

**HUBUNGAN ANTARA POLA BAKTERI DENGAN SENSITIVITAS
ANTIBIOTIK PADA INFEKSI KAKI DIABETIK DI RSUD
ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNGTAHUN
2020 - 2021**

(Skripsi)

Oleh:

Alma Abigail Pamarta

1918011004



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

**HUBUNGAN ANTARA POLA BAKTERI DENGAN SENSITIVITAS
ANTIBIOTIK PADA INFEKSI KAKI DIABETIK DI RSUD
ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNGTAHUN
2020 - 2021**

Oleh

Alma Abigail Pamarta

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
LAMPUNG**

**BANDAR LAMPUNG
2023**

Judul Skripsi

**HUBUNGAN ANTARA POLA
BAKTERI DENGAN SENSITIVITAS
ANTIBIOTIK PADA INFEKSI KAKI
DIABETIK DI RSUD ABDUL
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG
TAHUN 2020 – 2021**

Nama Mahasiswa

: Alma Abigail Pamarta

No. Pokok Mahasiswa

: 1918011004

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Fakultas Kedokteran

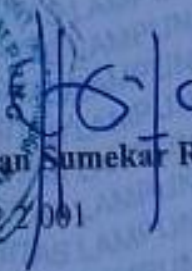


1. Komisi Pembimbing

 **Dr. dr. Ety Apriliana, S.Ked., M.Biomed.**  **Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA**
NIP 197804292002122002 NIP 197901282006042001

MENGETAHUI

2. Dekan Fakultas Kedokteran

 **Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM., M.Kes.**
NIP 19720681997022001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: Dr. dr. Ety Apriliana, S.Ked., M.Biomed.

Sekretaris

: Dr. dr. Indri Wiodarti, S.Ked., Sp.PA.

Penguji

Bukan Pembimbing : dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes.

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM., M. Kes.

NIP. 197206281997022001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 2 Februari 2023

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“HUBUNGAN ANTARA POLA BAKTERI DENGAN SENSITIVITAS ANTIBIOTIK PADA INFEKSI KAKI DIABETIK DI RSUD ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2020 – 2021”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 2 Februari 2023

Pembuat pernyataan,



Alma Abigail Pamarta

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Metro, 17 Oktober 2000 sebagai anak pertama dari tiga bersaudara, yaitu dari Bapak Pamarto, S.E., M.H., dan Ibu dr.Yuliana Indiani, M.M., M.Kes.

Penulis menyelesaikan pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) di TK Darmawanita Medasari pada 2007, pendidikan Sekolah Dasar (SD) di SD Fransiskus Tanjung Karang tahun 2014, pendidikan Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 2 Bandar Lampung tahun 2017, dan pendidikan Sekolah Mengengah Atas (SMA) di SMAN 2 Bandar Lampung tahun 2019. Penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2019.

Penulis aktif pada organisasi Lampung *University Medical Research* (LUNAR) sebagai anggota 2020/2021

"Segala perkara dapat kutanggung
di dalam Dia
yang memberi kekuatan kepadaku"

Filipi 4:13

SANWACANA

Segala puji dan syukur penulis ucapkan atas rahmat Tuhan yang Maha Esa, yang telah melimpahkan berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi dengan judul “Hubungan Antara Pola Bakteri Dengan Sensitivitas Antibiotik pada Infeksi Kaki Diabetik di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2020-2021” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Selama proses penulisan skripsi ini, penulis mendapatkan banyak bantuan, saran, bimbingan, dan kritik dari berbagai pihak. Maka dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih yang mendalam kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar Rengganis Wardani, S.K.M., M. Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Ety Apriliana, S.Ked., M.Biomed, selaku pembimbing I atas kesediaannya meluangkan waktu, membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, nasihat, kritik, dan saran yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.
4. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku pembimbing II atas kesediaannya meluangkan waktu, membimbing dengan penuh kesabaran,

memberikan ilmu, nasihat, kritik, dan saran yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.

5. dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes., selaku Pembimbing Akademik sekaligus sebagai pembahas atas kesediaannya meluangkan waktu, memberikan ilmu, pikiran, tenaga, memberikan masukan, kritik, saran, dan nasihat yang sangat bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini.
6. Dr. Suharmanto, S.Kep., M.K.M selaku dosen konsulen statistika atas kesediannya membimbing dalam mengolah data.
7. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan yang menjadi landasan bagi masa depan dan cita-cita.
8. Seluruh staf Tata Usaha, akademik, dan administrasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang turut membantu dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.
9. Kedua orangtua yang luar biasa, yang terkasih dan tersayang, Mami dan Papi terimakasih atas doa, cinta, kasih sayang, serta dukungan dan kepercayaan selama ini. Terimakasih telah memberi contoh dan motivasi untuk selalu berusaha menjadi yang terbaik serta selalu menyemangati, membimbing, menemani, dan mendoakan setiap langkah penulis.
10. Yang terkasih adik Ael dan Nael yang luar biasa, selalu ada buat penulis dalam keadaan apapun, selalu mendukung dan memberi semangat.
11. Sahabat terbaik, yang selalu ada untuk memberikan semangat dan dukungan, yang tidak kenal lelah mendampingi penulis, terimakasih Astri atas segalanya.
12. Sahabat tercinta dan terkasih, Alberto dan Dian terimakasih banyak atas kebersamaan, bantuan, dukungan, saran, masukan, dan selalu ada untuk penulis dikala sedih maupun bahagia serta tak lelah meyakinkan penulis bahwa mampu menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
13. DPA 2 terimakasih sudah menjadi keluarga pertama saat penulis memasuki gerbang Fakultas Kedokteran Unila.
14. Teman-teman angkatan 2019 (Ligamentum dan Ligan), terimakasih untuk keceriaan, memori indah, pengalaman, ruang untuk berkembang, dan suasana

saling mendukung. Semoga kita semua kelak dapat menjadi rekan sejawat yang berkompeten dan bermanfaat.

Akhir kata penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Semoga Tuhan yang Maha Esa senantiasa memberikan rahmat dan balasan yang berlipat atas segala bantuan dan kebaikan yang telah diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Amin.

Bandar Lampung, 2 Februari 2023

Penulis

Alma Abigail Pamarta

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN BACTERIAL PATTERNS AND ANTIBIOTICS SENSITIVITY OF DIABETIC FOOT INFECTIONS AT ABDUL MOELOEK LAMPUNG PROVINCE REGIONAL GENERAL HOSPITAL IN 2020-2021

By

Alma Abigail Pamarta

Background: Diabetic foot infection is one of the complications of diabetes mellitus which is commonly caused by bacteria. The irrational administration of antibiotics in diabetic foot infection patients can develop antibiotic resistance. Therefore, the pattern of bacteria and their resistance to antibiotics in diabetic foot infection needs to be known. This study aims to determine and find the relationship between the bacterial patterns and antibiotics sensitivity in diabetic foot infection patient.

Methods: This study is an observational analytic study with a cross sectional approach. The study population was all patients with diabetic foot infection at the Abdul Moeloek Lampung Province Regional General Hospital in the period 2020 - 2021 with a total sample size of 95. The sampling technique in this study was total sampling.

Results: There was association between bacterial pattern with antibiotics sensitivity of azteronam, sulfametotaxol, sulbaktam, tazobaktam, sefazolin, ertapenem, siprofloxacine, tigeciklin, and nitrofurantion. *Enterobacter* was being the most prevalent were identified. Amikacin had a high susceptibility and the lowest susceptibility was obtained by ampicillin.

Conclusion: There was association between bacterial pattern with antibiotics sensitivity of azteronam, sulfametotaxol, sulbaktam, tazobaktam, sefazolin, ertapenem, siprofloxacine, tigeciklin, and nitrofurantion.

Keywords: Bacterial pattern, diabetic foot infection, antibiotic sensitivity.

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA POLA BAKTERI DENGAN SENSITIVITAS ANTIBIOTIK PADA INFEKSI KAKI DIABETIK DI RSUD ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2020 - 2021

Oleh

Alma Abigail Pamarta

Latar Belakang: Infeksi kaki diabetik merupakan salah satu komplikasi penyakit diabetes melitus yang pada umumnya disebabkan oleh bakteri. Pemberian antibiotik yang tidak rasional pada pasien infeksi kaki diabetik dapat menyebabkan terjadinya resistensi antibiotik. Oleh karena itu pola bakteri dan resistensinya terhadap antibiotik pada pasien infeksi kaki diabetik perlu diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui serta mencari hubungan antara pola bakteri dengan sensitivitasnya terhadap antibiotik pada pasien infeksi kaki diabetik.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasi dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi penelitian adalah seluruh penderita infeksi kaki diabetik di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung dalam kurun waktu Tahun 2020 - 2021 dengan jumlah sampel total adalah 95. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *total sampling*.

Hasil: Terdapat hubungan antara pola bakteri dengan sensitivitas antibiotik azteronam, sulfametotaxol, sulbaktam, tazobaktam, sefazolin, ertapenem, siprofloxacin, tigesiklin, dan nitrofurantion. Bakteri terbanyak yang teridentifikasi adalah *Enterobacter*. Amikasin memiliki sensitivitas yang tinggi dan sensitivitas terendah didapatkan oleh ampisilin.

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara pola bakteri dengan sensitivitas antibiotik azteronam, sulfametotaxol, sulbaktam, tazobaktam, sefazolin, ertapenem, siprofloxacin, tigesiklin, dan, nitrofurantion.

Kata Kunci: Infeksi kaki diabetik, pola bakteri, sensitivitas antibiotik.

