acitenobacter baumannii</i>	1
<i>Methicillin-resisten staphylococcus aureus (MRSA)</i>	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1

Sedangkan dari 47 data pasien DM dengan ulkus dan gangren yang memenuhi kriteria inklusi, didapatkan 8 data mikrobiologi. Hasil dari pemeriksaan mikrobiologi pasien DM dengan gangren dapat dilihat pada Tabel V.4.

Tabel V.4 Hasil Kultur pada Pasien DM dengan Gangren

Hasil Kultur	Frekuensi
Tidak ada pertumbuhan kuman aerob	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1

Keterangan : Ada satu pasien yang memiliki lebih dari satu hasil kultur

5.4 Profil Terapi Antibiotika

Profil penggunaan antibiotika pada pasien DM dengan ulkus dan atau gangren di Instalasi Rawat Inap RSUD Surabaya selama periode Januari 2013 – Mei 2016 dibagi berdasarkan kategori pemberiannya yaitu antibiotika empiris dan definitif.

5.4.1 Antibiotika Empiris

Jenis antibiotika empiris yang diberikan terdiri dari antibiotika baik tunggal dan kombinasi yang tergantung dari kondisi pasien. Persentase jenis antibiotika empiris pada pasien DM dengan ulkus baik tunggal maupun kombinasi dapat dilihat dalam Tabel V.5. Sedangkan, persentase jenis antibiotika empiris pada pasien DM dengan gangren baik tunggal maupun kombinasi dapat dilihat dalam Tabel V.6.

Tabel V.5 Jenis Antibiotika Empiris pada pasien DM dengan ulkus

	Antibiotika	Jumlah Pasien	%
Tunggal	Seftriakson	4	11,76
	Sefotaksim	3	8,82
	Seftazidim	1	2,94
Kombinasi	Seftriakson + Metronidazol	23	67,65
	Seftazidim + Metronidazol	2	5,88
	Sefotaksim + Metronidazol	1	2,94

Keterangan :

- Persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien yang mendapatkan antibiotika tersebut dengan jumlah total pasien, yaitu 34 orang

Berdasarkan Tabel V.5 menunjukkan persentase jenis antibiotika tunggal yang paling banyak digunakan adalah seftriakson, sebesar 11,76 % (n=4) pasien. Sedangkan jenis antibiotika kombinasi yang paling banyak digunakan adalah seftriakson + metronidazol, sebesar 67,65 % (n=23) pasien.

Tabel V.6 Jenis Antibiotika Empiris pada Pasien DM dengan Gangren

	Antibiotika	Jumlah Pasien	%
Tunggal	Seftriakson	4	8,51
	Sefotaksim	1	2,13
Kombinasi	Seftriakson + Metronidazol	31	65,96
	Seftazidim + Metronidazol	7	14,89
	Siprofloksasin + Metronidazol	3	6,38
	Sefotaksim + Metronidazol	1	2,13

Keterangan :

- Persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien yang mendapatkan antibiotika tersebut dengan jumlah total pasien, yaitu 47 orang

Selama perawatan pasien DM dengan ulkus dan atau gangren terapi, sebagian pasien mengalami penggantian atau penambahan antibiotika empiris.. Profil penggantian antibiotika pada pasien DM dengan ulkus dan gangren, masing-masing dapat dilihat pada tabel V.7 dan V.8.

Tabel V.7 Profil Penggantian Antibiotika Empiris pada Pasien DM dengan Ulkus

Antibiotika		Keterangan Penggantian	Frekuensi
Empiris	Pengganti		
Sefotaksim	Siprofloksasin + Metronidazol	Terjadi peningkatan tanda – tanda terkait infeksi (leukosit)	1
Seftazidim	Seftazidim + Metronidazol	Terjadi peningkatan tanda – tanda terkait infeksi (leukosit)	1
Sefotaksim	Seftriakson + Metronidazol	Tidak terjadi perbaikan tanda – tanda terkait infeksi (nilai leukosit tinggi)	2
Seftriakson + Metronidazol	Ampisilin-sulbaktam + Metronidazol	Tidak terjadi perbaikan tanda – tanda terkait infeksi (nilai leukosit tinggi)	1
Seftriakson + Metronidazol	Seftazidim + Metronidazol	Tidak terjadi perbaikan tanda – tanda terkait infeksi (nilai leukosit tinggi)	1
Seftriakson	Siprofloksasin + Metronidazol	Tidak terjadi perbaikan tanda – tanda terkait infeksi (nilai nadi dan RR meningkat)	1
Seftriakson + Metronidazol	Meropenem + Metronidazol	Tidak terjadi perbaikan tanda – tanda terkait infeksi (nilai leukosit tinggi)	1

Keterangan :

- Persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien yang mendapatkan antibiotika tersebut dengan jumlah total pasien, yaitu 34 orang

Berdasarkan data yang diperoleh dari rekam medik pasien DM dengan ulkus yang diteliti, didapatkan 23,53% (n=8) pasien

mengalami penggantian antibiotika empiris. Sedangkan pada pasien DM dengan gangren, terdapat 12,76% (n=6) pasien mengalami penggantian antibiotika

Tabel V.8 Profil Penggantian Antibiotika Empiris pada Pasien DM dengan Gangren

Antibiotika		Keterangan Penggantian	Frekuensi
Empiris	Pengganti		
Seftriakson + Metronidazol	Meropenem + Metronidazol	Tidak terjadi perbaikan tanda – tanda terkait infeksi (nilai leukosit tinggi)	1
Siprofloksasin + Metronidazol	Siprofloksasin (po)	Pasien mengalami perbaikan kondisi klinis	1
Seftriakson + Metronidazol	Seftriakson	Pasien mengalami efek samping metronidazol	1
Seftriakson + Metronidazol	Sefiksिम (po)	Pasien mengalami flebitis	1
Seftriakson + Metronidazol	Sefiksिम + Metronidazol	Terjadi perbaikan tanda – tanda terkait infeksi (RR, suhu, dan leukosit)	1
Seftriakson + Metronidazol	Siprofloksasin + Metronidazol	Terjadi peningkatan tanda – tanda terkait infeksi (leukosit)	1

Keterangan :

- Persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien yang mendapatkan antibiotika tersebut dengan jumlah total pasien, yaitu 47 orang

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien mendapatkan antibiotika dengan rute intravena dan dosis antibiotika yang diterima oleh pasien telah sesuai dengan pustaka. Dosis, frekuensi, dan rute penggunaan antibiotika empiris pada pasien DM dengan ulkus dan gangren dapat dilihat pada Tabel V.9 dan V. 10.

Tabel V.9 Dosis, frekuensi, dan rute penggunaan antibiotika empiris pada pasien DM dengan ulkus

Antibiotika	Frekuensi dan Dosis	Rute	Literatur	Σ	%	Ket
Seftriakson	2 x 1 g	iv	1 – 2 g tiap 12 – 24 jam ^(a)	29	85,29	sesuai
Seftazidim	3 x 1 g	iv	1 g setiap 8 – 12 jam ^(a)	4	11,76	sesuai
Sefotaksim	3 x 1 g	iv	1 – 2 g setiap 8 jam. Maks 12 g/ hari ^(a)	4	11,76	sesuai
Meropenem	3 x 1 g	iv	0,5 – 1 g setiap 8 jam ^(b)	2	5,88	sesuai
Siprofloksasin	2 x 400 mg	iv	400 mg setiap 12 jam ^(a)	1	2,94	sesuai
Siprofloksasin	2 x 200 mg	iv	200 – 400 mg setiap 12 jam ^(c)	1	2,94	sesuai
Metronidazol	3 x 500 mg	iv	500 mg setiap 6 – 8 jam ^(c)	31	91,18	sesuai

Keterangan : -

Satu pasien bisa mendapat lebih dari satu jenis antibiotika
- Persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien yang mendapatkan antibiotika tersebut dengan jumlah total pasien, yaitu 34 orang

a) Mc Evoy, 2011

b) BNF, 2014

c) Sweetman, 2009

Tabel V.10 Dosis, frekuensi, dan rute penggunaan antibiotika empiris pada pasien DM dengan gangren

Antibiotika	Frekuensi dan Dosis	Rute	Literatur	Σ	%	Ket
Seftriakson	2 x 1 g	iv	1 – 2 g tiap 12 – 24 jam ^(a)	34	72,34	sesuai
Seftriakson	1 x 2 g	iv	1 – 2 g/ hari ^(d)	1	2,13	sesuai
Seftazidim	3 x 1 g	iv	1 g setiap 8 – 12 jam ^(a)	7	14,89	sesuai
Sefotaksim	3 x 1 g	iv	1 – 2 g setiap 8 jam. Maks 12 g/ hari ^(a)	2	4,26	sesuai
Sefiksिम	2 x 100 mg	po	200 – 400 mg/hari ^(c)	2	4,26	sesuai
Meropenem	3 x 1 g	iv	0,5 – 1 g setiap 8 jam ^(b)	1	2,13	sesuai
Siprofloksasin	2 x 400 mg	iv	400 mg setiap 12 jam ^(a)	3	6,38	sesuai
Siprofloksasin	2 x 500 mg	po	500 mg setiap 12 jam ^(a)	2	4,26	sesuai
Metronidazol	3 x 500 mg	iv	500 mg setiap 6 – 8 jam ^(c)	42	89,36	sesuai
Metronidazol	3 x 500 mg	po	500 mg setiap 6 – 8 jam ^(c)	1	2,13	sesuai

Keterangan : - Satu pasien bisa mendapat lebih dari satu jenis antibiotika
 - Persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien yang mendapatkan antibiotika tersebut dengan jumlah total pasien, yaitu 47 orang

- a) Mc Evoy, 2011
- b) BNF, 2014
- c) Sweetman, 2009
- d) Tatro, 2003

5.4.2 Antibiotika Definitif

Pemilihan antibiotika definitif harus disesuaikan dengan kultur dan uji sensitivitas bakteri terhadap antibiotika. Jenis antibiotika definitif pada pasien DM dengan ulkus atau gangren serta kesesuaiannya dengan hasil kultur dan uji sensitivitas dapat dilihat pada Tabel V.11 dan V.12.

