

**RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK EMPIRIS
TERHADAP LUARAN KLINIS PADA PASIEN RAWAT INAP
ULKUS DIABETIKUM MENGGUNAKAN METODE *GYSSENS*
DI RSUD PRINGSEWU TAHUN 2022**

(Skripsi)

**OLEH
SEPHIA ARUMA MUTIARA
2018031005**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

**RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK EMPIRIS
TERHADAP LUARAN KLINIS PADA PASIEN RAWAT INAP
ULKUS DIABETIKUM MENGGUNAKAN METODE *GYSENS*
DI RSUD PRINGSEWU TAHUN 2022**

**Oleh
Sephia Aruma Mutiara**

**Skripsi
Sebagai Salah Satu untuk Memperoleh Gelar
SARJANA FARMASI**

**Pada
Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

Judul Skripsi : **RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
EMPIRIS TERHADAP LUARAN KLINIS PADA
PASIEN RAWAT INAP ULKUS DIABETIKUM
MENGUNAKAN METODE GYSSENS DI RSUD
PRINGSEWU TAHUN 2022**

Nama Mahasiswa : **Sephia Aruma Mutiara**

No. Pokok Mahasiswa : 2018031005

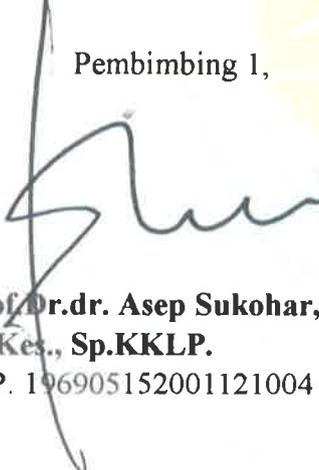
Program Studi : FARMASI

Fakultas : KEDOKTERAN

MENYETUJUI
Komisi Pembimbing

Pembimbing 1,

Pembimbing 2,


**Prof. Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked.,
M.Kes., Sp.KKLP.**
NIP. 196905152001121004


**apt. Ervina Damayanti, S.Farm.,
M.Clin.Pharm.**
NIP. 199207132022032010

MENGETAHUI
Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji
Ketua

: **Prof.Dr.dr. Asep Sukohar,**
S.Ked., M.Kes., Sp.KKLP.



Sekretaris

: **apt. Ervina Damayanti,**
S.Farm., M.Clin.Pharm.

Penguji

Bukan Pembimbing : **apt. M. Fitra Wardhana S,**
S.Farm., M.Farm.



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr.dr. Evi Karniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 12 Juni 2024

LEMBAR PENYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

Skripsi dengan judul **“Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Empiris Terhadap Luaran Klinis Pada Pasien Rawat Inap Ulkus Diabetikum Menggunakan Metode *Gyssens* di RSUD Pringsewu Tahun 2022”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarisme. Hal intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

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

Bandar Lampung, 14 Juni 2024

Pembuat Pernyataan



Sephia Aruma Mutiara
NPM. 2018031005

RIWAYAT HIDUP

Penuulis merupakan anak pertama dari dua bersaudara yang dilahirkan di Pringkumpul pada tanggal 22 Juni 2002 dari Ayah Rudi Efendi dan Ibu Khotimah Ningsih.

Penulis menyelesaikan pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) di TK ABA 3 Pringsewu pada tahun 2008, Sekolah Dasar (SD) di SDN 2 Pringsewu Selatan pada tahun 2014, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 1 Pringsewu pada tahun 2017, Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 1 Pringsewu pada tahun 2020.

Pada tahun 2020, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN).

Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif menjadi pengurus organisasi di Himpunan Mahasiswa Farmasi (HIMAFARSI) sebagai Sekretaris Umum selama 2 periode kepengurusan dan Lampung University Medical Research (LUNAR) sebagai anggota Divisi Ilmiah.

SANWACANA

Rasa syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, karena atas Rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Sholawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammda SAW.

Skripsi dengan judul “Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Empiris Terhadap Luaran Klinis Pada Pasien Rawat Inap Ulkus Diabetikum Menggunakan Metode *Gyssens* di RSUD Pringsewu Tahun 2022” ini disusun untuk memenuhi syarat dalam mencapai gelar sarjana farmasi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari doa, saran, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak sehingga penulis dengan segala kerendahan hati ingin mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Oktafany, S.Ked., M.Pd.Ked, selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. Prof. Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked., M.Kes., Sp.KKLP. selaku Pembimbing I dan Pembimbing Akademik atas segala kesediaan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan ilmu, arahan, masukan, dan motivasi yang membangun, serta ilmu yang begitu bermanfaat sedari awal masuk perkuliahan hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik;
5. apt. Ervina Damayanti, S.Farm., M.Clin.Pharm. selaku Pembimbing II atas segala kesediaannya dalam memberikan ilmu, arahan, dan saran selama proses bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik;