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
 BAB 1 PENDAHULUAN.....	 1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Diabetes Melitus	6
2.1.1. Definisi Diabetes Melitus	6
2.1.2. Epidemiologi Diabetes Melitus	6
2.1.3. Etiologi Diabetes Melitus	7
2.1.4. Diagnosis Diabetes Melitus	7
2.1.5. Komplikasi Diabetes Melitus	8
2.2. Infeksi Kaki Diabetik.....	9
2.2.1. Definisi Infeksi Kaki Diabetik.....	9
2.2.2. Patofisiologi Infeksi Kaki Diabetik	9
2.3. Pola Bakteri pada Infeksi Kaki Diabetik	12
2.3.1. Pola Bakteri pada Infeksi Kaki Diabetik	12
2.4. Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik.....	15
2.5. Kerangka Penelitian.....	20
2.5.1. Kerangka Teori	20
2.5.2. Kerangka Konsep.....	21
2.5.3. Hipotesa	21
BAB 3 METODE PENELITIAN	22
3.1. Jenis Penelitian	22
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	22
3.3. Populasi dan Sampel	22

3.3.1. Populasi.....	22
3.3.2. Sampel	22
3.3.3. Teknik Pengambilan Sampel	23
3.4. Kriteria Penelitian.....	24
3.4.1. Kriteria Inklusi.....	24
3.4.2. Kriteria Eksklusi	24
3.5. Identifikasi Variabel	24
3.6. Instrumen Penelitian.....	26
3.7. Prosedur dan Alur Penelitian	26
3.7.1. Prosedur Penelitian	26
3.7.2. Alur Penelitian.....	27
3.8. Rencana Pengolahan dan Analisis Data.....	27
3.9. Etika Penelitian	28
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	29
4.1. Hasil Penelitian.....	29
4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian	30
4.1.2. Distribusi Frekuensi Pola Bakteri.....	30
4.1.3. Distribusi Frekuensi Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik	31
4.1.4. Distribusi Sensitivitas Antibiotik Berdasarkan Jenis Bakteri.....	31
4.1.5. Hubungan Pola Bakteri dengan Sensitivitas Antibiotik	33
4.2. Pembahasan	37
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	45
5.1. Kesimpulan	45
5.2. Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA.....	47
LAMPIRAN.....	54

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Tahap Infeksi Kaki Diabetik Menurut University of Texas.....	10
Tabel 2.2. Kriteria Tipe Infeksi Kaki Diabetik Berdasarkan IDSA.....	11
Tabel 3.1. Definisi Operasional	25
Tabel 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian di RSUD Abdul Moeloek tahun 2020 – 2021	30
Tabel 4.2. Distribusi Frekuensi Pola Bakteri pada infeksi kaki diabetik di RSUD Abdul Moeloek tahun 2020 – 2021	30
Tabel 4.3. Distribusi Frekuensi Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik di RSUD Abdul Moeloek tahun 2020 – 2021	31
Tabel 4.4. Distribusi Sensitivitas Bakteri Terhadap Antibiotik	32
Tabel 4.5. Hubungan pola bakteri dengan sensitivitas antibiotik pada infeksi kaki diabetik di RSUD Abdul Moeloek tahun 2020 – 2021	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori.....	20
Gambar 2. Kerangka Konsep.....	21
Gambar 3. Alur Penelitian	27

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme kronis dengan ditandai dengan tingginya kadar gula darah akibat insufisiensi fungsi insulin yang mengakibatkan adanya gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein. Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel beta pada pulau langerhans di kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel tubuh terhadap insulin (Yosmar et al., 2018).

Terdapat beberapa tipe dari diabetes melitus. Diabetes melitus tipe 1 ditandai dengan adanya penghancuran sel beta di pankreas, akibatnya produksi insulin tidak ada atau sangat rendah. Diabetes melitus tipe 2 merupakan tipe yang lebih berbahaya, dimana terdapat ketidakseimbangan antara kadar insulin dan sensitivitas insulin yang mengakibatkan penggunaan insulin yang tidak efisien. Resistensi insulin adalah multifaktorial tetapi umumnya condong ke arah genetika dan gaya hidup. Mayoritas pasien dengan penyakit ini memiliki setidaknya satu orang tua dengan diabetes melitus tipe 2 (Sapra dan Bhandari, 2021).

Gejala klasik diabetes meliputi poliuria, polidipsia dan polifagia umumnya terjadi pada diabetes melitus. Penurunan berat badan yang signifikan biasanya hanya terjadi pada diabetes melitus tipe 1 atau apabila terjadi pada diabetes

melitus tipe 2, merupakan manifestasi dari diabetes yang tidak terdeteksi (Ramachandran, 2014).

Atlas Diabetes International Diabetes Federation edisi 10 menegaskan bahwa diabetes adalah salah satu kedaruratan kesehatan global dengan pertumbuhan tercepat abad ke-21. Diabetes adalah masalah kesehatan utama yang telah menjadi perhatian global. Diperkirakan 537 juta orang dewasa berusia 20-79 tahun saat ini hidup dengan diabetes. Ini mewakili 10,5% dari populasi dunia dalam kelompok usia ini. Jumlah totalnya diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta (11,3%) pada tahun 2030 dan ke 783 juta (12,2%) pada tahun 2045. Indonesia berada pada urutan ke-5 dari 10 negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi tahun 2021, yakni berjumlah 19.5 juta jiwa. Di bawah Amerika Serikat yang berjumlah 32.2 juta jiwa. Jika tidak mendapatkan intervensi dengan baik, diperkirakan akan terjadi peningkatan drastis dari angka kejadian diabetes di Indonesia menjadi 28.6 juta jiwa pada 2045 (IDF, 2021).

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 melaporkan bahwa prevalensi diabetes melitus di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada umur lebih dari 15 tahun sebesar 2%. Prevalensi diabetes melitus menurut hasil pemeriksaan gula darah 8.5% tahun 2018 yang sebelumnya 6.9% pada tahun 2013 (Riskesdas, 2018). Angka kejadian diabetes melitus di Provinsi Lampung sebanyak 22.345 kasus. Prevalensi diabetes melitus pada penduduk semua umur di Provinsi Lampung, tertinggi di Kota Metro dan diikuti oleh Kota Bandar Lampung (Kemenkes RI, 2018).

Penyakit diabetes melitus yang tidak mendapatkan perawatan yang baik akan menimbulkan komplikasi. Komplikasi makrovaskular seperti aterosklerosis, infark miokard, PAD (*Peripheral Artery Disease*) dan stroke, serta komplikasi mikrovaskular seperti nefropati, retinopati, dan neuropati merupakan penyebab

utama peningkatan morbiditas dan mortalitas pada diabetes tipe 1 dan tipe 2. Komplikasi-komplikasi baik makrovaskular, mikrovaskular, maupun keduanya dapat terjadi bersamaan. (Tanwar et al., 2021).

Salah satu komplikasi kronik dari diabetes melitus yang sering ditemui adalah infeksi kaki diabetik. Infeksi kaki diabetik merupakan penyakit pada kaki penderita diabetes melitus dengan manifestasi berupa adanya neuropati sensorik, motorik, otonom dan atau gangguan pembuluh darah tungkai. Komplikasi ini menjadi salah satu penyebab perlunya perawatan di rumah sakit. Infeksi, gangren, amputasi, dan kematian merupakan komplikasi yang serius serta memerlukan biaya yang tidak sedikit dan perawatan dengan durasi yang panjang (Decroli, 2019).

Etiologi infeksi kaki diabetik umumnya disebabkan oleh infeksi bakteri. Pemberian antibiotik yang tidak rasional dapat menyebabkan terjadinya resistensi antibiotik pada beberapa bakteri. Oleh karena itu pola bakteri dan resistensinya terhadap antibiotik pada pasien kaki diabetik penting untuk diketahui (Salim et al., 2020).

Penelitian tentang pola bakteri yang ditemukan pada pasien kaki diabetik telah dilakukan oleh Citron di *University of California*, pada tahun 2007. Pada 433 pasien infeksi kaki diabetik, ditemukan 427 kultur positif. Dari 427 kultur positif tersebut, 83,8% adalah polimikroba, 48% hanya tumbuh aerob, 1,3% hanya tumbuh anaerob dan 43,7% memiliki aerob dan anaerob. Bakteri aerob yang dominan adalah *Staphylococcus aureus* yang peka terhadap oksasilin (14,3%), *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap oksasilin (4,4%), *Staphylococcus koagulase-negatif* (15,3%), *Streptococcus sp* (15,5%), *Enterococcus sp* (13,5%), *Corynebacterium sp* (10,1%), *Enterobacteriaceae* (12,8%), dan *Pseudomonas aeruginosa* (3,5%). Bakteri anaerob yang dominan adalah bakteri kokus gram positif (45,2%), *Prevotella sp* (13,6%),

Porphyromonas sp (11,3%), dan *Bacteroides fragilis* (10,2%) (Citron *et al.*, 2007).

Studi mengenai kultur bakteri pada pasien kaki diabetik di RSUP Sanglah pada periode 1 Januari 2017 - 28 Februari 2018 melaporkan terdapat 118 data, dimana didapatkan 21 bakteri gram positif dan 63 bakteri gram negatif. Bakteri gram positif terbanyak yaitu *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus agalactiae*. Tiga bakteri gram negatif terbanyak yaitu *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*. Sebagian besar bakteri gram negatif yang ditemukan sensitif terhadap ertapenem, meropenem, dan amikacin. Sebagian besar bakteri gram positif sensitif terhadap, vancomycin, clindamycin, linezolid, dan quinupritin (Salim *et al.*, 2020).