Tabel V.11 Jenis antibiotika defintif pada pasien DM dengan ulkus

	Antibiotika	Σ	Kesesuaian dengan kultur
Tunggal	Kloramfenikol	1	Sesuai dengan kultur pus dan uji sensitivitas
	Sefiksिम	1	Tidak sesuai dengan kultur pus dan uji sensitivitas

Tabel V.12 Jenis antibiotika defintif pada pasien DM dengan gangren

	Antibiotika	Σ	Kesesuaian dengan kultur
Tunggal	Siprofloksasin	1	Sesuai dengan kultur pus dan uji sensitivitas
Kombinasi	Ampisilin-sulbaktam + Metronidazol	1	Sesuai dengan kultur pus dan uji sensitivitas
	Amikasin	1	Sesuai dengan kultur pus dan uji sensitivitas
	Amikasin + Metronidazol	1	Sesuai dengan kultur pus dan uji sensitivitas
	Amikasin + Kloramfenikol + Metronidazol	1	Sesuai dengan kultur pus dan uji sensitivitas

Dosis, frekuensi, dan rute penggunaan antibiotika definitif pada pasien DM dengan ulkus dan gangren dapat dilihat pada Tabel V.13 dan V.14.

Tabel V.13 Dosis, frekuensi, dan rute penggunaan antibiotika definitif pada pasien DM dengan ulkus

Antibiotika	Frekuensi dan Dosis	Rute	Dosis Pustaka	Σ	%	Ket
Sefksim	2 x 100 mg	po	200 – 400 mg/hari ^(b)	1	2,94	sesuai
Kloramfenikol	4 x 500 mg	po	50 mg/ kgBB/ hari dalam dosis terbagi setiap 6 jam ^(a)	1	2,94	sesuai

Keterangan : - Satu pasien bisa mendapat lebih dari satu jenis antibiotika
 - Persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien yang mendapatkan antibiotika tersebut dengan jumlah total pasien, yaitu 34orang
 a) Mc Evoy, 2011
 b) Sweetman, 2009

Tabel V.14 Dosis, Frekuensi, dan Rute Penggunaan Antibiotika Empiris Pada Pasien DM dengan Gangren

Antibiotika	Frekuensi dan Dosis	Rute	Dosis Pustaka	Σ	%	Ket
Ampisilin – Sulbaktam	3 x 1 g	iv	1,5 g – 3 g setiap 6 jam ^(a)	1	2,13	sesuai
Siprofloksasin	2 x 400 mg	iv	400 mg setiap 12 jam ^(a)	1	2,13	sesuai
Metronidazol	3 x 500 mg	iv	500 mg setiap 6 – 8 jam ^(b)	2	4,26	sesuai
Amikasin	2 x 500 mg	iv	15 mg/ kgBB/ hari dalam 2 dosis terbagi (iv) ^(a) Maks : 1,5 g/hari ^(a)	2	4,26	sesuai
Kloramfenikol	4 x 500 mg	po	50 mg/ kgBB/ hari dalam dosis terbagi setiap 6 jam ^(a)	2	4,26	sesuai

Keterangan : - Satu pasien bisa mendapat lebih dari satu jenis antibiotika
 - Persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien yang mendapatkan antibiotika tersebut dengan jumlah total pasien, yaitu 47 orang
 a) Mc Evoy, 2011
 b) Sweetman, 2009

5.5 Identifikasi DRP

Permasalahan yang terkait dengan penggunaan antibiotika pada pasien DM dengan ulkus dan atau gangren dalam penelitian ini antara lain terapi obat yang tidak efektif dan efek samping aktual. *Drug Related Problem (DRP)* pada pasien DM dengan ulkus dan gangren dapat dilihat pada Tabel V.15.

Tabel V.15 DRP pada Pasien DM dengan Ulkus dan Gangren

Kategori DRP	Obat	Problema	Saran/Penyelesaian
DRP potensial			
Terapi yang tidak efektif (<i>Ineffective drug</i>)	Sefiksिम	Hasil uji sensitivitas terhadap sefiksिम tidak ada. Namun sefalosporin generasi ketiga yang lain (sefotaksिम, seftazidim, seftriakson) telah resisten	Digunakan antibiotika yang sesuai dengan uji sensitivitas (siprofloksasin, amikasin, gentamisin, kloramfenikol)
Efek samping aktual			
Efek obat yang tidak diinginkan (<i>Adverse Drug Reaction</i>)	Metronidazol	Penggunaan antibiotika menyebabkan mual dan muntah	Penggunaan Metronidazol dihentikan

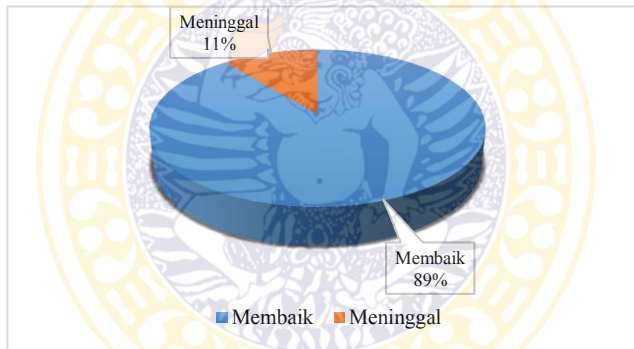
Keterangan : Pada penelitian ini, DRP sesuai yang tercatat dalam DMK (Cipolle, 2004)

5.6 Kondisi Setelah Terapi

Outcome terapi yang diharapkan pada pasien DM dengan ulkus atau gangren yaitu kondisi pasien dinyatakan membaik sehingga dapat dipulangkan. Kondisi pasien dinyatakan membaik jika telah terjadi perbaikan dari parameter infeksi dan gejala klinis pasien setelah mendapatkan terapi. *Outcome terapi* pasien DM dengan ulkus dan atau gangren setelah mendapatkan terapi dapat dilihat pada Gambar 5.7 dan 5.8.



Gambar 5.7 Kondisi pasien DM dengan ulkus setelah mendapat terapi



Gambar 5.8 Kondisi pasien DM dengan gangren setelah mendapat terapi

Gambar 5.7 menunjukkan bahwa pasien DM dengan ulkus yang telah menjalani perawatan, sebesar 100% ($n=34$) pasien telah membaik. Sedangkan pada Gambar 5.8 sebesar 89% ($n=42$) pasien DM dengan gangren dinyatakan membaik dan telah dipulangkan. Namun, sebesar 11% ($n=5$) pasien dinyatakan meninggal saat menjalani perawatan.

BAB VI

PEMBAHASAN

Sampel yang diperoleh pada studi penggunaan antibiotika pada pasien diabetes melitus dengan ulkus dan gangren yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya dan memenuhi kriteria inklusi periode bulan januari 2013 hingga mei 2016 adalah 81 pasien yang terdiri dari 34 pasien DM dengan ulkus dan 47 pasien DM dengan gangren.

Distribusi pasien DM dengan ulkus berdasarkan jenis kelamin terdiri dari 70,59 % (n=24) pasien laki-laki dan 29,41 % (n=10) pasien perempuan. Hal ini selaras dengan penelitian yang dilakukan *Center for Disease Control and Prevention*, yang menunjukkan bahwa penderita DM dengan ulkus kaki lebih banyak pada laki-laki (CDC, 2007). Peningkatan prevalensi ulkus kaki pada laki-laki dihubungkan dengan penurunan mobilitas sendi dan tekanan pada kaki yang lebih tinggi pada laki-laki (Al-Rubeaan, *et al.*, 2015). Penelitian lain menunjukkan bahwa pasien diabetes laki - laki dua kali lebih berisiko mengalami neuropati yang menjadi faktor utama penyebab ulkus dibandingkan perempuan, sehingga angka kejadian ulkus lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan (Khaliq, 2014). Distribusi pasien DM dengan gangren berdasarkan jenis kelamin terdiri dari 42,55% (n=20) pasien laki-laki dan 57,45% (n=27) pasien perempuan.

Distribusi pasien DM dengan ulkus dan gangren berdasarkan usia, angka kejadian tertinggi pada rentang usia 45 – 64 tahun yakni masing – masing sebesar 73,53 % (n=25) pasien dan 72,34 % (n=34) pasien. Hal ini selaras dengan penelitian yang dilakukan *Center for*

Disease Control and Prevention, yang menunjukkan bahwa penderita DM dengan ulkus terbanyak pada rentang usia 45 – 64 tahun (CDC, 2007). Penelitian yang dilakukan Al-Rubeaan *et al.*, 2015 menunjukkan bahwa pada usia ≥ 45 secara signifikan akan meningkatkan risiko terjadinya ulkus dan gangren. Pada rentang usia tersebut terjadi penurunan kadar air dalam kulit, elastisitas kulit, integritas penghubung dermis – epidermis, dan integritas kulit. Selain itu atrofi pada kelenjar apokrin dan sebaceous akan menyebabkan kulit menjadi kering dan lebih mudah terjadi ulkus (Gist & Tio Matos, 2009). Pada pasien usia lanjut menunjukkan adanya penurunan angiogenesis dan gangguan penyembuhan luka secara fisiologis sehingga lebih mudah terjadi ulkus/gangren (Brem, *et al.*, 2001).

Lama perawatan pasien DM dengan ulkus dan gangren bergantung respon pengobatan dan komorbid tiap individu (Cichero, *et al.*, 2013). Sebagian besar pasien DM dengan ulkus dan gangren dirawat selama 3 – 7 hari masing – masing sebesar 52,94 % (n=18) dan 55% (n = 26) pasien. Berdasarkan *Diabetes Australian Facts 2008*, lama perawatan pasien DM dengan ulkus/gangren umumnya 12 – 13 hari (AIHW, 2008). Namun, beberapa pasien membutuhkan perawatan yang lebih lama dikarenakan keadaan hiperglikemia yang tidak terkontrol, perlunya dilakukan perawatan luka lebih lanjut, debridement, amputasi dan munculnya komplikasi lain (Keskek, *et al.*, 2014).

Komplikasi dan Komorbid terbanyak yang dialami oleh pasien DM dengan ulkus adalah sepsis dan neuropati, masing – masing sebesar 14,71 % (n=5) dan 20,59 % (n=7) pasien. Sedangkan, komplikasi dan komorbid terbanyak pada pasien DM dengan gangren adalah sepsis dan hiperglikemia, masing – masing sebesar 38,30 %

(n=18) pasien dan 12,77 % (n=6) pasien. Sepsis adalah suatu sindroma klinik yang ditandai oleh infeksi dan respon inflamasi sistemik terhadap infeksi tersebut (Dellinger, *et al.*, 2013). Pasien ulkus/gangren diabetik dengan kondisi demam $>38^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$) atau $<36^{\circ}\text{C}$ ($96,8^{\circ}\text{F}$), denyut jantung lebih dari 90 rpm, tingkat pernapasan lebih dari 20 rpm, jumlah leukosit yang abnormal ($>12.000/\mu\text{L}$ atau $<4000/\mu\text{L}$) yang berkelanjutan akan berkembang menjadi sepsis berat bahkan syok sepsis (Ki & Rotstein, 2008). Neuropati sensorik perifer saat mengalami trauma merupakan faktor utama penyebab terjadinya ulkus kaki diabetik (Bowering, 2001). Sekitar 45 – 60 % ulkus diabetik diawali oleh neuropati, dimana 45 % dari pasien tersebut juga disertai iskemia (Frykberg, *et al.*, 2006). Neuropati sensorik perifer, berkontribusi pada hilangnya rasa nyeri di vaskularisasi ekstremitas bawah yang telah memburuk dan sangat rentan berkembang menjadi luka kronis. Selain itu, hilangnya rasa nyeri akan menyebabkan eksaserbasi cedera (Rebolledo, *et al.*, 2011).