6. apt. Muhammad Fitra Wardhana, S.Farm., M.Farm. selaku Pembahas atas segala kesediaannya dalam memberi ilmu, koreksi, saran, dan arahan yang diperlukan penulis untuk menyelesaikan skripsi dengan baik;
7. Seluruh dosen pengajar, staf, dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu yang telah diberikan selama penulis menempuh pendidikan preklinik serta bantuannya dalam proses penyusunan skripsi penulis;
8. Seluruh pihak RSUD Pringsewu yang telah memberi kesempatan, saran yang membantu kelancaran dalam proses pengumpulan data selama penelitian berlangsung;
9. Ibunda tercinta, Khotimah Ningsih, yang selalu memberikan doa yang tulus dan selalu mengalir dalam setiap kesempatan, nasihat, bimbingan, semangat, dan kasih sayang yang tidak pernah putus, serta senantiasa menemani dan mendukung dalam setiap langkah penulis;
10. Ayahanda tercinta, Rudi Efendi, yang selalu memberikan dukungan, waktu, bantuan, nasihat, seluruh usaha yang dikerahkan, serta kasih sayang yang tidak pernah putus pada penulis;
11. Adikku tersayang, Velgi Rafel Allana yang telah memberikan semangat, dukungan, bantuan, serta doa-doa yang tulus bagi penulis;
12. Saudaraku, Mba Cici, yang senantiasa membantu, mengarahkan, memberikan semangat, perhatian dan selalu ada dalam proses penyusunan skripsi ini;
13. Kepada *support system* terbaik, Iqbal yang selalu ada dan memberikan arahan, bantuan, semangat dan menjadi pendengar yang baik dalam segala keluh kesah yang harus dilewatu dalam proses perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini;
14. Teman-temanku, Halo Samlikum, Galuh, Gracylia, Lubna dan Sahanaz, yang selalu memberi dukungan, saran, bantuan, doa, dan menemani penulis di masa-masa bahagia dan sulit penulis selama kuliah;
15. Teman-temanku, Mimin, Ulfi dan Lintang, yang selalu memberi dukungan, bantuan, dan menemani setiap perjalanan penulis sejak SMA hingga sekarang;

16. Teman seperbimbingan Farah, Triana dan Mesi karena telah menjadi teman yang memotivasi, menguatkan satu sama lain dan berkontribusi banyak untuk menyelesaikan skripsi ini;
17. Teman-teman, T20MBOSIT 2020 Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah berjuang bersama-sama selama masa pendidikan;
18. Semua pihak yang turut membantu dana terlibat dalam perjalanan studi penulis dan penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan balasan atas segala dukungan serta bantuannya yang telah diberikan kepada penulis. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, karena kesempurnaan itu hanya milik Allah SWT. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran untuk masukkan kedepannya. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi orang banyak dan dapat menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca. Aamiin.

Bandar Lampung, 14 Mei 2024

Penulis,

Sephia Aruma Mutiara

ABSTRACT

RATIONALITY OF EMPIRIC ANTIBIOTICS ON CLINICAL OUTCOMES FOR DIABETIC FOOT ULCERS IN THE INPATIENTS ROOM USING THE GYSSENS METHOD AT PRINGSEWU HOSPITAL IN 2022

By

SEPHIA ARUMA MUTIARA

Background: Diabetic foot ulcers are open wounds on the surface of the skin of diabetic patients which cause disorders of the peripheral and autonomic nerves. If the infection in a diabetic ulcer is not treated immediately, it can require amputation. Apart from monitoring blood sugar levels, one of the actions that can be taken is empiric antibiotic therapy. The high irrational use of antibiotics can result in increased medical costs and the risk of antibiotic resistance.

Method: This research method is observational analytic with a cross-sectional approach carried out retrospectively. The sample in this study consisted of 69 medical record at the inpatients with diabetic ulcers of RSUD Pringsewu in 2022. Data collection was carried out using a purposive sampling method. Antibiotic evaluation was carried out qualitatively using the *Gyssens* method.

Results: The results of bivariate statistical analysis showed that there was a significant relationship between the rationality of empirical antibiotic use and the clinical outcomes of inpatients with diabetic ulcers at RSUD Pringsewu in 2022.

Conclusion: There is a relationship between the rationality of empirical antibiotic use and the clinical outcomes of inpatients with diabetic ulcers at Pringsewu Regional Hospital in 2022.

Keywords: Empiric antibiotics, Gyssens, Clinical Outcomes, Diabetic Ulcers

ABSTRAK

RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK EMPIRIS TERHADAP LUARAN KLINIS PADA PASIEN RAWAT INAP ULKUS DIABETIKUM MENGGUNAKAN METODE *GYSSENS* DI RSUD PRINGSEWU TAHUN 2022

Oleh

SEPHIA ARUMA MUTIARA

Latar belakang: Ulkus diabetikum adalah luka terbuka pada permukaan kulit pasien diabetes yang menyebabkan gangguan pada saraf perifer dan otonom. Jika infeksi pada ulkus diabetikum tidak segera diatasi maka dapat memerlukan tindakan amputasi. Selain dengan pemantauan kadar gula darah, salah satu tindakan yang dapat dilakukan adalah terapi antibiotik empiris. Tingginya penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat mengakibatkan peningkatan biaya pengobatan serta risiko resistensi antibiotik.