Pasien infeksi kaki diabetik yang teridentifikasi dari rekam medis pasien infeksi kaki diabetik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2017–2020 berjumlah 131 orang. Median usia subjek adalah 53 tahun, dengan 43,5% subjek laki-laki dan 56,5% perempuan. Rata-rata hemoglobin yang didapat adalah 9,3 g/dl sementara leukosit $19,0 \times 10^3/\text{ml}$, dan trombosit adalah $422,1 \times 10^3/\text{ml}$. Rata-rata lama rawat inap di rumah sakit adalah 10,7 hari. Delapan belas subjek meninggal selama dirawat di rumah sakit, dengan 15 di antaranya terinfeksi bakteri yang berasal dari kelompok gram negatif. Hasil uji Fisher's Exact terhadap mortalitas dan karakteristik bakteri pada infeksi monomikroba ($p=0,688$) menunjukkan tidak ada hubungan antara karakteristik patogen infeksius dengan mortalitas ulkus kaki diabetik (Darwis *et al.*, 2022).

Pengobatan berdasarkan identifikasi kultur yang disertai uji sensitivitas terhadap antibiotik bermanfaat dalam memberikan informasi terkait resistensi terhadap antibiotik, sehingga secara klinis dapat dijadikan landasan dalam pemilihan antibiotik. Tatalaksana yang tepat pada infeksi kaki diabetik dapat dicapai dengan mengetahui perbedaan pola bakteri dan sensitivitas terhadap antibiotik pada infeksi kaki diabetik yang berkesinambungan karena berdampak pada pengurangan biaya dan memperpanjang usia harapan hidup.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana hubungan antara pola bakteri dengan sensitivitas antibiotik pada infeksi kaki diabetik di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2020-2021.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah:

Mengetahui hubungan antara pola bakteri dengan sensitivitas antibiotik pada infeksi kaki diabetik di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2020-2021.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Mengetahui gambaran pola bakteri pada infeksi kaki diabetik.
2. Mengetahui gambaran sensitivitas antibiotik pada infeksi kaki diabetik.

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi :

1. Bagi peneliti, dapat mengaplikasikan pengetahuan yang diperoleh guna mengembangkan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang Mikrobiologi dan Ilmu Penyakit Dalam.
2. Bagi tenaga kesehatan, dapat sebagai acuan untuk pemilihan pemberian antibiotika pada penderita pasien infeksi kaki diabetik dengan efektif
3. Bagi Institusi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, diharapkan dapat menambah bahan kepustakaan
4. Bagi peneliti selanjutnya, diharapkan dapat menjadi referensi untuk melakukan penelitian lebih lanjut.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus

2.1.1. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus diambil dari kata Yunani diabetes, yang berarti melewati dan kata Latin mellitus yang berarti manis (Sapra dan Bhandari, 2021). Menurut WHO diabetes melitus adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah dari waktu ke waktu. Diabetes melitus ditandai dengan hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes dapat berdampak pada kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan berbagai organ, diantaranya adalah mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Gejala hiperglikemia yang muncul meliputi poliuria, polidipsia, dan polifagia (ADA, 2021).

2.1.2. Epidemiologi Diabetes Melitus

Terdapat 537 juta orang dewasa (20-79 tahun) hidup dengan diabetes (1 dari 10). Jumlah ini diprediksi akan terus meningkat hingga 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045. Tiga dari empat orang dewasa dengan diabetes tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah (ADA, 2021) .

2.1.3. Etiologi Diabetes Melitus

Diabetes melitus dapat disebabkan oleh kurangnya produksi dan atau ketidaktersediaan insulin dalam tubuh sehingga sistem metabolisme tidak dapat bekerja secara normal. Insulin berperan dalam mengatur kadar glukosa dalam darah, dalam rentang 60-120 mg/dl waktu puasa dan dibawah 140 mg/dl dalam waktu dua jam sesudah makan (ADA, 2021).

Tipe diabetes dibagi berdasarkan etiologinya. Pada diabetes melitus tipe 1 kerusakan terjadi akibat destruksi sel beta di pankreas yang mengakibatkan kurangnya produksi insulin. Pada diabetes melitus tipe 2, ada peningkatan resistensi yang abnormal terhadap kerja insulin dan tubuh tidak dapat memproduksi insulin yang cukup. Perbandingan kasus diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2 adalah sekitar 1:9 (Deshpande et al., 2008).

2.1.4. Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan untuk diagnosis adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan berupa plasma darah vena. Glukosuria tidak dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien diabetes melitus. Diabetes melitus dapat dicurigai bila ditemukan keluhan seperti poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Keluhan lain yang dapat ditemukan meliputi lemas, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita. Kriteria diagnosis diabetes melitus mengacu pada pedoman American Diabetes Association (ADA) 2011 dan konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) 2011 meliputi:

1. Glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl dengan gejala klasik penyerta;
2. Glukosa 2 jam pasca pembebanan ≥ 200 mg/dl;

3. Glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl bila disertai dengan gejala klasik diabetes melitus (3P) yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya (Infodatin, 2018).

Kriteria diagnosis diabetes melitus (konsensus PERKENI 2021)

1. Pemeriksaan gula darah puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa merupakan kondisi dimana tidak ada asupan kalori selama minimal 8 jam, atau
2. Pemeriksaan gula darah ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan konsumsi glukosa sebesar 75 gram, atau
3. Pemeriksaan gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl yang disertai dengan gejala klasik atau krisis hiperglikemia. atau
4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standarization Program* (NGSP) (PERKENI, 2021).

2.1.5. Komplikasi Diabetes Melitus

Kerusakan arteri meningkatkan komplikasi makrovaskular termasuk CVD (*Cardio vascular diseases*) seperti aterosklerosis, infark miokard, hipertensi, PAD (*peripheral artery disease*) dan stroke, sedangkan kerusakan pembuluh darah kecil menyebabkan komplikasi mikrovaskular seperti nefropati, neuropati, dan retinopati. Komplikasi ini menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas secara signifikan. Mekanisme yang menyebabkan kerusakan pembuluh darah, komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular sering terjadi bersamaan, dengan nefropati diabetik menjadi faktor risiko utama untuk CVD (Forbes & Cooper, 2013).

2.2. Infeksi Kaki Diabetik

2.2.1. Definisi Infeksi Kaki Diabetik

Infeksi kaki diabetik merupakan salah satu komplikasi diabetes melitus. Infeksi kaki diabetik dapat didefinisikan sebagai kaki terinfeksi, mengalami ulserasi, dan atau destruksi jaringan ikat dalam yang berhubungan dengan neuropati dan/atau penyakit arteri perifer pada ekstremitas bawah. Luka yang didapat meliputi dari luka superficial, nekrosis kulit, hingga luka dalam dengan ketebalan penuh (*full thickness*), yang dapat meluas ke jaringan lain (tendon, tulang dan persendian). Apabila dibiarkan tanpa penatalaksanaan yang optimal dapat mengakibatkan infeksi hingga gangren (Alexiadou & Doupis, 2012).

2.2.2. Patofisiologi Infeksi Kaki Diabetik

Perjalanan penyakit infeksi kaki diabetik melalui 3 tahapan. Tahap awal adalah perkembangan kalus yang dihasilkan dari neuropati. Neuropati motorik bermanifestasi berupa deformitas fisik kaki, dan neuropati sensorik menyebabkan hilangnya fungsi sensorik yang dapat menyebabkan trauma berkelanjutan. Trauma kalus dapat sering menyebabkan perdarahan subkutan yang akhirnya terkikis dan menjadi ulkus. Pada penderita diabetes mellitus juga mengalami aterosklerosis pada pembuluh darah perifer di tungkai dan kaki, dimana menyebabkan gangguan vascular, merupakan penyebab lain infeksi kaki diabetik. Terjadinya gangguan vaskularisasi pada luka inilah yang mengakibatkan penyembuhan tertunda, akhirnya menyebabkan nekrosis dan gangren (Tönnies et al., 2021; Oliver & Mutluoglu, 2021).

Klasifikasi yang umum digunakan adalah menurut Wagner. Berdasarkan pengelompokan ini, tipe infeksi kaki diabetik diklasifikasikan menjadi 6 kelas (PERKENI, 2021)

0. Tanpa luka
1. Luka superfisial.
2. Luka dalam yang melibatkan tulang tendon atau sendi.
3. Luka dalam dengan abses atau osteomielitis.
4. Gangren yang melibatkan kaki depan.
5. Gangren yang melibatkan seluruh kaki.

Klasifikasi ini menilai kedalaman ulserasi dan tidak memasukkan faktor-faktor lain yang mempengaruhinya, namun demikian klasifikasi ini masih sering digunakan untuk menentukan tindakan selanjutnya. Lalu munculah pengklasifikasian baru, yakni menurut *The University of Texas Classification*, yang tidak hanya mencakup penilaian kedalaman, tetapi juga jenis infeksi, dan iskemia berdasarkan hasil akhir dari luka. Klasifikasi ini dapat dilihat pada tabel berikut ini (Oliver & Mutluoglu, 2021).