Pemeriksaan mikrobiologi tidak dilakukan pada semua pasien DM dengan ulkus dan gangren. Hal ini dimungkinkan karena pemeriksaan mikrobiologi membutuhkan waktu yang lama dan keterbatasan biaya pasien. Hasil penelitian menunjukkan, hanya ada 12 hasil pemeriksaan mikrobiologi dari total keseluruhan pasien. Pada penelitian ini, pemeriksaan mikrobiologi terutama dilakukan pada pasien rujukan dan pasien dengan kondisi klinis yang memburuk. Pemeriksaan mikrobiologi pada pasien DM dengan ulkus dan gangren dilakukan dengan kultur dari bahan pus. Pemeriksaan kultur dilakukan untuk mengetahui infeksi patogen atau bakteri penyebab ulkus/gangren (Bowler & Duerden, 2001).

Jenis bakteri yang paling banyak menginfeksi pada pasien DM dengan gangren adalah *Staphylococcus aureus* yakni sebanyak 2 pasien. *S. aureus* merupakan organisme komensal pada permukaan kulit, namun pada kondisi kulit terbuka/luka bakteri ini akan bersifat patogen. Patogenitas *S. aureus* dikarenakan bakteri ini memproduksi toksin dan enzim yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Dunyach, *et al.*, 2016). Penelitian yang dilakukan Radji *et al.*, 2014 di RS Dr. Mintohardjo Jakarta Lampung menemukan bakteri penginfeksi pada gangren diabetik berdasarkan persentase terbanyak adalah *S.aureus*, diikuti *Pseudomonas spp*, *E. coli*, *Streptococcus spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp*, dan *Acinetobacter spp*. Penelitian Kahuripan *et al.*, 2009 di RSUD Dr. H. Abdoel Moelok Lampung juga menemukan bakteri yang paling banyak menginfeksi adalah *Staphylococcus aureus*, *P. Aeruginosa*, dan *Acinetobacter* (Vali, *et al.*, 2015).

Antibiotika inisial yang diberikan pada pasien DM dengan ulkus dan gangren bersifat empiris kemudian diikuti dengan pemeriksaan kultur dan uji sensitivitas untuk mempersempit spektrum antibiotika (Leese, *et al.*, 2009). Pemilihan antibiotika empiris dilakukan dengan mempertimbangkan tingkat keparahan ulkus/gangren, data mikrobiologi (hasil kultur dan uji sensitivitas antibiotika), antibiotika yang digunakan sebelumnya, riwayat ulkus/gangren, dan faktor yang berhubungan dengan pasien (Belefquih, *et al.*, 2016).

Regimen antibiotika empiris harus mencakup agen yang aktif terhadap *Staphylococcus aureus*, jika perlu termasuk *Methicillin-resistant S. aureus*, dan *Streptococcus* (Bader, 2008). Hal tersebut dikarenakan *Staphylococcus aureus* dan *beta-hemolytic streptococci*

(grup A, B dll) adalah bakteri yang pertama berkolonisasi dan menyebabkan infeksi akut pada luka yang terbuka (Dezfulian, *et al.*, 2011).

Hasil penelitian menunjukkan antibiotika empiris yang diberikan dapat secara tunggal maupun kombinasi. Jenis antibiotika tunggal yang paling banyak digunakan pasien DM dengan ulkus dan gangren adalah seftriakson masing – masing sebesar 11,76% (n = 4) dan 8,51% (n = 4) pasien. Pada penelitian ini seftriakson tunggal umumnya diberikan pada pasien dengan diagnosa ulkus derajat ringan disertai nilai leukosit denyut nadi, RR dan suhu yang normal, namun kondisi umum pasien lemas dan luka yang memburuk. Mekanisme kerja seftriakson sama seperti antibiotika β -laktam yang lain, yaitu menghambat sintesis dinding sel mikroorganisme dengan mengganggu reaksi transpeptidase (Rang, *et al.*, 2012). Seftriakson merupakan antibiotika berspektrum luas yang efektif terhadap sebagian besar bakteri aerob, baik gram positif/gram negatif, dan memiliki aktivitas terhadap sebagian bakteri anaerob gram negatif yang umum ditemukan pada ulkus/gangren (Arambula, *et al.*, 2015). Berdasarkan rekomendasi *Infectious Diseases Society of America*, Seftriakson merupakan *drug of choice* untuk terapi empiris pada infeksi ulkus/gangren sedang hingga berat dengan bakteri penginfeksi MSSA, *Streptococcus spp*, *Enterobacteriaceae*, dan anaerob (Lipsky, *et al.*, 2012). Penggunaan seftriakson tunggal direkomendasikan pada pasien yang menunjukkan adanya eritema, bengkak, nyeri dan hangat di sekitar luka, tanpa ada gejala inflamasi sistemik (Alavi, *et al.*, 2014).

Antibiotika kedua yang paling banyak digunakan secara tunggal pada pasien DM dengan ulkus atau gangren adalah sefotaksim

yakni masing – masing sebesar 8,82% (n=3) dan 2,13% (n=1) pasien. Pada penelitian ini sefotaksim tunggal diberikan pada pasien ulkus/gangren disertai nilai leukosit yang tinggi, namun denyut nadi, RR dan suhu normal. Sefotaksim umumnya hanya diberikan (3 – 5) hari setelah MRS lalu dilakukan penggantian antibiotika. Mekanisme kerja sefotaksim sama dengan agen sefalosporin yang lain. Antibiotika sefotaksim tidak namun memiliki aktivitas yang signifikan pada *Staphylococcus aureus* dan *beta-hemolytic streptococci* (grup A, B dll). Berdasarkan rekomendasi *American Family Physician* sefotaksim adalah terapi lini kedua pada pasien dengan selulitis sedang hingga berat yang disertai keadaan iskemia atau nekrosis lokal yang signifikan (Frykberg, 2002). Sefotaksim efektif terhadap bakteri yang banyak menginfeksi pada ulkus/gangren yang meliputi *S. Aureus*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, dan *B. Fragilis* (McEvoy, 2011).

Agen sefalosporin lain, yang digunakan tunggal pada pasien DM dengan ulkus adalah seftazidim sebesar 2,94 % (n=1) pasien. Seftazidim memiliki mekanisme aksi yang sama dengan sefalosporin yang lain. Namun, seftazidim lebih efektif melawan *Pseudomonas sp.* dibanding dengan semua agen sefalosporin yang lain (Ki & Rotstein, 2008). *Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri gram negatif yang banyak terdapat dalam isolat ulkus/gangren dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan sedang hingga berat (Wahab, *et al.*, 2013). Berdasarkan *Infectious Diseases Society of America* seftazidim tidak digunakan secara tunggal, melainkan dikombinasi dengan metronidazol atau klindamisin (Lipsky, *et al.*, 2012). Pada penelitian ini pasien yang menerima seftazidim, justru mengalami peningkatan nilai dari 14,53 ($10^3/\mu\text{l}$) menjadi 15,31 ($10^3/\mu\text{l}$) pada hari ketiga

setelah MRS, kemudian dilakukan penambahan antibiotika metronidazol. IDSA merekomendasikan seftazidim sebagai terapi empiris pada infeksi ulkus/gangren tingkat sedang hingga berat dengan bakteri penginfeksi MRSA, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, dan obligat anaerob (Lipsky, *et al.*, 2012).

Kombinasi antibiotika diberikan pada pasien dengan kondisi infeksi sedang hingga berat (Lipsky, *et al.*, 2012). Kombinasi antibiotika dapat ditujukan agar mendapatkan efek sinergis untuk melawan mikroorganisme, memperluas spektrum aktivitas, dan mencegah terjadinya resistensi (Leekha, *et al.*, 2011). Jenis antibiotika kombinasi yang paling banyak digunakan pada pasien DM dengan ulkus atau gangren adalah kombinasi seftriakson dan metronidazol masing – masing sebesar 67,65 % (n=23) pasien dan 65,96% (n=31) pasien. Metronidazol memiliki peran penting dalam manajemen infeksi pada ulkus dan gangren diabetik karena mampu mengatasi kuman anaerob (*Clostridium sp.* dan *Bacteroides sp.*) yang paling sering terisolasi pada ulkus kronis atau gangren (Zubaira, *et al.*, 2011). Berdasarkan *guidelines* dari *American Family Physician* kombinasi seftriakson dan metronidazol diberikan apabila dicurigai terdapat infeksi polimikrobial (Bader, 2008). Penelitian yang dilakukan (Clay, *et al.*, 2004) menunjukkan bahwa kombinasi kedua obat tersebut efektif sebagai terapi empiris infeksi pada tungkai bawah karena akan memperluas spektrum aktivitas antibakteri sehingga dapat melawan bakteri aerob baik gram positif maupun negatif dan anaerob.

Golongan β -laktam lain yang dikombinasikan dengan metronidazol adalah seftazidim, sefotaksim, dan sefiksिम. Kombinasi seftazidim + metronidazol pada pasien DM dengan ulkus dan gangren masing – masing sebesar 5,88% (n=2) pasien dan 14,89% (n=7) pasien

sedangkan kombinasi sefotaksim + metronidazol masing – masing sebesar 2,94% (n=1) pasien dan 2,13% (n=1) pasien. Kombinasi kedua obat tersebut dengan metronidazol mempunyai tujuan yang sama dengan kombinasi seftriakson dengan metronidazol. Metronidazol tidak diberikan secara tunggal pada infeksi polimikrobial, karena tidak dapat melawan infeksi dari bakteri aerob sehingga perlu dikombinasikan dengan antibiotika lain untuk memperluas spektrum aktivitas antibakteri (Lofmark, *et al.*, 2010).