Metode: Metode penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional* yang dilakukan secara retrospektif. Sampel dalam penelitian ini terdiri dari 69 data rekam medis pasien rawat inap ulkus diabetikum di RSUD Pringsewu tahun 2022. Pengambilan data dilakukan dengan metode *purposive sampling*. Evaluasi antibiotik dilakukan secara kualitatif dengan menggunakan metode *gyssens*.

Hasil: Hasil analisis statistik bivariat menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris terhadap luaran klinis pasien rawat inap ulkus diabetikum di RSUD Pringsewu tahun 2022.

Kesimpulan: Terdapat hubungan rasionalitas penggunaan antibiotik empiris terhadap luaran klinis pasien rawat inap ulkus diabetikum di RSUD Pringsewu tahun 2022.

Kata Kunci: Antibiotik Empiris, *Gyssens*, Luaran Klinis, Ulkus Diabetikum

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|----------------|
| DAFTAR ISI | i |
| DAFTAR TABEL | v |
| DAFTAR GAMBAR | vi |
| DAFTAR LAMPIRAN | vii |
| | |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 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. Bagi Peneliti | 5 |
| 1.4.2. Bagi Instansi Kesehatan | 5 |
| 1.4.3. Bagi Instansi Pendidikan | 6 |
| 1.4.4. Bagi Peneliti Selanjutnya | 6 |
| | |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 7 |
| 2.1 Diabetes Melitus | 7 |
| 2.1.1 Definisi | 7 |
| 2.1.2 Klasifikasi..... | 8 |
| 2.1.3 Patofisiologi..... | 8 |
| 2.1.4 Diagnosis | 9 |
| 2.2 Ulkus Diabetikum | 11 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2.1 Definisi | 11 |
| 2.2.2 Klasifikasi..... | 11 |
| 2.2.3 Epidemiologi | 13 |
| 2.2.4 Patofisiologi..... | 13 |
| 2.2.5 Faktor Risiko | 15 |
| 2.2.6 Tanda dan Gejala..... | 17 |
| 2.2.7 Tatalaksana..... | 17 |
| 2.3 Antibiotik | 22 |
| 2.3.1 Definisi | 22 |
| 2.3.2 Penggolongan Antibiotik..... | 22 |
| 2.3.3 Prinsip Terapi Antibiotik..... | 25 |
| 2.3.4 Antibiotik Empiris pada Ulkus Diabetikum..... | 27 |
| 2.4 Evaluasi Penggunaan Antibiotik..... | 32 |
| 2.4.1 Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotik..... | 32 |
| 2.4.2 Evaluasi Kuantitatif Penggunaan Antibiotik..... | 32 |
| 2.5 Alur <i>Gyssens</i> | 33 |
| 2.6 Luaran Klinis Pasien Ulkus Diabetikum | 35 |
| 2.7 Kerangka Teori | 36 |
| 2.8 Kerangka Konsep..... | 37 |
| 2.9 Hipotesis | 37 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 38 |
| 3.1 Desain Penelitian | 38 |
| 3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian | 38 |
| 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian..... | 38 |
| 3.3.1 Populasi | 38 |
| 3.3.2 Sampel | 38 |
| 3.4 Cara Pengambilan Sampel | 39 |
| 3.5 Variabel Penelitian..... | 40 |
| 3.6 Definisi Operasional | 40 |
| 3.7 Instrumen Penelitian | 42 |
| 3.8 Alur Penelitian | 43 |