Tabel 2.1. Tahap Infeksi Kaki Diabetik Menurut University of Texas

Tahap	Tingkat 0	Tingkat I	Tingkat II	Tingkat III
A	Lesi pra atau pasca ulseratif sepenuhnya mengalami epitelisasi	Luka superfisial, tidak melibatkan kapsul tendon atau tulang	Luka menembus tendon atau kapsul	Luka menembus ke tulang atau sendi
B	Infeksi	Infeksi	Infeksi	Infeksi
C	Iskemia	Iskemia	Iskemia	Iskemia
D	Infeksi & Iskemia	Infeksi & Iskemia	Infeksi & Iskemia	Infeksi & Iskemia

Sumber: (Oliver dan Mutluoglu , 2021)

Intervensi dilakukan sesuai tahapan infeksi kaki diabetik. Edukasi, penilaian oleh dokter spesialis setiap satu hingga dua bulan (yang terdiri dari pemeriksaan status neurovaskular, pemeriksaan kaki dan pencitraan digital

untuk menentukan osteomielitis, merupakan intervensi Tahap A. Intervensi ini juga dilakukan di semua tahap. Intervensi pada tahap B, dengan adanya infeksi, dilakukan intervensi sama seperti tahap A dan debridement tulang atau jaringan yang terinfeksi sesuai indikasi dan manajemen medis infeksi, yaitu antimikroba topikal dan atau sistemik tergantung pada tingkat keparahan infeksi. Intervensi pada tahap C, terdapat iskemia dilakukan intervensi sama seperti tahap A dan ditambah konsultasi vaskular sesegera mungkin untuk kemungkinan revaskularisasi. Infeksi dan iskemia terjadi di tahap D, intervensinya seperti tahap A ditambah konsultasi vaskular segera untuk kemungkinan revaskularisasi, debridemen tulang/jaringan yang terinfeksi dan penatalaksanaan infeksi secara medis, yaitu antibiotik (Singh et al., 2005).

Penelitian pada tahun 2012 oleh IDSA (*Infectious Disease Society of America*) mengklasifikasikan Tipe Infeksi Kaki Diabetik menjadi 4 kelompok yakni tidak terinfeksi, ringan, sedang, dan berat. Klasifikasi ini memperhitungkan adanya tanda infeksi, abses, osteomielitis, septik srtritis, hingga SIRS (*Systemic Inflammantory Response Syndrome*).

Tabel 2.2. Kriteria Tipe Infeksi Kaki Diabetik Berdasarkan IDSA

Manifestasi Klinis	Tipe Kaki Diabetik	Tingkat Keparahan
Tidak ada gejala atau tanda infeksi.	1	Tidak Terinfeksi
Infeksi lokal yang hanya melibatkan kulit dan subkutan jaringan. Jika eritema, harus > 0,5 cm sampai 2 cm di sekitar ulkus.	2	Ringan
Infeksi lokal dengan eritema >2 cm, lebih dalam (abses, osteomielitis, septik artritis)	3	Sedang
Infeksi lokal dengan setidaknya 2 tanda SIRS	4	Berat

Sumber: (Infectious Disease Society of America, 2012).

Infeksi dinyatakan ada bila terdapat setidaknya dua dari kriteria tanda infeksi. Tanda infeksi antara lain: ada pembengkakan atau indurasi lokal, eritema, nyeri tekan lokal, kehangatan lokal, atau adanya discharge. Tanda SIRS antara lain: suhu tubuh $>38^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$, denyut nadi >90 kali/menit, pernapasan > 20 kali/menit.

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) adalah suatu sistem klasifikasi dari beragam penyakit, keluhan, tanda, abnormalitas, dan penyebab eksternal penyakit. ICD 10, merupakan suatu acuan kodefikasi dan klasifikasi penyakit secara internasional yang sudah diterapkan di Indonesia sejak 1997. Berdasarkan ICD 10, penyakit dapat diklasifikasikan dan diberikan kode yang sesuai dengan diagnosis, gejala penyerta, ataupun komplikasi yang ditimbulkan. Diantaranya adalah klasifikasi penyakit diabetes melitus. Di dalam ICD 10 *Chapter IV Endocrine, nutritional and metabolic diseases* (E00–E90), kode diabetes melitus adalah E 10 – E14. Pengklasifikasian diabetes dengan komplikasi diberikan kode titik(.) yang diikuti dengan angka yang merupakan kode jenis komplikasinya. Pada diabetes melitus dengan komplikasi infeksi kaki diabetik menggunakan kode titik 5 (.5) yaitu *.5 with peripheral circulatory complications diabetic: gangrene, peripheral angiopathy, and ulcer*. Pengkodean diagnosis diabetes melitus tipe 1 dengan komplikasi infeksi kaki diabetik adalah E 10.5 dan diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi infeksi kaki diabetik adalah E 11.5 begitu seterusnya (WHO, 2016).

2.3. Pola Bakteri pada Infeksi Kaki Diabetik

2.3.1. Pola Bakteri pada Infeksi Kaki Diabetik

Infeksi bakteri bukanlah penyebab langsung dari kaki diabetik tetapi kaki diabetik yang terinfeksi bakteri dapat menyebabkan deformitas hingga

kematian jaringan sel kulit. Jenis bakteri berdasarkan kebutuhan oksigen dapat dibedakan menjadi anaerob, anaerob fakultatif dan aerob obligat. Berdasarkan pewarnaannya bakteri juga dapat dibedakan menjadi gram positif dan gram negatif. Pola bakteri pada infeksi kaki diabetik adalah bentuk atau model persebaran bakteri yang menginfeksi kaki diabetik. Umumnya pola bakteri pada infeksi kaki diabetik ditemukan berbeda pada tiap daerah bahkan rumah sakit (Barçın Öztürk et al., 2017).

Banyak studi mengenai pola bakteri pada pasien kaki diabetik yang telah dilakukan di luar negeri. Pada penelitian yang dilakukan oleh *Alden Research Laboratory, School of Medicine, University of California*, pada 433 pasien, ditemukan 427 kultur positif, 83,8% polimikrobial, (48%) anaerob, dan (43,7%) mengandung bakteri aerob dan anaerob. Jenis bakteri yang paling banyak ditemukan adalah *Staphylococcus aureus* (14,3%), *Staphylococcus koagulase* negatif (15,3%), *Streptococcus* (15,5%), *Enterococcus* sp (13,5%), *Corynebacterium* sp (10,1%), *Enterobacteriaceae* (12,8%), dan *Pseudomonas aeruginosa* (3,5%) (Barçın Öztürk et al., 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Hena dan Gowter pada tahun 2010 di India pada 100 penderita ulkus diabetik, ditemukan *Staphylococcus aureus* (43,2%), sebagai isolat dominan, diikuti oleh bakteri basil Gram negatif *Pseudomonas aeruginosa* (24,3%), *Escherichia coli* (15,3 %), *Citrobacter koseri* (2,7 %), *Proteus vulgaris* (6,3 %) dan *Klebsiella pneumoniae* (9 %) (Vanmathi, 2017).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Nadeem Sajjad Raja, di *University of Malaya Medical Centre*, melaporkan dari 194 pasien kaki diabetik yang diambil sampel pusnya, ditemukan bakteri yang terbanyak ialah bakteri gram negatif (52%), yang meliputi *Proteus* sp (28%), *Pseudomonas aeruginosa* (25%), *Klebsiella pneumoniae* (15%), dan *Escherichia coli*

(9%) sedangkan, bakteri gram positif sejumlah (45%) terdiri atas *Staphylococcus aureus* (44%), *Streptococcus group B* (25%), dan *Enterococcus sp* (9%) (Raja, 2007).

Terdapat beberapa penelitian serupa mengenai pola bakteri pada pasien infeksi kaki diabetik yang telah dilakukan di Indonesia. Pada penelitian di RSUD Dr. Moewardi, Kota Surakarta Jawa Tengah dilakukan kultur isolat pada bulan Januari-Maret 2014. Dari 62 isolat pus pasien, ditemukan bakteri terbanyak meliputi 11 isolat Gram positif dan 51 isolat Gram negatif *Escherichia coli*. Bakteri Gram positif yang ditemukan pada isolat pus pasien gangren diabetik antaranya *Staphylococcus aureus* (8,06%), *Staphylococcus haemolyticus* (6,45%) dan *Staphylococcus epidermidis* (3,2%). Jenis bakteri gram negatif yang ditemukan dalam isolat pus pasien gangren diabetik cenderung lebih bervariasi dibandingkan dengan Gram positif, yaitu *Escherichia coli* (17,74%), *Pseudomonas aeruginosa* (16,12%), *Klebsiella pneumoniae* (12,9%), *Morganella morganii* (9,67%), *Providencia stuartii* (4,83%), *Proteus mirabilis* (4,83%), *Proteus vulgaris* (3,2%), *Acinetobacter baumannii* (3,2%), dan *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Achromobacter denitrificans*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter iwoffii* dan *Acinetobacter baumannii complex* sebanyak (1,61 %) (Vanmathi , 2017).

Berbeda dengan hasil dari penelitian uji kepekaan (sensitivitas) yang dilakukan di Unit Pelayanan Laboratorium Subunit Penyakit Infeksi di RSUP DR.Wahidin Sudirohusodo Makassar, periode Januari sampai Juni 2006, dimana diperoleh 841 spesimen dan terdapat 24 jenis bakteri. Jenis bakteri yang ditemukan meliputi *Klebsiella aeruginosa* (14%), *Enterobacter agglomerans* (8,6%), *Alkaligenes faecalis* (8,0%), *Escherichia coli* (7,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,5%), *Acinetobacter calcoaceticus* (6,8%), *Staphylococcus epidermidis* (6,8%), *Staphylococcus aureus* (5,7%), *Staphylococcus apophyticus* (5,2%) (Vanmathi , 2017).