Pada pasien DM dengan gangren terdapat antibiotika golongan lain yang dikombinasikan dengan metronidazol yaitu siprofloksasin golongan fluorokuinolon yang dikombinasikan dengan metronidazol yaitu sebesar 6,38% (n=3) pasien. Pada penelitian ini, pasien yang mendapatkan siprofloksasin merupakan pasien post amputasi dan pasien dengan kondisi terdapat nanah/pus pada luka. Mekanisme kerja siprofloksasin adalah menghambat aktivitas DNA girase yang merupakan komponen penting dalam replikasi DNA pada bakteri (Kohanski, *et al.*, 2010). Berdasarkan rekomendasi *Infectious Diseases Society of America*, siprofloksasin merupakan *drug of choice* untuk terapi empiris pada infeksi ulkus/gangren tingkat sedang yang dikombinasikan dengan klindamisin (Lipsky, *et al.*, 2012). Sebuah penelitian melakukan uji penetrasi siprofloksasin terhadap berbagai jaringan, termasuk jaringan pada kaki. Hasil penelitian tersebut menunjukkan siprofloksasin memiliki kemampuan yang cukup tinggi untuk berpenetrasi ke dalam jaringan kaki yang terinfeksi (Vella, *et al.*, 2015).

Pada penelitian ini terdapat pergantian/penambahan jenis dan rute pemberian antibiotika. Berdasarkan data yang diperoleh terdapat 23,53% (n=8) pasien DM dengan ulkus dan sebesar 12,76% (n=6)

pasien DM dengan gangren mengalami penggantian/penambahan antibiotika empiris. Pasien DM dengan ulkus dan gangren yang mengalami pergantian/penambahan antibiotika umumnya dikarenakan pasien mengalami peningkatan tanda infeksi seperti leukosit, nadi, laju pernapasan dan suhu. Pergantian jenis antibiotika dapat dilakukan jika dalam kelas terapi dan potensi yang sama, meskipun bahan aktif berbeda (Cyriac & James, 2014). Pasien yang mengalami perubahan antibiotika siprofloksasin intravena ke siprofloksasin oral dikarenakan pasien mengalami plebitis di daerah injeksi. Perubahan rute pemberian antibiotika ke rute oral dilakukan apabila kondisi pasien telah stabil dan infeksi telah membaik. Penggunaan antibiotika rute oral memiliki beberapa kelebihan antara lain lebih mudah penggunaannya, lebih nyaman, lebih murah, dan mengurangi resiko komplikasi tertentu. Faktor yang penting dalam pemilihan antibiotika rute oral adalah bioavailabilitas karena absorpsi gastrointestinal terhadap antibiotika dapat bervariasi. Fluorokuinolon merupakan antibiotika yang memiliki konsentrasi tinggi pada *site* dari ulkus/gangren termasuk jaringan yang mengalami inflamasi (Lipsky, 2004). Penelitian yang dilakukan di berbagai negara menunjukkan bahwa fluorokuinolon merupakan golongan antibiotika yang seringkali termasuk dalam “*switch over program*” (Cyriac & James, 2014). Sedangkan pasien lain, mendapatkan perubahan antibiotika seftriakson intravena ke sefiksिम. Sefiksिम merupakan antibiotika golongan sefalosporin generasi ketiga dengan rute per oral. Mekanisme kerja sefiksिम sama dengan sefalosporin yang lain hanya saja pada antibiotika tersebut terdapat gugus vinil pada posisi 3 yang bertanggung jawab pada proses absorpsi (Arshad, et al., 2012). Antibiotika dengan rute oral dapat digunakan jika pasien

memungkinkan untuk menerima antibiotika secara per oral dan menunjukkan respon terapi yang signifikan dalam 3 – 5 hari (Zubaira, *et al.*, 2011).

Berdasarkan hasil penelitian (Tabel V.9 dan V.10) dosis, frekuensi, dan rute penggunaan antibiotika empiris pada pasien DM dengan ulkus dan gangren telah sesuai dengan literatur. Seftriakson termasuk *time dependent bactericidal action* yang membutuhkan $50 - 70 \% f T > AUC/MIC$ untuk paparan antibiotika yang maksimal (Connors, *et al.*, 2013). Efek bakterisidal seftriakson maksimal pada konsentrasi 2 – 4 kali di atas MIC. Seftriakson memiliki waktu paruh yang cukup panjang yaitu 5 – 7 jam, sehingga frekuensi penggunaan seftriakson berkisar 1 – 2 kali dalam sehari (McEvoy, 2011). Pada penelitian ini sebagian besar pasien menerima seftriakson rute intravena dengan dosis 2 x 1 g, namun ada satu pasien yang menerima seftriakson 1 x 2 g. Diagnosa pasien tersebut adalah DM+gangren+pro amputasi, sehingga kemungkinan dosis yang didapatkan adalah dosis profilaksis untuk operasi. Rekomendasi dari *Infectious Diseases Society of America*, dosis seftriakson untuk profilaksis adalah 1 x 2 g (Bratzler, *et al.*, 2013). Berdasarkan *guidelines* dari *American Family Physician* dosis seftriakson untuk ulkus/gangren adalah sehari 1 – 2 g dalam dosis tunggal maupun dua dosis terbagi (Bader, 2008). Hasil penelitian menunjukkan dosis seftriakson yang digunakan telah sesuai. Bentuk sediaan seftriakson adalah injeksi kering 1 g direkonstitusi dengan larutan 10 ml NaCl 0,9%. Seftriakson diberikan melalui infus intermiten dalam 100 ml NaCl 0,9 % selama 15 sampai 30 menit (Trissel, 2009). Pemberian seftriakson pada pasien dengan gangguan ginjal tidak diperlukan penyesuaian dosis karena eliminasi seftriakson melalui ginjal sangat minimal. Hal tersebut dikarenakan,

seftriakson merupakan *highly protein-bound drugs* yang tidak terfiltrasi glomerulus (Levison & Levison, 2009).

Waktu paruh Seftazidim lebih pendek bila dibandingkan dengan seftriakson yaitu 1,4 – 2 jam (McEvoy, 2011). Dosis seftazidim yang diberikan pada pasien adalah 1 g digunakan tiga kali dalam sehari. Dosis tersebut telah sesuai literatur yaitu 1 g diberikan setiap 8 – 12 jam (McEvoy, 2011). Bentuk sediaan seftazidim adalah injeksi kering 1 g direkonstitusi dengan larutan 10 ml NaCl 0,9 %. Larutan injeksi seftazidim disuntikkan perlahan – lahan selama 3 – 5 menit dan infus intermiten dalam 100 ml NaCl 0,9 % selama 15 sampai 30 menit (Trissel, 2009).

Sefotaksim memiliki waktu paruh 0,9 – 1,7 jam, dengan frekuensi penggunaan 3 kali sehari. Dosis sefotaksim yang diterima pasien melalui rute intravena adalah 3 x 1 g. Dosis seftriakson pada infeksi ringan adalah 1 g setiap 12 jam, pada infeksi berat 1 g setiap 8 jam (McEvoy, 2011). Hasil penelitian menunjukkan dosis seftriakson yang digunakan telah sesuai. Bentuk sediaan sefotaksim adalah injeksi kering 1 g direkonstitusi dengan larutan 10 ml NaCl 0,9%. Larutan injeksi sefotaksim disuntikkan perlahan – lahan selama 3 – 5 menit. Selain itu, juga dapat diberikan secara infus intermiten dalam 50 – 100 ml NaCl 0,9 % dalam 50 – 100 ml diluent yang kompatibel selama 20 – 30 menit. Injeksi yang terlalu cepat yaitu < 3 menit bahkan < 1 menit akan menyebabkan aritmia. (Trissel, 2009).

Sefiksिम dapat diabsorpsi dengan baik. Waktu paruh sefiksिम lebih singkat (2,4 – 4 jam) bila dibandingkan dengan waktu paruh seftriakson. Konsentrasi plasma puncak dari sefiksिम dicapai 2-6 jam setelah pemberian secara oral (McEvoy, 2011). Dosis sefiksिम yang diberikan pada pasien adalah 100 mg digunakan dua kali dalam

sehari. Dosis tersebut telah sesuai menurut pustaka yaitu 200 – 400 mg diberikan 1 – 2 kali dalam sehari (Sweetman, 2009).

Setelah pemberian secara oral, siprofloksasin akan diabsorpsi dengan baik (bioavailabilitas 80 – 95%). Waktu paruh siprofloksasin cukup panjang, yaitu 5,4 – 10,9 jam. Konsentrasi plasma puncak dari siprofloksasin dicapai 1,5 – 4 jam setelah pemberian secara oral (McEvoy, 2011). Dosis siprofloksasin yang diberikan pada pasien adalah 500 mg digunakan dua kali dalam sehari. Dosis tersebut telah sesuai menurut guidelines IDSA dan AHFS yaitu 500 mg diberikan setiap 12 jam (McEvoy, 2011; Stevens *et al.*, 2005). Meropenem termasuk dalam *time dependent bactericidal action*. Penelitian yang dilakukan (Maglio, *et al.*, 2003) menemukan bahwa dosis meropenem 500 mg yang diberikan setiap 8 jam akan mempertahankan meropenem pada $\geq 50\% T > MIC$. Dosis meropenem yang diberikan pada pasien adalah 1 g digunakan tiga kali dalam sehari melalui rute per oral. Dosis tersebut telah sesuai menurut pustaka yaitu 0,5 – 1 g yang diberikan setiap 8 jam (BNF, 2014).

Ketika hasil kultur dan uji sensitivitas telah keluar, perlu dipertimbangkan untuk memilih antibiotika yang berspektrum lebih sempit atau antibiotika definitif. Apabila lesi telah membaik dan respon terhadap antibiotika empiris juga baik maka tidak perlu dilakukan penggantian antibiotika meskipun dari hasil kultur dan uji sensitivitas patogen telah resisten terhadap antibiotika. Namun, jika infeksi tidak membaik secara signifikan maka perlu dilakukan penggantian antibiotika yang dapat mencakup patogen yang menginfeksi.

Pada penelitian ini terdapat satu pasien yang mendapat terapi antibiotika definitif yang tidak sesuai dengan hasil kultur dan uji

sensitivitas. Berdasarkan data mikrobiologi, bakteri penginfeksi adalah *Klebsiella oxytoca* yang resisten terhadap sefalosporin seperti sefazolin, sefotaksim, sefepim, seftazidim dan seftriakson. Namun setelah hasil kultur dan uji sensitivitas keluar, justru antibiotika diganti menjadi sefiksime. Hal tersebut dilakukan kemungkinan karena kondisi klinis dan respon terapi pasien baik. Selain itu, ada satu pasien yang mendapatkan kombinasi tiga antibiotika definitif yaitu amikasin + kloramfenikol + metronidazol. Pada saat MRS, terapi empiris dari pasien tersebut adalah seftriakson + metronidazol lalu setelah hasil kultur dan uji sensitivitas diperoleh dilakukan penggantian antibiotika sesuai hasil kultur, yaitu amikasin yang dikombinasikan dengan metronidazol. Kombinasi kedua antibiotika tersebut tidak tercantum dalam *guidelines*, namun penelitian yang dilakukan (Kumar, *et al.*, 2010) menunjukkan bahwa kombinasi kedua obat tersebut berefek sinergis untuk melawan *Escherichia coli* dan *Bacteroides fragilis*. Namun, setelah dilakukan penggantian antibiotika pada pasien tersebut, kondisi pasien tidak menunjukkan tanda – tanda perbaikan. Pasien justru mengalami perdarahan di sekitar luka dan dilakukan debridement dan kultur untuk kedua kalinya. Hasil kultur dan uji sensitivitas diperoleh menunjukkan bahwa antibiotika yang sensitif adalah kloramfenikol, dilakukan penambahan antibiotika kloramfenikol yang sesuai dengan hasil kultur dan uji sensitivitas. Pasien menerima kombinasi tiga antibiotika yakni amikasin, metronidazol, dan kloramfenikol. Kombinasi tiga antibiotika hanya diberikan pada pasien dengan kondisi infeksi yang berat.