| | |
|--|-----------|
| 3.9 Teknik Pengolahan Data | 43 |
| 3.10 Teknik Analisis Data | 44 |
| 3.11 Etika Penelitian | 45 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 46 |
| 4.1 Hasil Penelitian | 47 |
| 4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian | 47 |
| 4.1.2 Komorbiditas Pasien | 48 |
| 4.1.3 Profil Penggunaan Antibiotik Empiris Pada Pasien Ulkus Diabetikum | 49 |
| 4.1.4 Evaluasi Penggunaan Antibiotik Empiris Menggunakan Metode <i>Gyssens</i> | 49 |
| 4.1.5 Hubungan Rasionalitas Antibiotik Empiris Terhadap Luaran Klinis Pasien Ulkus Diabetikum | 50 |
| 4.2 Pembahasan Umum | 51 |
| 4.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian | 51 |
| 4.2.2 Komorbiditas Pasien | 56 |
| 4.2.3 Profil Penggunaan Antibiotik Empiris Pada Pasien Ulkus Diabetikum | 58 |
| 4.2.4 Evaluasi Penggunaan Antibiotik Empiris Menggunakan Metode <i>Gyssens</i> | 60 |
| 4.2.5 Hubungan Rasionalitas Antibiotik Empiris Terhadap Luaran Klinis Pasien Ulkus Diabetikum | 70 |
| 4.3 Pembahasan Khusus | 75 |
| 4.4 Keterbatasan Penelitian | 79 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | 80 |
| 5.1 Kesimpulan | 80 |
| 5.2 Saran | 80 |
| DAFTAR PUSTAKA | 82 |
| LAMPIRAN | 91 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|---|----------------|
| Tabel 1. Klasifikasi Diabetes Melitus | 8 |
| Tabel 2. Klasifikasi Ulkus Diabetikum menurut <i>Meggitt-Wagner</i> | 12 |
| Tabel 3. Klasifikasi Tingkat Keparahan Infeksi Ulkus Diabetikum menurut IDSA/PEDIS | 12 |
| Tabel 4. Sediaan Insulin yang Beredar di Indonesia | 20 |
| Tabel 5. Pilihan Terapi Antibiotik Empiris Ulkus Diabetikum menurut IWGDF/IDSA 2023 | 29 |
| Tabel 6. Regimen Antibiotik Empiris dan <i>Monitoring</i> Ulkus Diabetikum..... | 30 |
| Tabel 7. Definisi Operasional..... | 41 |
| Tabel 8. Karakteristik Pasien Ulkus Diabetikum RSUD Pringsewu tahun 2022 | 47 |
| Tabel 9. Komorbiditas Pasien Ulkus Diabetikum RSUD Pringsewu tahun 2022 | 48 |
| Tabel 10. Profil Penggunaan Antibiotik Empiris | 49 |
| Tabel 11. Rasionalitas Antibiotik Empiris Metode <i>Gyssens</i> | 50 |
| Tabel 12. Hubungan Rasionalitas Antibiotik Empiris Terhadap Luaran Klinis .. | 50 |
| Tabel 13. Ketidaksesuaian Pemilihan Antibiotik Empiris | 63 |
| Tabel 14. Ketidaksesuaian Durasi Terlalu Lama Penggunaan Antibiotik Empiris | 65 |
| Tabel 15. Ketidaksesuaian Durasi Terlalu Singkat Penggunaan Antibiotik Empiris..... | 65 |
| Tabel 16. Ketidaksesuaian Dosis Antibiotik Empiris..... | 67 |
| Tabel 17. Ketidaksesuaian Interval Antibiotik Empiris | 68 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|---|----------------|
| Gambar 1. Patofisiologi Ulkus Diabetikum. | 14 |
| Gambar 2. Alur <i>Gyssens</i> | 34 |
| Gambar 3. Kerangka Teori | 36 |
| Gambar 4. Kerangka Konsep..... | 37 |
| Gambar 5. Alur Penelitian | 43 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|-----|
| Lampiran 1. Lembar Pengumpulan Data | 88 |
| Lampiran 2. Persetujuan Etik Penelitian | 94 |
| Lampiran 3. Surat Keterangan Penelitian RSUD Pringsewu | 95 |
| Lampiran 4. Data Subjek Penelitian..... | 95 |
| Lampiran 5. Hasil Analisis Univariat Karakteristik Subjek Penelitian..... | 103 |
| Lampiran 6. Hasil Analisis Bivariat Uji Statistik <i>Chi-Square</i> | 105 |
| Lampiran 7. Dokumentasi Pengambilan Data..... | 106 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah salah satu masalah kesehatan utama yang dihadapi masyarakat di seluruh penjuru dunia (Rossboth *et al.*, 2021). DM atau sering dikenal dengan kencing manis merupakan suatu kondisi kronis dimana terjadi peningkatan kadar glukosa di dalam darah secara signifikan sebab tubuh tidak dapat memproduksi atau menggunakan insulin dengan efektif. Akibatnya, glukosa dalam darah tidak dapat dimetabolisme dengan baik (Lestari *et al.*, 2021; PERKENI, 2021).

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit yang disebut dengan “*the silent killer*” karena penyakit ini umumnya muncul secara diam-diam bahkan tanpa gejala sehingga separuh dari populasi yang terkena diabetes tidak menyadari bahwa mereka menderita kondisi ini (Hestiana, 2017). Prevalensi diabetes seluruh dunia menurut data statistik *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2021 menyatakan bahwa pada tahun 2021 kelompok usia 20-79 tahun diperkirakan sebesar 10,5% (536,6 juta) dan akan meningkat pada tahun 2024 menjadi sebesar 12,2% (783,2 juta) (Magliano *et al.*, 2021).

Berdasarkan laporan dari *International Diabetes Federation* (IDF) melansir dari berbagai sumber, pada tahun 2022 Indonesia adalah negara kelima dengan pasien diabetes terbanyak di seluruh dunia dengan angka 19,5 juta penderita setelah China 140,9 juta (Magliano *et al.*, 2021).

Menurut Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, menyatakan bahwa di Provinsi Lampung, prevalensi diabetes melitus mencapai tingkat sekitar 0,99% dengan jumlah individu yang menderita sekitar 31.462 pasien yang didiagnosa oleh dokter dari berbagai kelompok usia. Hasil serupa menunjukkan bahwa Kabupaten Pringsewu menempati urutan ke empat dengan prevalensi diabetes mencapai 1,13% dengan jumlah individu yang menderita sekitar 1.494 pasien (RISKESDAS, 2018).