2.4. Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik

Antibiotik merupakan senyawa kimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme (khususnya fungi), atau disintesis secara sintetik yang bekerja dengan membunuh (bakterisidal) atau menghambat (bakteriostatik) perkembangan bakteri dan mikroorganisme lain. Antibiotik memiliki toksisitas terhadap manusia yang relatif kecil. Terdapat beberapa golongan antibiotik, yaitu meliputi golongan beta-laktam, aminoglikosida, tetrasiklin, makrolida, linkomisin, kuinolon, dan kloramfenikol (Tan Hoan Tjay & Kirana Rahardja, 2010).

Golongan beta-laktam bekerja dengan cara menghambat sintesis dinding sel bakteri. Contoh dari golongan ini antara lain penisilin, amoksisilin, meropenam, dan sefalosporin seperti sefalekssin, sefazolin, sefadroksil, dan seftazidim. Cara kerja golongan aminoglikosida adalah dengan cara menginhibisi proses produksi protein yang dibutuhkan bakteri untuk berkembang biak. Yang termasuk golongan ini yakni streptomisin, gentamisin, amikasin, neomisin, dan paranomisin. Berbeda lagi dengan golongan tetrasiklin yang mengganggu sintesis protein bakteri sehingga mengganggu proses pembelahan biner bakteri. Golongan tetrasiklin terdiri dari tetrasiklin, doksisisiklin, dan monosiklin. Antibiotik golongan makrolida bersifat mengikat secara reversibel pada ribosom bakteri sehingga sintesis protein bakteri terhalangi. Golongan makrolida yaitu erithromisin, azithromisin, clarithromisin, fidaxomisin. Golongan linkomisin, seperti klindamisin, memiliki efek samping yang cukup kuat sehingga penggunaannya dibatasi jika bila terdapat resistensi terhadap antibiotik golongan lain. Golongan kuinolon menginhibisi enzim DNA-*gyrase*, sehingga sintesis DNA bakteri dapat dicegah. Contohnya adalah ciprofloxasin, levofloxasin, dan moxifloxasin Sementara, pada golongan kloramfenikol, dilakukan perintangannya sintesis polipeptida pada bakteri untuk menghambat perkembangan bakteri. Kloramfenikol, tiampenikol adalah contoh dari golongan ini (Tan Hoan Tjay & Kirana Rahardja, 2010).

Antibiotik juga dapat dibagi menjadi dua tipe yaitu bakteristatik dan bakterisidal. Antibiotik bakteristatik cenderung hanya menghambat pertumbuhan bakteri. Sementara antibiotik bakterisidal membunuh bakteri. Contoh dari antibiotik bakteristatik antara lain golongan *glycylcycline*, *tetracyclines*, *lincosamides*, *macrolides*, *oxazolidinones*, dan *sulfonamides*. Contoh dari antibiotik bakterisidal antara lain golongan *aminoglycosides*, *beta-lactams*, *fluoroquinolones*, *glycopeptides*, *cyclic lipopeptides*, dan *nitroimidazoles* (Calhoun *et al*, 2022)

Mekanisme kerja antibiotik ialah dengan salah satu cara berikut : bakterisidal (toksisitas selektif), inhibisi produksi membran sel, inhibisi protein atau molekul inhibisi sintesa asam nukleat. Mekanisme resistensi mikroorganisme terhadap antibiotik beragam. Umumnya mikroorganisme menghasilkan suatu enzim yang dapat menghancurkan obat aktif, mengubah permeabilitasnya terhadap obat, menyebabkan perubahan jalur metabolik kerja suatu obat, dan mengubah enzim yang masih dapat melakukan fungsi metaboliknya tetapi kurang dipengaruhi oleh obat (Brook *et al.*, 2015).

Prinsip metode uji sensitivitas adalah mengobservasi penghambatan terhadap pertumbuhan mikroorganisme, yang dilihat dari zona hambatan. Pada zona hambatan akan tampak daerah jernih di sekitar cakram kertas yang mengandung zat antibakteri. Diameter zona hambatan tersebut menunjukkan besar sensitivitas bakteri terhadap zat antibakteri. Apabila diameter zona hambatan yang terbentuk semakin lebar, maka bakteri tersebut semakin sensitif (Soleha, 2015).

Metode yang paling umum digunakan dalam menguji sensitivitas bakteri adalah metode difusi agar, yaitu dengan cara mengobservasi daya hambat pertumbuhan mikroorganisme oleh ekstrak/obat yang dinilai dari daerah di sekitar *paper disc* yang tidak ditumbuhi oleh mikroorganisme. Zona yang tidak

ditumbuhi tersebut menunjukkan sensitivitas bakteri terhadap ekstrak/obat. Dari uji sensitivitas ini dapat diketahui obat-obat yang paling cocok untuk bakteri penyebab penyakit, terutama pada kasus-kasus penyakit yang kronis dimana data resistensi bakteri terhadap berbagai macam antibiotik diperlukan (Refdanita *et al*, 2004).

Pengurangan akses antibiotika ke target porin pada membran luar adalah awal dari mekanisme resistensi bakteri. dilanjutkan dengan inaktivasi enzim laktamase-B yang memodifikasi target agar resistensi terhadap B-laktam, seperti tetrasiklin dan kuinolon. Hal ini menyebabkan adanya kegagalan aktivasi antibiotika dan berakhir pada munculnya efluks aktif antibiotika (Umiana , 2015). Uji Kirby Bauer merupakan pengetesan yang dilakukan untuk melihat dan mengetahui kepekaan antibiotik Setiap antibiotik yang diuji sensitivitasnya dilaporkan sebagai berikut: *Susceptible/Sensitive* (S) adalah antibiotik yang diuji efektif menghambat bakteri patogen, sehingga dapat digunakan sebagai pemilihan yang tepat untuk pengobatan, *intermediate* (I) antibiotik yang diuji efektif pada dosis yang lebih tinggi, atau frekuensi dosis yang lebih sering, atau hanya efektif pada tempat spesifik tertentu di dalam tubuh dan *resistance* (R) antibiotik tidak efektif untuk menghambat pertumbuhan bakteri, sehingga bukan merupakan pilihan yang tepat untuk pengobatan (Soleha, 2015).

Terapi antibiotik empiris merupakan pemberian antimikroba yang didasarkan oleh data epidemiologi bakteri penyebab terbanyak, serta sensitivitas antibiotik lokal (setempat). Selain itu pemberian antibiotik empiris juga meninmbang faktor-faktor lain seperti riwayat alergi obat, riwayat rawat inap setahun terakhir, penyakit penyerta, kemungkinan adanya efek samping dan interaksi obat, ketersediaan, dan harga antibiotik. Sedangkan terapi definitif merupakan pemberian obat antimikroba yang didasarkan oleh hasil kultur yang sesuai dengan prinsip penatagunaan antibiotik, seperti antibiotik dengan spektrum sempit, durasi singkat, efek samping minimal, paling aman dan murah. Terapi

antibiotik, diberikan dengan pemilihan yang tepat, diperlukan pada hampir semua pasien dengan infeksi kaki diabetik. Untuk infeksi ringan dan sedang, pengobatan dengan antibiotik oral umumnya efektif. Pada pasien dengan infeksi yang lebih parah terapi antibiotik parenteral adalah pilihan yang tepat. Pada awal pemberian akan mencapai kadar serum tinggi segera. Dalam waktu satu minggu dapat dialihkan menjadi antibiotik oral (Lipsky *et al.*, 2020).

Pada terapi antibiotik topikal, penggunaannya tidak direkomendasikan pada infeksi ringan hingga sedang karena tidak adanya *evidence based* yang mendukung serta mempertimbangkan adanya resiko resistensi antibiotik, efek samping, dan efisiensi biaya. Pada kasus infeksi kulit dan jaringan lunak, durasi pemberian terapi antibiotik yang direkomendasikan adalah 1-2 minggu. Perpanjangan durasi dapat mencapai 3-4 minggu, bila progresivitas perbaikan lambat, atau bila didapatkan adanya perkembangan penyakit arteri perifer berat (Bergman *et al*, 2016).

Terdapat penelitian di instalasi rawat inap RS Abdul Wahab Sjahrane yang melaporkan antibiotik empiris yang sering digunakan adalah seftriakson sebesar 36% dan seftriakson-metronidazol sebesar 50%. Uji sensitivitas antibiotik pada penelitian tersebut melaporkan bahwa seftriakson memiliki sensitivitas sebesar 38,89% dan Seftriakson+Metronidazol sebesar 48% (Rahmawati *et al.*, 2018).