Pemberian terapi pada pasien DM dengan ulkus dan gangren dapat menimbulkan *Drug Related Problem*. DRP yang teramati pada DMK adalah terapi obat yang tidak efektif (*Ineffective drug*) dan

reaksi obat yang tidak diinginkan (*Adverse Drug Reaction*). Beberapa hal yang menyebabkan terapi obat yang diterima pasien tidak efektif antara lain : produk obat bukan yang paling efektif untuk indikasi tersebut, kondisi medis pasien menyebabkan penurunan efektivitas obat, *dosage form* dari obat yang tidak sesuai, obat tersebut tidak efektif untuk mengatasi penyakit pasien. Sedangkan beberapa hal yang menyebabkan pasien akan mengalami reaksi yang tidak diinginkan antara lain : produk obat menyebabkan efek tidak terduga yang tidak berhubungan dengan dosis, pasien memiliki faktor risiko sehingga membutuhkan obat yang lebih aman, interaksi obat yang menyebabkan reaksi tidak terduga dan tidak berhubungan dengan dosis, regimen dosis diberikan terlalu cepat, produk obat menyebabkan alergi, dan produk obat kontraindikasi dengan faktor risiko yang dimiliki pasien (Cipolle, 2004).

Dari hasil penelitian, dapat diketahui ada satu pasien yang berpotensi mengalami DRP terapi obat yang tidak efektif (*Ineffective drug*). Hal tersebut disebabkan, setelah hasil kultur dan uji sensitivitas keluar, pasien menerima pergantian antibiotika menjadi sefiksim. Antibiotika sefiksim tidak dilakukan uji sensitivitas, namun golongan sefalosporin yang lain telah resisten. Selain itu, ada satu pasien diperkirakan mengalami DRP aktual yaitu reaksi obat yang tidak diinginkan (*Adverse Drug Reaction*). Hal tersebut disebabkan karena pasien mengalami mual dan muntah setiap kali diberi metronidazol. Hingga pemberiannya dihentikan pada hari ke enam setelah MRS.

Setelah pasien DM dengan ulkus dan gangren mendapatkan terapi antibiotika, diharapkan terjadi perbaikan kondisi klinis yang dilihat dari perubahan parameter infeksi pasien setelah mendapatkan terapi antibiotika. parameter infeksi tersebut meliputi

leukosit, suhu, nadi, dan laju pernapasan. Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa pasien DM dengan ulkus yang telah menjalani perawatan, sebesar 100% (n=34) pasien telah membaik. Sedangkan sebesar 89% (n=42) pasien DM dengan gangren dinyatakan membaik dan telah dipulangkan. Namun, sebesar 11% (n=5) pasien dinyatakan meninggal saat menjalani perawatan.



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

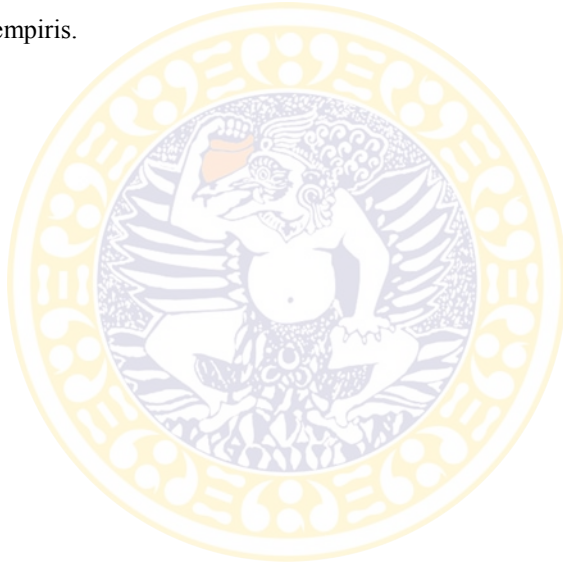
7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dari 34 pasien diabetes melitus dengan ulkus dan 47 pasien diabetes melitus dengan gangren di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya (1 Januari 2013 – 31 Mei 2016) dapat disimpulkan :

- (1) Antibiotika empiris yang diberikan pada pasien DM dengan ulkus adalah seftriakson & metronidazol (67,65%), seftriakson (11,76%), sefotaksim (8,82%), seftazidim & metronidazol (5,88%), seftazidim (2,94%), sefotaksim & metronidazol (2,94%). Lama penggunaan antibiotika berkisar antara 3 – 12 hari.
- (2) Antibiotika empiris yang diberikan pada pasien DM dengan gangren adalah seftriakson & metronidazol (65,96%), seftazidim & metronidazol (14,89%), seftriakson (8,51%), siprofloksasin & metronidazol (6,38%), sefotaksim (2,13%), sefotaksim & metronidazol (2,13%). Lama penggunaan antibiotika berkisar antara 3 – 11 hari.
- (3) Regimen dosis antibiotika yang diberikan pada pasien DM dengan ulkus dan atau gangren sesuai dengan literatur. Seluruh pasien mendapatkan antibiotika empiris dengan rute intravena.
- (4) DRP yang potensial terjadi adalah terapi obat yang tidak efektif (*ineffective drug*) serta efek samping aktual.

7.2 **Saran**

- (1) Perlu dilakukan pembaharuan secara berkala tentang pola kuman dan angka resistensi di RSUD Surabaya sehingga dapat diketahui kuman yang sedang berkembang dan antibiotika yang sensitif pada kuman tersebut.
- (2) Perlu dilakukan pemeriksaan mikrobiologi dan uji sensitivitas pada pasien DM dengan ulkus atau gangren yang tidak menunjukkan perbaikan kondisi klinis terhadap antibiotika empiris.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdulla, H. & Shalita, A., 2009. Topical Clindamycin Preparation in The Treatment of Acne Vulgaris. *Expert Rev. Dermatol*, 4(2), pp. 155-162.
- Adhitama L, 2013. *Evaluasi pemilihan antibiotika berdasarkan uji kultur kuman dan sensitivitas antibiotika pada ganggren diabetik di bangsal rawat inap RSUD Gambiran Kota Kediri [Tesis]*, Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Afrid, S. *et al.*, 2016. Culturing and sensitivity of diabetic foot ulcer of the patients visiting to ayub medical complex abbottabad, Pakistan. *Applied Science Reports*, 14(3), pp. 268-72.
- Agale, S. V., 2013. Chronic Leg Ulcers: Epidemiology, Aetiopathogenesis, and Management. *Ulcers*, pp. 1-9.
- Ahmad, J., 2015. The Diabetic Foot. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, Volume 15, pp. 30-32.
- AIHW, 2008. *Diabetes: Australian facts 2008*. 8 penyunt. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare.
- Akbar, Tiara, G., Karimi, J. & Anggraini, D., 2014. Pola Bakteri dan Resistensi Antibiotik pada Ulkus Diabetik Grade 2 di RSUD Arifin Achmad Periode 2012. *JOM*, 1(2).
- Akova, M. *et al.*, 2013. Efficacy of sulbactam-ampicillin for the treatment of severe diabetic foot infections. *Journal of Chemotherapy*, 8(4), pp. 284-89.
- Alavi, A., Bader, M. S. and Sibbald, R. G., 2014. Management of diabetic foot infections with appropriate use of antimicrobial therapy. *Clinical Research on Foot and Ankle*, 3(10), pp. 1-10.
- Alexiadou, K. & Doupis, J., 2012. Management of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Ther*, 3(4).
- Alghadyan, A. A., 2011. Diabetic retinopathy – An update. *Saudi Journal of Ophthalmology*, Issue 25, p. 99–111.

Al-Rubeaan, K. *et al.*, 2015. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. *PlosOne*, 10(5), pp. 1-17.

American Diabetes Association, 2014. Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. *Diabetes Care*, 37(1), pp. S14-S80.

Arambula, H. G., Hurtado, A. H., Rodríguez-Flores, R. and González, A. M., 2015. Moxifloxacin versus clindamycin / ceftriaxone in the management of odontogenic maxillofacial infectious processes : A preliminary , intrahospital , controlled clinical trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 7(5), pp. e634-39.

Arnadi, S. W., 2000. Pola kuman dan uji kepekaannya pada infeksi kaki diabetik di Rumah sakit Dr Cipto Mangunkusumo Jakarta. Abstrak Kongres Nasional PERKENI ke 5 bandung, pp. 25-30.

Arshad, H. M., Mohiuddin, O. A. and Bilal, M., 2012. Comparative in vitro antibacterial analysis of different brands of cefixime against clinical isolates of staphylococcus aureus and escherichia coli. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(1), pp. 109-13.

Atkinson, M. A., 2012. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold spring harbor perspective in medicine*, p. 6.

Ayundini, G. & Adi, N. P., 2014. Penggunaan Antibiotik Topikal sebagai Alternatif Terapi Ulkus Kaki Diabetik. *Diabetes Insipidus in Young Women*, 2(2), pp. 369-372.

Bader, M. S., 2008. Diabetic foot infection. *American Family Physician*, 78(1), pp. 71-79.

Balitbang Kemenkes RI, 2013. RISKESDAS : Riset Kesehatan Dasar, Jakarta: Balitbang Kemenkes RI.

Barbeau, W. E., 2012. What is the key environmental trigger in type 1 diabetes — Is it viruses, or wheat gluten or both?. *Autoimmunity Reviews*, Volume 12, p. 295–299.

Belefquih, B. *et al.*, 2016. Diabetic foot infection in morocco: microbiological profile. *Wounds*, 28(3), pp. 89-98.

Bengalorkar, G. M. and Kumar, T., 2011. Culture and sensitivity pattern of micro-organism isolated from diabetic foot infections in a

tertiary care hospital. *International Journal of Current Biomedical and Pharmaceutical Research*, 1(2), pp. 34-40.

BNF, 2014. *British National Formulary*. 68 penyunt. London: BMJ Group and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.

Botros, M. et al., 2010. Best Practice Recommendations for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Update 2010. *Wound Care Canada*, 8(4), pp. 6 - 70.