Diabetes melitus disebut sebagai "*the great imitator*" karena memiliki kemampuan untuk menimbulkan berbagai komplikasi, baik akut maupun kronis (Sari *et al.*, 2018). Salah satu komplikasi kronis yang paling umum adalah ulkus diabetikum yaitu sekitar 6,3% pasien diabetes melitus di seluruh dunia (Wang *et al.*, 2022). Dari perkiraan 537 juta orang di seluruh dunia yang menderita diabetes, 19-34% mengalami ulkus diabetikum dalam hidup mereka (McDermott *et al.*, 2023).

Ulkus atau luka diabetikum adalah luka terbuka pada permukaan kulit pasien diabetes yang menyebabkan gangguan pada saraf perifer dan otonom (Junaidin, 2018). Hal ini terjadi karena sejumlah faktor termasuk kadar glukosa darah yang tidak terkontrol dengan baik, komplikasi makroangiopati yang mengakibatkan vaskular insufisiensi, neuropati dan potensi infeksi karena kondisi yang mendukung pertumbuhan bakteri (Sari *et al.*, 2018). Menurut penelitian yang dilakukan Eltrikanawati tahun 2021 menyatakan bahwa risiko mengalami luka kaki diabetik adalah 4,2 kali lebih besar pada pasien DM Tipe 2 dengan kadar glukosa yang tidak terkontrol (Eltrikanawati, 2021).

Di Indonesia, prevalensi penderita ulkus diabetikum mencapai 15% dan sebesar 80% merupakan sebab utama perawatan rumah sakit pada komplikasi diabetes melitus (Oktorina *et al.*, 2019). Jika infeksi pada ulkus diabetikum tidak segera diatasi maka dapat dengan cepat menyebar dan menjangkau lapisan jaringan yang lebih dalam. Infeksi yang parah dapat

merusak jaringan lunak dan bahkan mencapai tulang yang pada akhirnya memerlukan tindakan amputasi. Tindakan yang tepat dalam mengatasi infeksi dapat mengurangi risiko amputasi hingga 40%. Kondisi seperti ulkus diabetikum dapat memengaruhi kualitas hidup penderita (Setyoningsih *et al.*, 2022).

Selain dengan *monitoring* kadar gula darah, salah satu tindakan yang dapat dilakukan adalah mengatasi infeksi pada ulkus diabetikum dengan terapi antibiotik yang bertujuan untuk mengeliminasi bakteri penyebab ulkus diabetikum. Pada ulkus diabetikum yang terinfeksi, terapi antibiotik dapat bersifat empiris maupun definitif. Antibiotik empiris biasanya digunakan untuk memulai terapi pasien dengan ulkus diabetikum (Kwon & Armstrong, 2018). Terapi ini merupakan upaya pasien untuk pemulihan dan peningkatan kualitas hidupnya. Oleh karena itu, penting untuk menggunakan antibiotik dengan rasional (Setyoningsih *et al.*, 2022).

Tingginya penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat mengakibatkan peningkatan biaya pengobatan serta risiko resistensi antibiotik (Iqbal *et al.*, 2020). Resistensi antibiotik merupakan ancaman kesehatan masyarakat global yang mendesak, setiap tahun menewaskan sedikitnya 1,27 juta orang di seluruh dunia dan menyebabkan hampir 5 juta kematian pada tahun 2019 (WHO, 2023). Selain itu, penggunaan antibiotik yang tidak rasional juga dapat menyebabkan ketidakefektifan terapi dan berisiko terjadinya perburukan klinik pasien (Damayanti *et al.*, 2021). Salah satu cara mengendalikan resistensi antibiotik adalah dengan mengevaluasi penggunaan antibiotik (Anggraini *et al.*, 2020). Evaluasi penggunaan antibiotik ini bisa dilakukan secara kuantitatif maupun kualitatif (Kemenkes RI, 2011). Metode *Gyssens* merupakan metode untuk mengevaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik berdasarkan ketepatan indikasi, efektivitas, toksisitas, harga dan spektrum, lama pemberian, dosis, interval, rute dan waktu pemberian (Rusmini, 2016).

Pada penelitian Setiyanto tahun 2020 menyatakan adanya penggunaan antibiotik empiris pada pasien dengan ulkus diabetikum yang umumnya diberikan secara kombinasi antibiotik seftriakson dengan metronidazol di ruang rawat inap RSUP dr. Moewardi Surakarta dan RSUD Bagas Waras Klaten. Hasil analisis statistik penelitian tersebut menyebutkan, adanya hubungan yang signifikan antara rasionalitas antibiotik empiris terhadap *outcome* terapi ($p\ value = 0,041$), tetapi tidak berpengaruh secara signifikan terhadap angka leukosit ($p\ value = 0,235$) pasien ulkus diabetikum (Setiyanto *et al.*, 2020). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Anggriani tahun 2015 menunjukkan antibiotik pada pasien infeksi kaki diabetik yang digunakan belum efektif dan *clinical outcomes* yang dihasilkan lebih banyak memburuk dibandingkan membaik (Anggriani *et al.*, 2015).