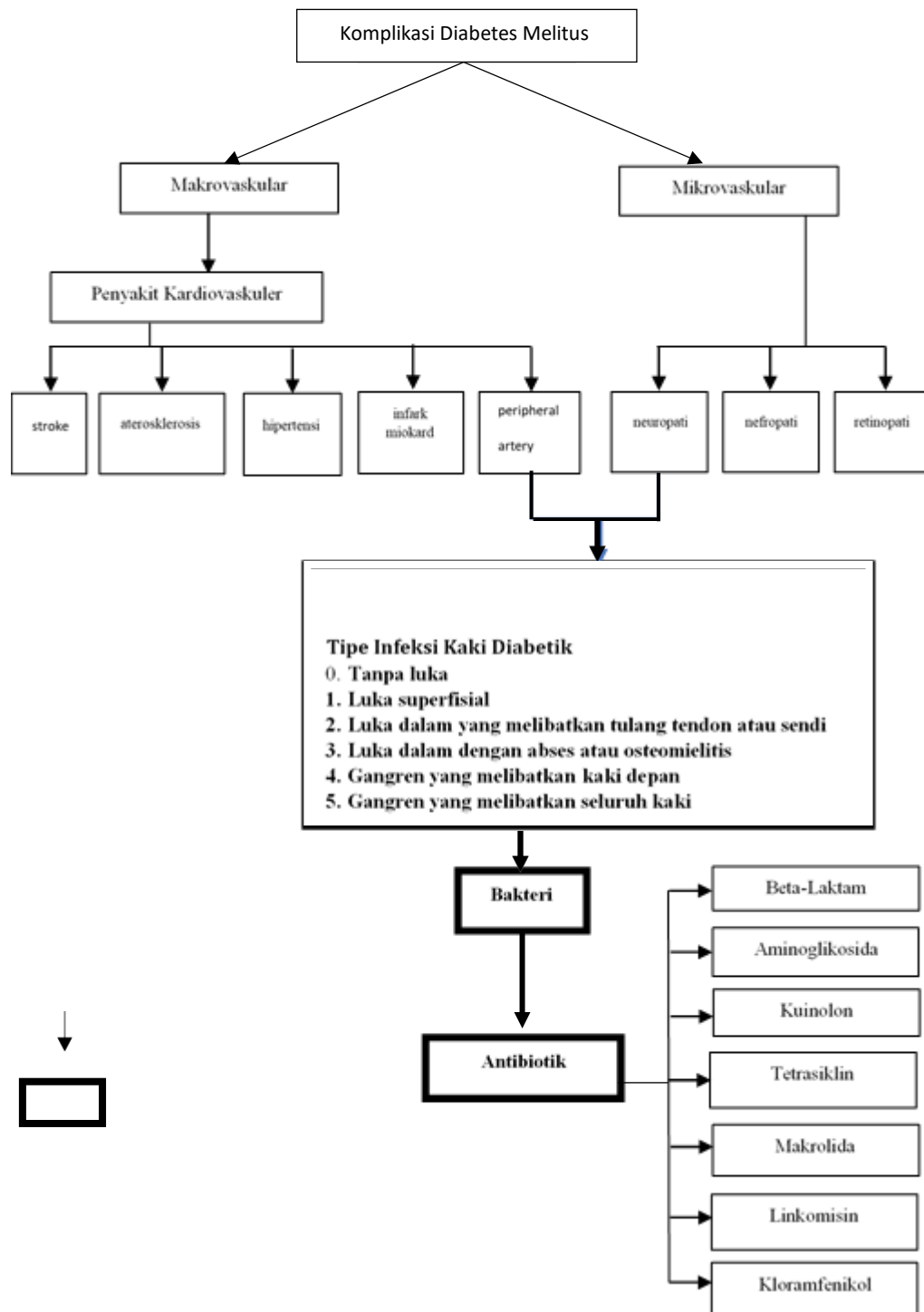
Hasil penelitian di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya melaporkan bahwa antibiotik pada pasien diabetes melitus dengan ulkus umumnya diberikan secara empiris. Antibiotika empiris yang diberikan adalah seftazidim (2,94%), sefotaksim + metronidazol (2,94%), seftazidim + metronidazol (5,88%), sefotaksim (8,82%), seftriakson (11,76%), dan seftriakson + metronidazol (67,65%) (Sandra, 2016). Hasil penelitian melaporkan antibiotik yang banyak digunakan di RSUD Dr Moewardi Surakarta yaitu metronidazol

(4,8%), vankomisin (4,8%) dan antibiotik kombinasi yaitu seftriakson-metronidazol (47,6%), dan seftriakson-metronidazol-klindamisin (4,8%) (Hajma & Karuniawati, 2015)

Dari hasil studi penggunaan antibiotika di poli bedah RSUD dr Sutomo 2016, dilaporkan jenis antibiotik oral yang paling banyak diberikan adalah metronidazol. Metronidazol lebih sensitif terhadap kuman anaerob dimana pada penelitian tersebut kuman anaerob merupakan kuman yang paling banyak teridentifikasi pada infeksi luka kaki diabetik. Antibiotik topikal yang paling banyak diberikan yaitu gentamisin. Gentamisin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang tidak direkomendasikan untuk diberikan secara oral karena absorpsinya dalam saluran cerna tidak optimal, sehingga pemberian topikal lebih efektif. Selain itu gentamisin memiliki efek samping yang cukup tinggi apabila diberikan dalam jangka waktu yang lama. Kombinasi antara metronidazol yang bersifat bakterisidal pada kuman anaerob dan gentamisin yang bersifat bakterisidal pada kuman aerob gram-negatif menjadi lebih efektif dalam membunuh kuman penyebab luka kaki diabetik (Putri, 2016).

2.5. Kerangka Penelitian

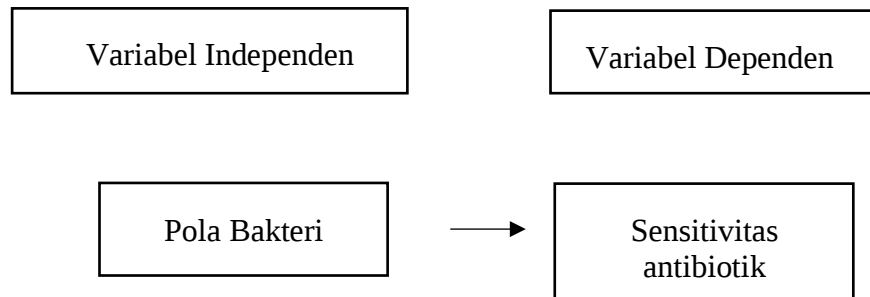
2.5.1. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

2.5.2. Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini adalah:



Gambar 2. Kerangka Konsep

2.5.3. Hipotesa

- H01: Tidak terdapat hubungan antara pola bakteri dengan sensitivitas antibiotik pada infeksi kaki diabetik.
- Ha1: Terdapat hubungan antara pola bakteri dengan sensitivitas antibiotik pada infeksi kaki diabetik.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan studi potong lintang (*cross sectional*) yaitu pada subjek penelitian hanya dilakukan observasi dan pengukuran sebanyak satu kali saja sekaligus pada saat yang sama. Pada penelitian ini yang ingin diketahui oleh peneliti adalah hubungan antara pola bakteri dengan sensitivitas terhadap antibiotik pada infeksi kaki diabetik di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan cara mengambil rekam medik pasien di Instalasi Rekam Medik RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung, pada bulan Januari tahun 2020 sampai dengan Desember 2021.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi penelitian adalah seluruh penderita infeksi kaki diabetik di RSUD Abdul Moeloek Lampung dalam kurun waktu tahun 2020 – 2021.

3.3.2. Sampel

Besar sampel minimal di hitung menggunakan persamaan sebagai berikut: menurut Lemeshow (Putra, 2018)

$$n = \frac{Z^2 p(1-p)}{d^2}$$

$$n = \frac{1,96^2 \times 6,3\% \times (1 - 6,3\%)}{0,05^2}$$

$$n = \frac{0,227}{0,0025}$$

$$n = 91$$

Keterangan :

n = jumlah sampel minimal yang diperlukan

p = prevalensi global ulkus diabetik di antara penderita diabetes (6,3%) (Darwis *et al*, 2021)

d = limit dari error atau presisi absolut (0,05)

Z = derajat kepercayaan (1,96)

Berdasarkan rumus tersebut di atas maka besar sampel minimum dalam penelitian ini adalah 91 rekam medis penderita diabetes melitus yang menderita infeksi kaki diabetik.

3.3.3. Teknik Pengambilan Sampel

Pada penelitian ini menggunakan teknik sampling dengan cara total sampling bahwa semua penderita infeksi kaki diabetik di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari 2020 hingga Desember 2021 dipilih sebagai sampel penelitian.

3.4. Kriteria Penelitian

3.4.1. Kriteria Inklusi

1. Rekam medis pada pasien Diabetes Melitus pada rawat inap dan rawat jalan yang terdiagnosis infeksi kaki diabetik di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung Lampung.
2. Usia dewasa yaitu diatas 18 ke atas.
3. Tercatat dalam rekam medis pernah dilakukan pemeriksaan kultur pus, dan ditemukan bakteri.
4. Tercatat dalam rekam medis pada pasien pernah dilakukan uji sensitivitas antibiotika.

3.4.2. Kriteria Eksklusi

1. Catatan rekam medik yang tidak lengkap.
2. Tercatat pada rekam medis pasien pernah diberikan antibiotika sistemik lebih dari 3 hari di RSUD Abdul Moeloek sebelum diambil sampel pus.

3.5. Identifikasi Variabel

Variabel penelitian merupakan karakteristik dalam subjek penelitian yang dapat berubah dari satu subjek ke subjek yang lain (Sastroasmoro , 2011). Variabel dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Variabel bebas (*independent variable*) pada penelitian ini adalah pola bakteri.
2. Variabel terikat (*dependent variable*) pada penelitian ini adalah sensitivitas antibiotik.

Tabel 3.1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Pola Bakteri	Pola bakteri dipetakan berdasarkan jenis-jenis bakteri yang terdapat pada kultur spesimen pus/swab kaki yang terinfeksi	Kultur pada spesimen pus/swab	Hasil laboratorium patologi klinik	1. <i>Enterobacteriaceae</i> 2. <i>Proteus</i> 3. <i>Pseudomonas</i> 4. <i>Klebsiella</i> 5. <i>Eschericia</i> 6. Bakteri lain	Nominal
Sensitivitas Antibiotik	Kerentanan strain mikroorganisme untuk dihambat atau dibunuh oleh obat antibiotik atau antimikroba yang diberikan	Uji sensitivitas	Hasil laboratorium patologi klinik	1. Sensitif (S): Jenis antibiotika sensitif dari uji kepekaan terhadap bakteri di laboratorium pada rekam medis berdasarkan setiap obat 2. Intermediate (I): Jenis antibiotika yang bisa digunakan dengan konsentrasi tertentu dari hasil uji kepekaan terhadap bakteri di laboratorium pada rekam medis berdasarkan setiap obat 3. Resisten (R): Jenis antibiotik resisten dari hasil uji kepekaan terhadap bakteri di laboratorium pada rekam medis berdasarkan setiap obat (Soleha, 2015)	Ordinal

3.6. Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

1. Alat tulis

Alat yang digunakan untuk mencatat, merekap, dan melaporkan hasil penelitian. Alat tersebut berupa pulpen, kertas, pensil dan komputer.