Bowering, K. & Embil, J. M., 2013. Foot Care. *Can J Diabetes*, 37(1), pp. S145-S149.

Bowler, P. G. and Duerden, B. I., 2001. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(2), pp. 244-69.

Bratzler, D. W., Dellinger, E. P., Olsen, K. M. and Perl, T. M., 2013. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Volume 70, pp. 195-283.

Brem, H., Tomic, M. C., Tarnovskaya, A. and Erlich, H. P., 2001. Healing of elderly patients with diabetic foot ulcers, venous stasis ulcers, and pressure ulcers. *Surgical Technology International*, Volume 11, pp. 161-7.

Cade, W. T., 2008. Diabetes-Related Microvascular and Macrovascular Diseases in the Physical Therapy Setting. *Phys Therapy*, 88(11), p. 1322-1335.

Capobianco, C. M. & Stapleton, J. J., 2010. Diabetic foot infections : a team-oriented review of medical and surgical management. *Diabetic Foot & Ankle*, 1(5438), pp. 1-7.

Charles, P. G. P. *et al.*, 2015. The role of anaerobes in diabetic foot infections. *Anaerobe*, Volume 34, pp. 8-13.

Chopra, I. & Roberts, M., 2001. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65(2), pp. 232-260.

Cichero, M. J., Bower, V. M., Walsh, T. P. and Yates, B. J., 2013. Reducing length of stay for acute diabetic foot episodes : employing

an extended scope of practice podiatric high-risk foot coordinator in an acute foundation trust hospital. *Journal of Foot Ankle and Research*, 6(47), pp. 1-7.

Cipolle, R. J., Strand, L. M. & Morley, P. C., 2004. *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide*. 2nd penyunt. New York: The McGraw Hill Co.

Clay, P. G., Graham, M. R., Lindsey, C. C. and Lamp, K. C., 2004. Clinical efficacy , tolerability , and cost savings associated with the use of open-label metronidazole plus ceftriaxone once daily compared with ticarcillin / clavulanate every 6 hours as empiric treatment for diabetic lower- extremity infections in olde. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 2(3), pp. 181-9.

Clayton, W. & Elasy, T. A., 2009. A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients. *Clin Diabetes*, Volume 27, pp. 52-58.

Connors, K. P., Kuti, J. L. and Nicolau, D. P., 2013. Optimizing antibiotic pharmacodynamics for clinical practice. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 4(3), pp. 1-8.

Deck, D. H. & Winston, L. G., 2015. Beta-Lactam & Other Cell Wall- & Membrane-Active Antibiotics . Dalam: B. G. Katzung, penyunt. *Basic & Clinical Pharmacology*. San Francisco: McGraw-Hill Education, pp. 769-786.

Deck, D. H. & Winston, L. G., 2015. Sulfonamides, Trimethoprim, & Quinolones. Dalam: B. G. Katzung, penyunt. *Basic & Clinical Pharmacology*. California, San Francisco: McGraw-Hill, pp. 807-815.

Dellinger, R. P. *et al.*, 2013. Surviving sepsis campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2012. *Critical Care Medicine*, 41(2), pp. 580-637.

Dezfulian, A. *et al.*, 2011. Bacteriological study of diabetic foot infections in an iranian hospital. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 13(8), pp. 590-1.

Dinh, T., 2011. Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations. Rijeka, Croatia: InTech. , 66(4), pp. iv7-iv15.

- Drawz, S. M. & Bonomo, R. A., 2010. Three Decades of Beta-Lactamase Inhibitors. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(1), pp. 160-201.
- Dryden, M. S., 2011. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. Triplitt, C. L., Reasner, C. A. & Isley, W. L., 2015. Chapter 19: Diabetes Mellitus. Dalam: J. T. Dipiro, penyunt. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 9th edition*. United States of America: McGraw-Hill Companies, Inc, pp. 161-179.
- Dunyach, C. R., Essebe, C. N., Sotto, A. and Lavigne, J.-P., 2016. Staphylococcus aureus toxins and diabetic foot ulcers : role in pathogenesis and interest in diagnosis. *Toxins*, 8, pp.209-29.
- Fàbrega, A., Madurga, S. & Giralt, E., 2009. Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microbial Biotechnology*, 2(1), pp. 40-61.
- Ferawati I, 2014. Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya ulkus diabetikum pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto [Skripsi], Purwokerto: Universitas Jendral Soedirman.
- Forbes, J. M. & Cooper, M. E., 2013. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev*, Volume 93, pp. 137-188.
- Funk, J. L., 2006. Disorders of the Endocrine Pancreas. Dalam: S. J. McPhee, penyunt. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. Fifth Edition penyunt. San Francisco, California: The McGraw-Hill Companies, Inc, pp. 367-392.
- Frykberg, R. G., 2002. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *American Family Physician*, 66(9), pp. 1655-63.
- Gardner, S. E. & Frantz, R. A., 2008. Wound Bioburden and Infection-Related Complications in Diabetic Foot Ulcers. *Biol Res Nurs*, 10(1), pp. 44-53.
- Gemechu, F. W., Seemant, F. N. U. and Curley, C. A., 2013. Diabetic foot infections. *American Family Physician*, 88(3), pp. 177-84.

- Gillespie, K. M., 2006. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*, 175(2), pp. 165-170.
- Gist, S. and Tio Matos, I., 2009. Wound care in the geriatric client. *Clin Interv Aging*, Volume 4, pp. 269-87.
- Hamiel, O. P. & Zeitler, P., 2007. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet*, Volume 369, pp. 1823-1831.
- Hecht, D., 2004. Prevalence of antibiotic resistance in anaerobic bacteria: worrisome developments. *Clinical Infectious Disease*, 39(1), pp. 92-7.
- Ikram, R., 2011. Appropriate Use of Cephalosporine. *BPJ*, Issue 41, p. 22.
- International Diabetes Federation, 2015. *Diabetes Atlas*. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation.
- Kahn, S. E., Cooper, M. E. & Prato, S. D., 2014. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*; 383: 1068-83, Volume 383, pp. 1068-1083.
- Kahuripan, A., Andrajati, R. & Syafridani, T., 2009. Analisis Pemberian Antibiotik Berdasarkan Hasil Uji Sensitivitas Terhadap Clinical Outcome Pasien Ulkus Diabetik. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, VI(2), pp. 75-87.
- Kalaivani, V., 2014. Evaluation of Diabetic Foot Complications According to Amit Jain's Classification. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(12), pp. 7-9.
- Kang, H. K. & Park, Y., 2015. Glycopeptide Antibiotics: Structure and Mechanisms of Action. *Journal of Bacteriology and Virology*, 45(2), pp. 67-78.
- Kannan, I., Premavathy, K. R. & Sambandam, C., 2014. Isolation and antibiotic susceptibility of bacteria from foot infections. *Int J Res Med Sci*, 2(2), pp. 457-461.
- Keskek, S. O., Kirim, S. and Yanmaz, N., 2014. Estimated costs of the treatment of diabetic foot ulcers in a tertiary hospital in Turkey. *Pak J Med Sci*, 30(5), pp. 968-71.

- Khalique, S., 2014. Evaluation of the effect of inadaptable risk factors and social status on diabetic foot. *International Journal of Endorsing Health Science Research*, 2(2), pp. 78-81.
- Khanolkar, M. P., Bain, S. C. & Stephens, J. W., 2008. The diabetic foot. *Q J Med*, Volume 101, pp. 685-695.
- Ki, V. and Rotstein, C., 2008. Bacterial skin and soft tissue infections in adults : a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Canadian Journal of Infectious Deiseas and Microbiology*, 19(2), pp. 172-84.
- Kohanski, M. A., Dwyer, D. J. and Collins, J. J., 2010. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nature Reviews Microbiology*, 8(6), p. 423–35.
- Konaklieva, M. I., 2014. Molecular Targets of β -Lactam-Based Antimicrobials: Beyond the Usual Suspects. *Antibiotics*, Volume 3, pp. 128-142.
- Krishna, C. S. M. & Srikanta, S., 2015. Type 1 diabetes pathogenesis - prevention. *Indian journal of endocrinology metabolism*, 19(1), pp. 58-63.
- Kriztina, M., Endimiani, A. & Taracila, M. A., 2011. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(11), p. 4943–4960.
- Kumar, A., Nasia Safdar, M., Shravan Kethireddy, M. and Dan Chateau, P., 2010. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Critical Care Medicine*, 38(8), pp. 1-14.
- Leekha, S., Terrell, C. L. and Edson, R. S., 2011. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceeding*, 86(2), pp. 156-67.
- Leese, G., Nathwani, D. & Matthew Young, 2009. Use of antibiotics in people with diabetic foot disease: A consensus statement. *The Diabetic Foot Journal*, 12(2), pp. 1-10.

- Levison, M. E. and Levison, J. H., 2009. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infectious Disease Clinics of North America*, 233(4), pp. 791-820.
- Lin, Y. & Sun, Z., 2010. Current views on type 2 diabetes. *J Endocrinol*, 204(1), pp. 1-18.
- Lipsky, B. A. et al., 2012. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline. *IDSA Guidelines*, pp. 132-147.
- Lipsky, B. A., 2004. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Diabetes Metabolism Research Review*, 20(1), pp. S68-S77.
- Lo Fmark, S., Edlund, C. & Nord, C. E., 2010. Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. *CID*, 50(1), pp. 16-23.
- Lofmark, S., Edlund, C. and Nord, C. E., 2010. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 50, pp. S16-23.
- Maglio, D., Teng, R., Thyrum, P. and Nightingale, C., 2003. Pharmacokinetic profile of meropenem, administered at 500 milligrams every 8 hours, in plasma and cantharidin-induced skin blister fluid.. *Antimicrob Agents Chemother*, 47(5), pp. 1771-3.
- Malgrange, D., 2008. Physiopathology of the diabetic foot. *La revue de médecine interne* , p. 29 : S231–S237.
- McCallum, R. & Tagoe, M., 2012. Transmetatarsal Amputation: A Case Series and Review of the Literature. *Journal of Aging Research*, pp. 1-6.
- McEvoy, G. K., 2011. *American Hospital Formulary Service Drug Information*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacist.
- Murali, T. S., Kavitha, S. & Spoorthi, J., 2014. Characteristics of microbial drug resistance and its correlates in chronic diabetic foot ulcer infections. *Journal of Medical Microbiology*, Volume 63, pp. 1377-1385.
- Noor, S., Zubair, M. & Ahmad, J., 2015. Diabetic foot ulcer : A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes &*

Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, Issue 9, pp. 192 - 199.

Paul, M. and Leibovici, L., 2009. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy : the contribution of meta-analyses. ***Infectious Disease Clinics of North America***, 23(2), pp. 277-93.