Berdasarkan beberapa penelitian di atas masih banyak penggunaan antibiotik di rumah sakit yang tidak tepat terutama pada pasien ulkus diabetikum. Oleh karenanya perlu dilakukan evaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif. Ketidakrasionalan penggunaan antibiotik dapat menghasilkan perburukan luaran klinik serta memperpanjang masa rawat inap pada pasien ulkus diabetikum. Berdasarkan latar belakang yang telah disebutkan sebelumnya, peneliti tertarik untuk mengetahui bagaimana rasionalitas penggunaan antibiotik empiris pada pasien ulkus diabetikum dan pengaruhnya terhadap luaran klinis pada pasien rawat inap ulkus diabetikum di Rumah Sakit Umum Daerah Pringsewu pada tahun 2022.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana rasionalitas penggunaan antibiotik empiris pada pasien rawat inap ulkus diabetikum di Rumah Sakit Umum Daerah Pringsewu Tahun 2022 dengan metode *Gyssens*?
2. Apakah terdapat hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris terhadap luaran klinis pada pasien rawat inap ulkus diabetikum di Rumah Sakit Umum Daerah Pringsewu Tahun 2022?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah mengevaluasi antibiotik secara kualitatif serta menganalisis hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien rawat inap ulkus diabetikum di Rumah Sakit Umum Daerah Pringsewu Tahun 2022.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rasionalitas penggunaan antibiotik empiris pada pasien rawat inap ulkus diabetikum di Rumah Sakit Umum Daerah Pringsewu Tahun 2022 dengan metode *Gyssens*.
2. Mengetahui hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris terhadap luaran klinis pada pasien rawat inap ulkus diabetikum di Rumah Sakit Umum Daerah Pringsewu Tahun 2022.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Peneliti

Manfaat bagi peneliti dari penelitian ini yaitu meningkatnya pemahaman dan pengalaman dalam menerapkan pengetahuan yang telah diperoleh selama perkuliahan ke dalam suatu disiplin ilmu.

1.4.2. Bagi Instansi Kesehatan

Manfaat penelitian ini bagi instansi kesehatan adalah hasil yang didapat bisa dijadikan bahan pertimbangan rumah sakit dalam meningkatkan kualitas pelayanan yang optimal terutama penggunaan antibiotik yang sehingga dapat mencapai hasil terapi yang baik.

1.4.3. Bagi Instansi Pendidikan

Hasil penelitian ini dapat menjadi referensi dan sumber informasi di bidang kesehatan sebagai bahan untuk penelitian selanjutnya terkait penyakit ulkus diabetikum yang lebih mendalam lagi di masa yang akan datang.

1.4.4. Bagi Peneliti Selanjutnya

Penelitian ini dapat dijadikan bahan acuan dan masukan untuk melakukan studi yang berkaitan dengan rasionalitas penggunaan antibiotik empiris pada pasien ulkus diabetikum.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan sekelompok kelainan metabolisme yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah secara kronis (Schwinghammer *et al.*, 2021). Hal ini terjadi ketika pankreas tidak dapat menghasilkan insulin dengan cukup atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan efektif (Wardatu *et al.*, 2019). Insulin adalah hormon yang dihasilkan oleh pankreas dan memiliki peran krusial dalam mengatur keseimbangan glukosa dalam darah yang kemudian masuk ke dalam sel-sel tubuh sebagai sumber energi. Dengan demikian, gangguan dalam produksi insulin atau resistensi terhadap insulin dapat menjadi penyebab diabetes melitus (Yuniastuti *et al.*, 2018).

Diabetes melitus adalah keadaan hiperglikemia kronis disertai dengan berbagai gangguan metabolisme lain yang dapat mengakibatkan kerusakan pada berbagai sistem organ dalam tubuh. Hal ini dapat mengakibatkan perkembangan komplikasi serius yang mempengaruhi fungsi tubuh dan berpotensi menjadi ancaman bagi kehidupan seseorang. Diantara komplikasi ini, yang paling sering terjadi adalah kerusakan pada sistem pembuluh darah kecil (mikrovaskular) seperti retinopati (kerusakan pada mata), nefropati (kerusakan pada ginjal), dan neuropati (kerusakan pada saraf), serta komplikasi pada pembuluh darah besar (makrovaskular) yang dapat

meningkatkan 2-4 kali lipat risiko penyakit kardiovaskular (Goyal & Jialal, 2023).

2.1.2 Klasifikasi

Diabetes melitus dapat diklasifikasikan ke dalam 4 kategori, sebagai berikut:

Tabel 1. Klasifikasi Diabetes Melitus

| Klasifikasi | Definisi |
|-------------|--|
| Tipe 1 | Akibat rusaknya sel autoimun, biasanya menyebabkan defisiensi insulin absolut, termasuk diabetes autoimun laten pada usia dewasa. |
| Tipe 2 | Akibat dari hilangnya sekresi insulin sel beta pankreas secara progresif yang sering terjadi karena resistensi insulin. |
| Gestasional | Jenis diabetes yang terdiagnosis pada usia kehamilan trimester kedua atau ketiga, umumnya tidak menunjukkan adanya diabetes sebelum kehamilan. |
| Tipe Lain | Jenis diabetes tertentu yang disebabkan oleh penyebab lain, seperti sindrom diabetes monogenik (diabetes neonatal dan diabetes usia muda), penyakit pankreas eksokrin (fibrosis kistik dan pankreatitis), dan penggunaan obat-obatan (glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS, atau terapi setelah transplantasi organ). |

Sumber: (*American Diabetes Association, 2021; PERKENI, 2021*).