2. Berkas rekam medis

Catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain kepada pasien di RSUD Abdul Moeloek.

3. Kamera

Digunakan untuk mengambil sebagian data penelitian.

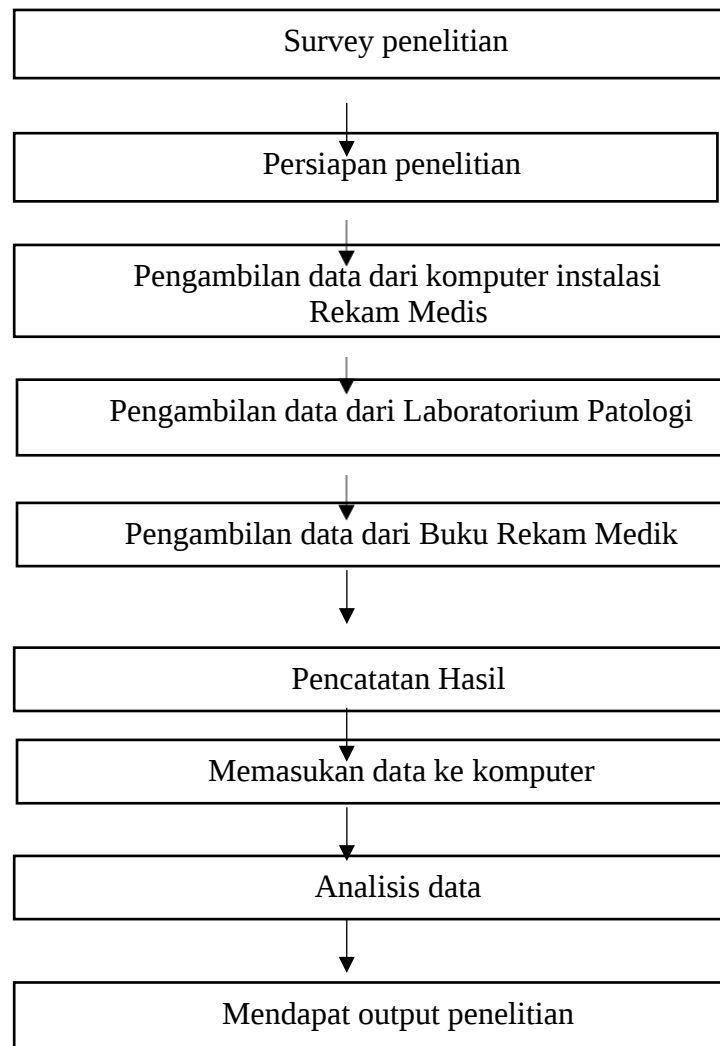
3.7. Prosedur dan Alur Penelitian

3.7.1. Prosedur Penelitian

Prosedur pengumpulan data dilakukan dengan dengan cara sebagai berikut:

1. Peneliti mengambil data nomor rekam medis pada komputer di Instalasi Rekam Medis RSUD Abdul Moeloek yang terdiagnosa diabetes melitus dengan komplikasi infeksi kaki diabetik dengan menggunakan kode ICD 10 (International Classification of Diseases) yaitu : E10.5, E11.5, E12.5, E13.5, E14.5.
2. Peneliti melihat dan mencatat hasil kultur dan sensitivitas terhadap antibiotika di Laboratorium Patologi Klinik RSUD Abdul Moeloek, berdasarkan nomor rekam medis yang sudah didapatkan di Instalasi Rekam Medik.
3. Peneliti melihat berkas rekam medik di Instalasi Rekam medik berdasarkan nomor rekam medik yang sudah memiliki hasil kultur dan sensitivitas terhadap antibiotika.

3.7.2. Alur Penelitian



Gambar 3. Alur Penelitian

3.8. Rencana Pengolahan dan Analisis Data

Data penelitian ini, data yang telah dicatat dan dikumpulkan kemudian diolah dan dianalisis menggunakan univariat dan bivariat. Analisis univariat menyajikan persentase dari masing-masing variabel (pola bakteri, dan sensitivitas antibiotik). Analisis bivariat menggunakan uji hipotesis Kruskal-wallis.

Uji statistik nonparametrik merupakan uji statistik yang tidak memerlukan syarat berupa sebaran data populasi yang normal, yang oleh karena itu uji statistik ini disebut juga *distribution free*. Statistik nonparametrik dapat digunakan untuk menganalisis data yang berskala kategorik, yaitu nominal maupun ordinal karena data berjenis nominal dan ordinal tidak tersebar normal (Jamco *et al*, 2022).

Uji Kruskal-Wallis merupakan salah satu bentuk uji non parametrik yang dapat digunakan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan yang didapat antara kelompok variabel independen dengan variabel dependennya. Uji ini direkomendasikan apabila terdapat lebih dari 2 kelompok populasi variabel independen dengan data berbentuk ranking (Jamco *et al*, 2022).

3.9. Etika Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan setelah melalui persetujuan oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor registrasi 3636/UN26.18/PP.05.02.00/2023 pada tanggal 23 Januari 2023.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Adapun kesimpulan dari penelitian mengenai hubungan pola bakteri dengan sensitivitas antibiotik pada infeksi kaki diabetik di RSUD Abdul Moeloek tahun 2020 - 2021, yaitu sebagai berikut:

1. Bakteri penyebab infeksi kaki diabetik terbanyak adalah *Enterobacter* yakni 40 kasus (42,1%).
2. Antibiotik yang paling sensitivitas pada hampir seluruh bakteri adalah amikasin (88,4%), diikuti oleh meropenem (78,9%), sedangkan antibiotik yang paling resisten pada hampir seluruh bakteri adalah ampicilin (5,3%), azteronam (31,6%), sulbaktam (16,8%), dan sefazolin (16,8%).
3. Terdapat hubungan antara pola bakteri dengan sensitivitas antibiotik azteronam, sulfametotaxol, sulbaktam, tazobaktam, sefazolin, ertapenem, siprofloxacin, tigesiklin, dan nitrofurantion.

5.2. Saran

Adapun saran yang dapat diberikan oleh peneliti berdasarkan penelitian yang telah dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Bagi Rumah Sakit

Rumah sakit hendaknya lebih memperhatikan kelengkapan dalam pencatatan rekam medis.

2. Bagi Institusi

Institusi disarankan untuk terus melakukan serta menyempurnakan riset serupa secara berkala dan periodik yang dimana data riset tersebut dapat digunakan oleh klinisi sebagai salah satu acuan untuk mengambil keputusan klinis

3. Bagi Tenaga Kesehatan

Tenaga kesehatan disarankan untuk memperbaharui pengetahuan mengenai pola bakteri dan resistensinya terhadap antibiotik, terkhusus pada tenaga kesehatan di RSUD Abdul Moeloek. Selain itu disarankan untuk menekankan edukasi untuk menjaga higiene pada pasien ulkus diabetikum untuk mengurangi resiko terpaparnya infeksi gram negatif. Untuk menentukan jenis antibiotik pada pasien infeksi kaki diabetik, klinisi disarankan untuk tetap memperhatikan kondisi lainnya dan tidak hanya mengacu pada hasil penelitian ini.

4. Bagi Peneliti Lain

Peneliti yang ingin melakukan penelitian serupa disarankan untuk lebih memperhatikan faktor-faktor yang dapat menjadi perancu. Data-data meliputi teknik pengambilan sampel, metode kultur, IMT pasien, karakteristik ulkus (durasi, luas), status *glycemic control*, durasi rawat inap, serta penggunaan antibiotik spektrum luas sebelumnya sebaiknya dipertimbangkan untuk disertakan dalam penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA. 2021. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 1(45):244-253.
- Alexiadou K, Doupis J. 2012. Management of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Therapy: Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders*. 3(1): 44-52.
- Anvarinejad M, Pouladfar G, Japoni A, Bolandparvas S, Satiary Z, Abbasi P, et.al. 2015. Isolation and Antibiotic Susceptibility of the Microorganisms Isolated from Diabetic Foot Infections in Nemazee Hospital, Southern Iran. *J Pathog*. 328796.
- Armstrong DG, Singh N, Lipsky BA. 2005. Preventing Foot Ulcer in Patients with Diabetes. *JAMA*. 293(2):217-28.
- Barçın ÖŞ, Ertuğrul MB, & Çörekli E. 2017. Bacterial Agents in Diabetic Foot Infections and Their Biofilm Formation Rates. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 47(1): 33-38.
- Bergman S, Shah PJ. 2016. Infection Primary Care: Diabetic Foot Infections. *ACSAP Book 3*. 1-26.
- Brook, GF, Carroll KC., Butel JS, Morse SA, & Mietzner TA. 2015. *Mikrobiologi Kedokteran : Jawetz, Melnick, & Adelberg Edisi 27*. Jakarta: EGC.
- Bush K, Bradford PA. 2016. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 6(8).
- Calhoun C, Wermuth HR, Hall GA. Antibiotics [Internet] Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535443/>.