Pendsey, S. P., 2007. Insulin in Diabetic Foot. ***Supplement of Japi***, Volume 55, pp. 66-68.

PERKENI, E. I., 2011. Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta, PERKENI.

Pradipta, I. S., Sodik, D. C., Lestari, K. & Parwati, I., 2013. Antibiotic Resistance in Sepsis Patients: Evaluation and Recommendation of Antibiotic Use. ***North American Journal of Medical Sciences***, 5(6), pp. 344-352.

Radji, M., Putri, C. S. & Fauziyah, S., 2014. Antibiotic therapy for diabetic foot infections in a tertiary care hospital in Jakarta, Indonesia. ***Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews***, Volume 8, pp. 221-224.

Rang, H. P., Dale, M. M. & Ritter, J. M., 2012. ***Rang & Dale's Pharmacology***. 7th penyunt. London: Elsevier Inc.

Rhomberg, P., Fritsche, T. and Sader, H., 2005. Comparative antimicrobial potency of meropenem tested against Gram-negative bacilli: report from the MYSTIC surveillance program in the United States. ***Journal Chemoter***, Volume 17, pp. 459-69.

Richard, J. L., Sotto, A. & Lavigne, J., 2011. New insights in diabetic foot infection. ***World J Diabetes*** , 2(2), pp. 24-32.

Schuetz, P., Castro, P. and Saphiro, N. I., 2011. Diabetes and sepsis : preclinical findings. ***Diabetes Care***, Volume 34, pp. 771-78.

Schreiber, A. K. et al., 2015. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. ***World J Diabetes*** , 6(3), pp. 432-444.

Scott, G., 2013. The diabetic foot examination : A positive step in the prevention of diabetic foot ulcers and amputation. ***Osteopathic Family Physician***, Issue 5, pp. 73-78.

- Sharma, S. K., Singh, L. & Singh, S., 2013. Comparative Study between Penicillin and Ampicillin. *Sch. J. App. Med Sci*, 1(4), pp. 291-294.
- Sharma, V., Khadka, P., Joshi, A. and Sharma, R., 2015. Microbiology of diabetic foot ulcer with special reference to ESBL infections. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 3(1), pp. 6-23.
- Silva, G. M., Cristina, L. & Marcelo, 2012. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanism of bacterial resistance to these drugs. *J Appl Oral Sci*, 20(3), pp. 295-309.
- Singh, S., Pai, D. & Yuhhui, C., 2013. Diabetic foot ulcer – diagnosis and management. *Clin Res Foot Ankle*, 1(120).
- Stevens, D. L. *et al.*, 2005. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 41, pp. 1373-406.
- Suman, R. K., Mohanty², I. R. & Deshmukh, Y. A., 2014. The Concepts of Drug Utilization Study. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(10), pp. 352-365.
- Sweileh, W. M., 2009. A prospective comparative study of gentamicin and amikacin induced nephrotoxicity in patients with normal baseline renal function. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, Volume 23, pp. 515-20.
- Triplitt, C. L., Reasner, C. A. & Isley, W. L., 2015. Chapter 19: Diabetes Mellitus. Dalam: J. T. Dipiro, penyunt. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 9th edition*. United States of America: McGraw-Hill Companies, Inc, pp. 161-179.
- Trissel, L. A., 2009. *Handbook on Injectable Drugs*. 15 penyunt. Maryland: American Society of Health-System Pharmacists.
- Vali, L., Dashti, A. A., El-Shazly, S. and Jadaon, M. M., 2015. Klebsiella oxytoca with reduced sensitivity to chlorhexidine isolated from a diabetic foot ulcer. *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 34, p. 112–16.

Vella, J., Vella, M. and Cassar, K., 2015. Factors affecting penetration of ciprofloxacin in lower extremity ischemic tissues. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, pp. 1-6.

Wahab, W. F. A. *et al.*, 2013. Clinical research on foot and ankle diabetic foot infections with pseudomonas : jabir abueliz diabetic center khartoum experience. *Clinical Research on Foot and Ankle*, 3(1), pp. 1-3.

Wangnoo, S. K., 2015. Diabetic foot: Clinical presentation and management in 2015. *J Indian Coll Cardiol*, Volume 296, pp. 3-6.

Waspadji, S., 2014. Kaki Diabetik. Dalam: *Buku ajar ilmu penyakit dalam* . keenam penyunt. Jakarta: InternaPublishing, pp. 2367-2394.

WHO, 2008. *Use of ceftazidime in children and options for treating pseudomonas infections*. Diakses dari www.who.int/selection_medicines/Fcommittees/2/Ceftazidime.pdf, pada tanggal 1 Agustus 2016.

Wu, Y. L. *et al.*, 2013. Risk Factors and Primary Prevention Trials for Type 1 Diabetes. *Int. J. Biol. Sci*, 9(6), pp. 666-679.

Yazdanpanah, L., Nasiri, M. & Adarvishi, S., 2015. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes*, 15(6), pp. 37-53.

Zubaira, M., Malika, A. and Ahmadb, J., 2011. The foot clinico-microbiological study and antimicrobial drug resistance profile of diabetic foot infections in North India. *The Foot*, 21(1), pp. 6-14.

TABEL PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA, ANTIDIABETIK DAN OBAT LAIN

No	Inisial Penderita	Diagnosa Akhir	Tanggal	Data Klinik Terkait	Data Laboratorium/ Mikrobiologi Terkait	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Antibiotika	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Antidiabetik	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Obat Lain	
1	Tn. Asm Umur : 64 tahun Keluhan utama : luka pada kaki kiri (selama ± 1 bulan) semakin melebar, membesar (sejak 5 hari yang lalu), nafsu makan turun (sejak 10 hari yang lalu) Riwayat penyakit : DM Riwayat pengobatan : - Alergi : tidak ada Lama MRS : 8 hari Kondisi KRS : dipulangkan	DM + ulkus pedis (s) + ND + sepsis	06/05/13	TD = 120/80 N = 84 RR = 28 T = 37,3	GDA = 405 Hb = 13,6 Leu = 19,87 Eri = 4,71 Hct = 37,1 BUN = 19	SK = 1,2 SGOT = 125 SGPT = 62 Na = 98 K = 62 Albumin = 2,3	Sefotaksim 3 x 1 g (iv)	Novomix 8-0-6 ui (sc)	Ranitidin 2 x 1 (iv) Perimperan 3 x 1 (iv) Persantin 3 x 100 mg (po)
			07/05/13	TD = 140/70 N = 120 RR = 20 T = 37,2	GDA = 146		Tetap	Tetap	Tetap
			08/05/13	TD = 140/80 N = 82 RR = 20 T = 36,7	GDA = 180 Hb = 12,4 Leu = 22,56	Eri = 4,46 Hct = 34,8	Tetap	Novomix 10-0-8 ui (sc)	Persantin 3 x 100 mg (po)
			09/05/13	TD = 130/80 N = 95 RR = 20 T = 37			Siprofloksasin 2 x 200 mg (iv) Metronidazol 3 x 500 mg (po)	Tetap	Tetap
			10/05/13	TD = 110/80 N = 84 RR = 18 T = 36,5	GDA = 197		Tetap	Novomix 12-0-8 ui (sc)	Tetap
			11/05/13	TD = 130/70 N = 100 RR = 20	GDA = 206 Hb = 11,5 Leu = 11,5	Eri = 4,13 Hct = 32,8	Tetap	Novomix 14-0-12 ui (sc)	Tetap

No	Inisial Penderita	Diagnosa Akhir	Tanggal	Data Klinik Terkait	Data Laboratorium/ Mikrobiologi Terkait	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Antibiotika	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Antidiabetik	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Obat Lain
				T = 35,8				
			12/05/13	TD = 110/60 N = 80 RR = 18 T = 36,1		Tetap	Tetap	Persantin 3 x 100 mg (po) Novalgin 2 x 1 (iv)
			13/05/13	TD = 140/80 N = 80 RR = 20 T = 36		Tetap	Tetap	Tetap
2	Tn. Asd Umur : 51 tahun Keluhan utama : luka di kaki kanan sejak 1 minggu yang lalu terkena goresan pedal. Luka semakin merah, bengkak, dan nyeri Riwayat penyakit : DM Riwayat pengobatan : metformin, asam mefenamat	DM + gangren pedis (d) + ND + hipoalbumin	16/07/13	TD = 155/95 N = 84 RR = 24 T = 36,1	GDA = 258 GDP = 235 GD2pp = 283 Hb = 13,4 Leu = 23,85 Eri = 5,3 Hct = 38,1 BUN = 19,2 SK = 0,8 SGOT = 44,3 SGPT = 61,5 Na = 128,9 K = 5,45	Sefotaksim 3 x 1 g (iv)	Novomix 8-0-6 ui (sc) Lantus 10-0-0 ui (sc)	Infus Asering 1000 cc/ hari Antrain 3 x 1 (iv) Ketrolac 3 x 30 mg (iv) Tramadol 3 x 100 mg (iv) Ondansentron 3 x 8 mg (iv) Omeprazol 1 x 40 mg (iv) Ranitidin 3 x 50 mg (iv) Forkinase 1 x 1 (po)
			17/07/13	TD = 130/90 N = 84 RR = 20 T = 36,1	GDA = 226 GD2pp = 283	Tetap	Lantus 10-0-0 ui (sc) Novorapid 3 x 8 ui	Tetap
			18/07/13	TD = 120/80 N = 68 RR = 20 T = 36,1	GDA = 290	Tetap	Novorapid 3 x 14 ui	Infus asering 1000 cc/ hari Antrain 3 x 1 (iv) Ketrolac 3 x 30 mg (iv) Tramadol 3 x 100 mg (iv) Ondansentron 2 x 4 mg (iv) Omeprazol 1 x 40 mg (iv)