2.1.3 Patofisiologi

DM adalah penyakit yang dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan. Interaksi antara faktor-faktor ini berperan dalam perkembangan dan manifestasi diabetes melitus. Diabetes melitus tipe 1 disebabkan karena kerusakan pada sel-sel beta pankreas, yang mengganggu produksi insulin oleh sel-sel tersebut. Hal ini disebabkan oleh adanya reaksi autoimun dalam tubuh yang mengarah pada peradangan pada sel-sel beta pankreas (Lestari *et al.*, 2021). Akibatnya, antibodi yang disebut *Islet Cell Antibody (ICA)* mulai terbentuk dalam tubuh. Ketika antibodi ICA berinteraksi dengan sel-sel beta pankreas, hal ini menyebabkan kerusakan atau

bahkan kehancuran sel-sel beta pankreas tersebut. Karena rusaknya sel beta pankreas, tubuh menjadi kekurangan insulin atau bahkan tidak dapat memproduksi insulin sama sekali. Tanpa adanya insulin, tubuh tidak dapat mengatur glukosa darah dengan baik. Kadar glukosa darah menjadi tinggi dan glukosa dalam darah tidak dapat masuk ke dalam sel-sel tubuh sebagai sumber energi (Sagita *et al.*, 2020).

DM tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Pada mulanya, peningkatan resistensi insulin menyebabkan hiperfungsi sel beta pankreas untuk mencapai peningkatan sekresi insulin yang bersifat kompensatoris guna menjaga kadar glukosa dalam darah tetap normal (Banday *et al.*, 2020). Seiring perkembangan penyakit, sel beta pankreas mengalami perubahan yang mengakibatkan penurunan kemampuannya dalam mensekresi insulin secara efektif sehingga tubuh tidak dapat mempertahankan glukosa tubuh tetap stabil sehingga menyebabkan hiperglikemia. Mayoritas pasien DM tipe 2 cenderung mengalami obesitas atau memiliki persentase lemak tubuh yang tinggi, terutama terkonsentrasi di area perut. Jaringan adiposa meningkatkan resistensi insulin melalui berbagai mekanisme inflamasi, termasuk peningkatan pelepasan asam lemak bebas dan disfungsi dalam regulasi adipokin (Goyal & Jialal, 2023).

2.1.4 Diagnosis

Gejala klinis diabetes melitus pada setiap penderita berbeda-beda. Pada gejala klasik/gejala khas diabetes melitus, seperti sering berkemih (*poliuria*), kehausan yang berlebihan (*polidipsia*), peningkatan nafsu makan (*polifagia*) dan penurunan berat badan. Selain itu, gejala lain yang perlu diperhatikan termasuk badan lemah, sensasi kesemutan, rasa gatal, kaburnya penglihatan,

disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva pada wanita (PERKENI, 2021).

Berikut ini merupakan beberapa pilihan kriteria laboratorium yang dapat digunakan dalam mendiagnosis diabetes melitus menurut (*American Diabetes Association, 2021*) yaitu sebagai berikut:

1. Gula Darah Puasa (GDP)

Pemeriksaan GDP dilakukan ketika pasien dalam kondisi tidak mendapat asupan kalori dalam waktu setidaknya selama 8 jam. Pasien dikatakan menderita diabetes melitus ketika hasil pemeriksaan GDP ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L).

2. Hemoglobin A1c (HbA1c)

Pemeriksaan HbA1c merupakan pemeriksaan yang sering digunakan oleh kebanyakan pasien dikarenakan dapat diperiksa kapan saja dan tidak membutuhkan persiapan apapun seperti puasa. HbA1c menunjukkan rata-rata kadar gula darah dalam jangka waktu sekitar 2 hingga 3 bulan terakhir. Pasien yang terdiagnosa diabetes melitus memiliki kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol).

3. Gula Darah 2 Jam Post Prandial (GD2PP)

Pemeriksaan GD2PP bertujuan untuk mengukur kadar gula darah lanjutan setelah berpuasa, lalu diukur 2 jam setelah makan. Pasien dikatakan menderita diabetes melitus ketika pemeriksaan GD2PP mencapai ≥ 200 mg/dL.

4. Gula Darah Sewaktu (GDS)

Pemeriksaan GDS dilakukan pada jam tertentu secara acak. Nilai kadar gula darah mencapai ≥ 200 mg/dL (11.1mmol/L) dengan gejala klinis menunjukkan pasien menderita diabetes melitus.