- Charles PGP, Uçkay I, Kressmann B, Emonet S, Lipsky BA. 2015. The role of anaerobes in diabetic foot infections. *Anaerobe*. 1(34):8–13.
- Citron DM, Goldstein EJC, Merriam CV, Lipsky BA, & Abramson MA. 2007. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *Journal of Clinical Microbiology*. 45(9): 30-36.
- Darwis I, Wisnu GNPP, & Mentari S. 2022. The relationship between bacterial characteristics and mortality in diabetic foot ulcers' patients admitted to Dr. H. Abdul Moeloek General Hospital, Lampung. *Qanun Medika - Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*. 6(1): 12-20.
- David ML, Shazad M, Marina W. 2005. Selectivity of ertapenem for *Pseudomonas aeruginosa* mutants cross-resistant to other carbapenems. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 55(3): 306–311.
- Decroli E. 2019. Diabetes melitus tipe 2. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- Deshpande AD, Harris-Hayes M, & Schootman M. 2008. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. In *Physical Therapy*. 88(11): 23-29.
- Detty AU, Fitriyani N, Prasetya T, & Florentina B. 2020. Karakteristik Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 11(1): 1-6.
- Fahmi AM. 2013. Profil Pasien Ulkus Diabetik di RSUD Cengkareng Periode 2013 - 2014 [SKRIPSI]. Jakarta: UIN.
- Forbes JM, & Cooper ME. 2013. Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*. 93(1): 55-63.
- Hajma LPA, Karuniawati H. 2015. Evaluation Of Antibiotics Use in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ulcer/Gangrene Complications in Installation of Inpatient at RSUD Dr Moewardi Surakarta. Universitas Muhammadiyah Surakarta [SKRIPSI]. Solo: UMS.

- Hassan MA, Tamer TM, Rageh AA, Abou-Zeid AM, Abd El-Zaher EHF, & Kenawy ER. 2019. Insight into multidrug-resistant microorganisms from microbial infected diabetic foot ulcers. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 13(2): 1261–1270.
- Huang Y, Cao Y, Zou M, Luo X, Jiang Y, Xue Y, et. al. 2016. A Comparison of Tissue versus Swab Culturing of Infected Diabetic Foot Wounds. *Int J Endocrinol*. 8198714.
- Hui D, Sui SH, Patsopoulos NA, Bhasin M, Veves A. 2020. Integrated Skin Transcriptomics and Serum Multiplex Assays Reveal Novel Mechanisms of Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes*. 69: 2157-2169.
- IDF. 2021. IDF Diabetes Atlas 10 th Edition. [Diakses pada 10 November 2022] Tersedia di : <https://www.diabetesatlas.org>.
- Lauss M, Kriegner A, Vierlinger K, Noehammer C. 2007. Characterization of the drugged human genome. *Pharmacogenomics*. 8(1): 1063-1073.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et. al. 2012 Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Disease*. 54(12):132-73.
- Lima ALLM. 2008. Influence of Ertapenem Administration on the Incidence of Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 12(2):105-106.
- Indrayudha P. 2012. Pola kuman dan resistensinya terhadap antibiotika dari spesimen pus di rsud dr. moewardi tahun 2012. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*. 13(2): 12-17.
- Kasbekar N. Tigecycline: a new glycyclcycline antimicrobial agent. *Am J Health Syst Pharm*. 63(13): 1235-43.
- Khademi F, Vaez H, Neyestani Z, Sahebkar A. 2022. Prevalence of ESBL-Producing *Enterobacter* Species Resistant to Carbapenems in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Microbiology*. Article ID 8367365.

Kemenkes RI. 2018. Riset Kesehatan Dasar Riskesdas 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.

Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, et. al. 2020. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 36(S1):1-52.

Oliver TI, Mutluoglu M. 2021. Diabetic Foot Ulcer. *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Publishing.

Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. 2019. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 37(1):177-192.

PDSPATKLIN. 2019. Surveilans mikroba dan kepekaannya terhadap antibiotik berdasarkan tipe rumah sakit di Indonesia tahun 2018. Jakarta: PDSPATKLIN.

PERKENI. 2021. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 2021. Jakarta: PB PERKENI.

Permana H, Saboe A, Soetedjo NN, Kartika D, Alisjahbana B. 2022. Empirical Antibiotic for Diabetic Foot Infection in Indonesian Tertiary Hospital, Is It Time to Rethink the Options? *Acta Med Indones*. 54(2):247-254.

Protic D. 2016. Analysis of the third-and fourth-generation sefalosporin use for the treatment of infections caused by Gram-negative bacteria in hospital settings. *International Journal of Clinical Practice*. 70: 1033–1040

Putra AE. 2018. Pemilihan Rumus dan Perhitungan Besar Sampel. *Statistik Dan Informatika*. 3(9): 11-15.

Putri R. 2016. Studi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Diabetik Foot Ulcer. [TESIS]. Surabaya: Universitas Airlangga.

Rahmawati M, Maulidya V, & Ramadhan AM. 2018. Kajian kesesuaian pemilihan antibiotik empiris pada pasien ulkus diabetikum di instalasi rawat inap rumah sakit abdul wahab sjahrane samarinda. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. 8(1): 119-127.

- Raja NS. 2007. Microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Malaysia: A retrospective study of 194 cases. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 40(1): 89-100.
- Ramachandran A. 2014. Know the Signs and Symptoms of Diabetes. *The Indian Journal of Medical Research*. 140(5):579–581.
- Ramakant P, Verma AK, Misra R, Prasad KN, Chand G, Mishra A, et al. 2011. Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose? *Diabetologia*. 54(1):58-64.
- Refdanita. 2004. Pola Kepekaan Bakteri Terhadap Antibiotika Di Ruang Rawat Intensif Rumah Sakit Fatmawati Jakarta. *Makara Kesehatan*. 8(2)41-48.
- Rinaldo C, & Farhanah N. 2017. Hubungan antara pola kuman dengan infeksi kaki diabetik berdasarkan derajat pedis di rsup dr. Kariadi semarang. *Diponegoro Medical Journal*. 6(2): 49-58.
- Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. 2018. Laporan Riset Kesehatan Dasar Provinsi Lampung. Lampung: Dinkes Lampung;
- Salim SE, Sukrama IDM, Fatmawati NND, & Hendrayana MA. 2020. Pola Bakteri Pada Pasien Kaki Diabetik Dan Resistensinya Terhadap Antibiotik Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Periode 1 Januari 2017 – 28 Februari 2018. *JMU*. 9(7): 11-20.
- Sandra F. 2016. Studi Penggunaan Antibiotika pada Pasien Diabetes Melitus dengan Ulkus dan Gangren. [TESIS]. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Sapra A, Bhandari P. 2019. Diabetes Mellitus [Internet]. Tersedia di https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/#_NBK551501_pubdet_
- Sari R, Apridamayanti P, dan Puspita ID. 2018. Sensitivity of Escherichia coli Bacteria Towards Antibiotics in Patient with Diabetic Foot Ulcer. *Pharmaceutical Sciences and Research*: 5(1): 19-24.
- Sastroasmoro S, & Ismael S. 2011. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis/ Prof. dr. Sudigdo Sastroasmoro, Prof. dr. Sofyan Ismael. Jakarta : Sagung Seto.
- Singh N, Armstrong DG, & Lipsky BA. 2005. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 293(2): 31-40.

- Soleha TU. 2015. Uji Kepekaan terhadap Antibiotik. JUKE Unila. 5(9): 119-123.
- Squadrito FJ, del Portal D. Nitrofurantoin. [Updated 2022 Jun 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Tan HT, & Kirana R. 2010. Obat-obat penting: khasiat, penggunaan dan efek-efek sampingnya - Google Buku. Dalam *Badan pengawas obat dan makanan, Indonesia*.
- Tanwar VS, Reddy MA, & Natarajan R. 2021. Emerging Role of Long Non-Coding RNAs in Diabetic Vascular Complications. *Frontiers in Endocrinology*. 12(6) 33-48.
- Thai T, Salisbury BH, Zito PM. Ciprofloxacin. [Updated 2022 Sep 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Tjay TH dan Rahardja. 2007. Obat-obat Penting Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya. Jakarta: Elex Media Komputindo
- Tönnies T, Rathmann W, Hoyer A, Brinks R, & Kuss O. 2021. Quantifying the underestimation of projected global diabetes prevalence by the International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 9(1): 119-130.
- Vanmathi R. 2017. Gambaran Pola Bakteri Pada Pasien Kaki Diabetik Di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan Dari Januari Hingga Desember 2015. [SKRIPSI]. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- WHO. 2016. International Statistical Classification Diseases and Related Health Problems. Geneva: WHO.
- WHO. 2022. Diabetes Melitus. Fact Sheet.
- Xie X, Bao Y, Ni L, Liu D, Niu S, Lin H, et. al. 2017. Bacterial Profile and Antibiotic Resistance in Patients with Diabetic Foot Ulcer in Guangzhou, Southern China: Focus on the Differences among Different Wagner's Grades, IDSA/IWGDF Grades, and Ulcer Types. *International Journal of Endocrinology*. 2017:8694903: 1-12.
- Yan X, Song JF, Zhang L, Li X. 2022. Analysis of risk factors for multidrug-resistant organisms in diabetic foot infection. *BMC Endocr Disord*. 22(1):46.

Yosmar R, Almasdy D, & Rahma F. 2018. Survei Risiko Penyakit Diabetes Melitus Terhadap Masyarakat Kota Padang. Jurnal Sains Farmasi & Klinis. 5(2): 1-8

Yunus B. 2015. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Lama Penyembuhan Luka Pada Pasien Ulkus Diabetikum Di Rumah Perawatan ETN Centre Makassar