No	Inisial Penderita	Diagnosa Akhir	Tanggal	Data Klinik Terkait	Data Laboratorium/ Mikrobiologi Terkait	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Antibiotika	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Antidiabetik	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Obat Lain
	Alergi : tidak ada Lama MRS : 15 hari Kondisi KRS : dipulangkan							Ranitidin 3 x 50 mg (iv) Forkinase 1 x 1 (po)
			19/07/13	TD = 110/70 N = 94 RR = 20 T = 35,9	GDA = 290 Hb = 11,6 Leu = 13,8 Eri = 4,61 Hct = 33,7	Tetap	Tetap	Infus Asering 500 cc/ hari Antrain 3 x 1 (iv) Tramadol 3 x 100 mg (iv) Ondansentron 2 x 4 mg (iv) Omeprazol 1 x 40 mg (iv) Forkinase 1 x 1 (po) Ranitidin 2 x 50 mg (iv) Novalgine 3 x 1 (iv) Cernevit 1 x 1 (iv)
			20/07/13	TD = 120/80 N = 68 RR = 18 T = 35,5	GDA = 128 I : - S : Ampisilin-sulbaktam, Oksasilin, gentamisin, Kotrimoksazol, Eritromisin, Klindamisin, Daptomisin, Quinopristin-Dalforistin, levo floksasin, moksifloksasin.	Ampisilin-sulbaktam 3 x 1 g (iv) Metronidazol 3 x 500 mg (iv)	Tetap	Infus PZ 500 cc/ hari Antrain 3 x 1 (iv) Tramadol 3 x 100 mg (iv) Ondansentron 2 x 4 mg (iv) Omeprazol 1 x 40 mg (iv) Forkinase 1 x 1 (po) Ranitidin 2 x 50 mg (iv) Novalgine 3 x 1 (iv)
			21/07/13	TD = 100/70 N = 88	GDA = 122	Tetap	Novorapid 3 x 4 ui (sc)	Infus PZ 500 cc/ hari Antrain 3 x 1 (iv)

No	Inisial Penderita	Diagnosa Akhir	Tanggal	Data Klinik Terkait	Data Laboratorium/ Mikrobiologi Terkait	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Antibiotika	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Antidiabetik	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Obat Lain	
				RR = 18 T = 36,3				Tramadol 3 x 100 mg (iv) Ondansentron 2 x 4 mg (iv) Omeprazol 1 x 40 mg (iv) Forkinase 1 x 1 (po) Ranitidin 2 x 50 mg (iv) Neurosanbe 1 x 1 (iv)	
			22/07/13	TD = 130/80 N = 66 RR = 18 T = 36,6	GDA = 179	Tetap	Tetap	Tetap	
			23/07/13	TD = 150/80 N = 65 RR = 18 T = 36,6	GDA = 213	Tetap	Tetap	Antrain stop Terapi lain tetap	
			24/07/13	TD=140/100 N = 80 RR = 18 T = 36	GDA = 230	Tetap	Tetap	Infus PZ 500 cc/ hari Tramadol 3 x 100 mg (iv) Omeprazol 1 x 40 mg (iv) Forkinase 1 x 1 (po) Neurosanbe 1 x 1 (iv) drip Ondansentron 1 x 4 mg (iv) Cernevit 1 x 1 (iv)	
			25/07/13	TD=140/100 N = 72 RR = 20 T = 36,3	GDA = 162 Hb = 11,3	Leu = 34,1 Eri = 4,52 Hct = 34,1	Tetap	Tetap	Tetap
			26/07/13	TD = 140/80 N = 78 RR = 18	GDA = 289		Novorapid 3 x 6 ui (sc)	Infus PZ 500 cc/ hari Tramadol 3 x 100 mg (iv) Omeprazol 1 x 40 mg (iv)	

No	Inisial Penderita	Diagnosa Akhir	Tanggal	Data Klinik Terkait	Data Laboratorium/ Mikrobiologi Terkait	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Antibiotika	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Antidiabetik	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Obat Lain
				T = 36,6				Forkinase 1 x 1 (po) Neurosanbe 1 x 1 (iv)
			27/07/13	TD = 140/70 N = 72 RR = 24 T = 35,5	GDA = 260	Tetap	Tetap	Tetap
			28/07/13	TD = 140/80 N = 65 RR = 20 T = 36,1	GDA = 107 GD2pp = 101	Tetap	Lantus 14-0-0 ui	Infus PZ 500 cc/ hari Tramadol 3 x 100 mg (iv) Forkinase 1 x 1 (po) Ranitidin 3 x 50 mg (iv) Novalgin 3 x 1 (iv) Parasetamol 3 x 500 mg (po)
			29/07/13	TD = 120/90 N = 79 RR = 18 T = 36	GDA = 143	Tetap	Tetap	Infus PZ 500 cc/ hari Tramadol 3 x 100 mg (iv) Forkinase 1 x 1 (po) Ranitidin 3 x 50 mg (iv) Novalgin 3 x 1 (iv) Parasetamol 3 x 500 mg (po) Ondansentron 3 x 8 mg (iv)
			30/07/13	TD = 140/90 N = 80 RR = 16 T = 36,5	GDA = 107	Tetap	Tetap	Ranitidin stop Parasetamol stop Terapi lain tetap
3	Tn. Mdj Umur : 53 tahun	DMND + ulkus pedis (d)	10/08/13	TD = 110/70 N = 112 RR = 22 T = 37,9	GDA = 498 GDA post koreksi = 327 Hb = 8,2	BUN = 38,8 SK = 1,7 SGOT = 31,5 SGPT = 11,2	Seftazidim 3 x 1 g (iv)	RCI 3 x 4 ui Novopump 3,5 ui/ jam Infus PZ 1000 cc/ hari Novalgin 3 x 1 (iv) Vascon 1 x 100 µg (iv) Dipiridamol 3 x 100 mg (po)

No	Inisial Penderita	Diagnosa Akhir	Tanggal	Data Klinik Terkait	Data Laboratorium/ Mikrobiologi Terkait	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Antibiotika	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Antidiabetik	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Obat Lain
	Keluhan utama : luka di kaki kanan, badan lemas, keringat dingin, mual dan demam Riwayat penyakit : DM Riwayat pengobatan : insulin Alergi : tidak ada Lama MRS : 10 hari Kondisi KRS : dipulangkan				Leu = 14,53 Na = 122 Eri = 3,15 K = 5,8 Hct = 25,3 Albumin = 2,6		Novorapid 3 x 6 ui	
		11/08/13	TD = 110/70 N = 82 RR = 18 T = 35,4	GDA = 326 GDA post koreksi = 271 GD2pp = 417	Tetap	RCI 2 x 8 ui Novopump 2 ui/jam Novorapid 3 x 6 ui	Infus PZ 1000 cc/ hari Novalgin 3 x 1 (iv) Vascon 1 x 50 µg (iv) Dipiridamol 3 x 100 mg (po)	
		12/08/13	TD = 120/80 N = 88 RR = 20 T = 35,8	GDA = 272 Leu = 15,31 Hb = 8,7 Eri = 3,36 Hct = 26,9	Tetap	Novopump 0,8 ui/ jam Novorapid 3 x 12 ui	Tetap	
		13/08/13	TD = 110/80 N = 92 RR = 20 T = 35,2		Seftazidim 3 x 1 g (iv) Metronidazol 3 x 500 mg (iv)	Novorapid 3 x 12 ui Levemir 0-0-16 ui	Infus PZ 1000 cc/ hari Novalgin 3 x 1 (iv) Vascon 1 x 25 µg (iv) Dipiridamol 3 x 100 mg (po) Infus D40 2 flash	
		14/08/13	TD = 110/70 N = 88 RR = 20 T = 35,8	GDA = 252 GD2pp = 87	Tetap	Tetap	Infus PZ 1000 cc/ hari Novalgin 3 x 1 (iv) Vascon 1 x 25 µg (iv) Dipiridamol 3 x 100 mg (po)	
		15/08/13	TD = 110/70 N = 84 RR = 20 T = 6,2	GDA = 77	Tetap	Novorapid 3 x 8 ui Levemir 0-0-8 ui	Infus PZ 1000 cc/ hari Novalgin 3 x 1 (iv) Dipiridamol 3 x 100 mg (po)	
		16/08/13	TD = 120/70 N = 86 RR = 20	GDA = 114	Tetap	Tetap	Infus PZ 1500 cc/ hari Novalgin 3 x 1 (iv) Dipiridamol 3 x 100 mg (po)	

No	Inisial Penderita	Diagnosa Akhir	Tanggal	Data Klinik Terkait	Data Laboratorium/ Mikrobiologi Terkait	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Antibiotika	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Antidiabetik	Jenis, Frekuensi, Dosis, dan Rute Obat Lain	
				T = 36,6					
			17/08/13	TD = 110/70 N = 92 RR = 22 T = 36,3	GDA = 113	Tetap	Levemir 0-0-8 ui	Tetap	
			18/08/13	TD = 120/80 N = 90 RR = 20 T = 36,4	GDA = 155	Tetap	Levemir 0-0-8 ui Novorapid 3 x 6 ui	Infus PZ 500 cc/ hari Novalgin 3 x 1 (iv) Dipiridamol 3 x 100 mg (po)	
			19/08/13	TD = 110/60 N = 80 RR = 20 T = 36,1	GDA = 120	Tetap	Tetap	Infus PZ 500 cc/ hari Novalgin 3 x 1 (iv) Dipiridamol 3 x 100 mg (po) Perimperan 3 x 1 (iv)	
			01/10/13	TD = 130/80 N = 80 RR = 20 T = 35,4	GDA = 533 GDA post koreksi = 160 BUN = 26,2	SK = 1,1 Na = 129,9 K = 4,68 Albumin = 3,1	Tetap	Ekstra novorapid 6 ui (iv) Novopump 3 ui/ jam Novorapid 3 x 10 ui (sc)	Infus Asering 1000 cc/ hari Antrain 3 x 1 (iv) Ranitidin 2 x 1 (iv) Persantin 3 x 100 mg (po) KSR 1 x 1 (po)

Lampiran 2

Lembar Pengumpul Data Pasien Diabetes Melitus dengan Ulkus dan Gangren di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya

Nomor RM	:	Riwayat pengobatan	:
Inisial nama	:		
Umur	:	Lama diabetes	:
Alamat	:	Diagnosis utama	:
Jenis kelamin	:		
Status pembiayaan	:		
Keluhan utama	:	Status lokalis	:
		Alergi	:
		Tanggal MRS	:
Riwayat penyakit	:	Tanggal KRS	:
		Debridement	:
		Dokter yang merawat	:

DATA KLINIK

Parameter	Nilai Normal	Satuan	Tanggal					
TD	90/60 -120/80	mmHg						
Nadi	60-100	bpm						
Suhu	36,6-37,3	°C						
RR	16-20	bpm						

DATA LABORATORIUM

Parameter	Nilai Normal	Satuan	Tanggal					
GDA	≥ 200	mg/dl						
GDP	≥ 126	mg/dl						
GD2pp	≥ 200	mg/dl						
Hb	13,2-17,3	g/dl						
Leukosit	6,0 -12,0	/μl						
Eritrosit	4,4 - 5,9	/μl						
Hematokrit	40 - 52	%						
BUN	8 - 18	mg/dl						
Kreatinin	0,60-1,10	mg/dl						
Na ⁺	135-147	mmol/L						
K ⁺	3,5 - 5	mmol/L						
Albumin	3,4 - 4,8	g/dL						

PROFIL PENGOBATAN SAAT RAWAT INAP

Nama Obat	Rute	Dosis & Frekuensi	Tanggal					