2.2 Ulkus Diabetikum

2.2.1 Definisi

Ulkus diabetikum merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien diabetes yang telah berlangsung lama dan tidak terkontrolnya glukosa darah dengan baik (Ayu *et al.*, 2022). Ulkus diabetikum didefinisikan sebagai luka yang merusak epidermis dan setidaknya sebagian dari dermis pada pasien dengan diabetes (McDermott *et al.*, 2023). Ulkus diabetikum adalah luka dengan ketebalan penuh, nekrosis kulit atau gangren di bawah pergelangan kaki yang disebabkan oleh tekanan berulang pada kaki dan sering terkait dengan komplikasi kronis DM seperti neuropati perifer (Chuan *et al.*, 2015).

Luka dapat muncul secara spontan atau sebagai akibat dari trauma, seperti tertusuk benda tajam, kemasukan pasir, terluka karena pemakaian alas kaki yang terlalu ketat dan keras. Jika infeksi yang berkelanjutan tidak ditangani segera dan adanya bakteri anaerob yaitu *Clostridium* akan mengakibatkan gangren (Kartika, 2017). Gangren adalah luka yang tidak kunjung sembuh karena pembuluh darah yang memperdarahi darah luka sudah mati/rusak sehingga tidak dapat menyalurkan nutrisi, sel imun dan oksigen (Bharati *et al.*, 2019).

2.2.2 Klasifikasi

Pengklasifikasian ulkus diabetikum merupakan salah satu upaya yang penting dilakukan untuk menilai algoritma terapi yang tepat (Mehraj, 2018). Salah satu sistem pengklasifikasian yang digunakan yaitu klasifikasi *Meggitt-Wagner*. Semakin tinggi derajat keparahan maka semakin besar kemungkinan amputasi dan semakin rendah tingkat kesembuhan serta perbaikan (Liao *et al.*, 2022).

Tabel 2. Klasifikasi Ulkus Diabetikum menurut *Meggitt-Wagner*

| Derajat | Lesi | Tatalaksana |
|---------------|---|---|
| 0 | Tidak ada ulserasi, tetapi memiliki potensi risiko | Upaya pencegahan |
| 1 (ringan) | Ulkus superfisial, terlokalisasi pada kulit dan jaringan subkutan | Kontrol gula darah dan pemberian antibiotik |
| 2 (sedang) | Ulkus dalam, disertai selulitis tanpa abses/kelainan tulang | <i>Debridement</i> , antibiotik, dan kontrol gula darah |
| 3 (sedang) | Ulkus dalam, disertai abses yang luas dan dalam serta osteomyelitis | <i>Debridement</i> , dan amputasi dini |
| 4 (berat) | Gangren terlokasi hanya pada ibu jari kaki/tumit | <i>Debridement</i> dan amputasi |
| 5 (berat) | Gangren di seluruh kaki | Amputasi di bawah lutut |

Sumber: (Nisak, 2021; PERKENI, 2021).

Terdapat pengklasifikasian ulkus diabetikum berdasarkan tingkat keparahan infeksi menurut *Antibiotic Management Clinical* yaitu sebagai berikut:

Tabel 3. Klasifikasi Tingkat Keparahan Infeksi Ulkus Diabetikum menurut IDSA/PEDIS

| Klasifikasi PEDIS | Manifestasi Klasifikasi Infeksi |
|-------------------|--|
| Tidak terinfeksi | Tidak terdapat tanda atau gejala infeksi lokal |
| Infeksi ringan | Adanya infeksi, ditandai dengan adanya minimal 2 tanda berikut: <ol style="list-style-type: none"> 1. Edema atau indurasi lokal 2. Eritema antara 0,5-2 cm di sekitar ulkus 3. Nyeri tekan atau nyeri lokal 4. Area sekitar luka terasa hangat 5. Keluarnya cairan bernanah (sekret purulen, keruh-putih) |
| Infeksi sedang | Infeksi lokal dengan eritema >2 cm di sekitar ulkus, atau hingga jaringan yang lebih dalam dari kulit dan jaringan subkutan (misalnya tendon, otot, sendi, tulang) serta tidak ada tanda atau gejala sistemik (lihat di bawah) |
| Infeksi berat | Infeksi lokal dengan 2 atau lebih tanda atau gejala berikut ini: <ol style="list-style-type: none"> 1. Suhu tubuh >38°C atau <36°C 2. Detak jantung >90 kali/menit 3. Laju napas >20 kali/menit atau PaCO₂ <32mmHg 4. Jumlah leukosit <4x10⁹/L atau > 12x10⁹/L |

Sumber: (IWGDF, 2019).

2.2.3 Epidemiologi

Seiring dengan meningkatnya jumlah penderita diabetes setiap tahunnya, kejadian ulkus kaki diabetik juga akan meningkat. Dari perkiraan 537 juta orang di seluruh dunia yang menderita diabetes, 19-34% mengalami ulkus diabetikum dalam hidup mereka. Sekitar 20% dari mereka yang mengalami ulkus diabetikum akan memerlukan amputasi ekstremitas bawah baik yang ringan (di bawah mata kaki), berat (di atas mata kaki) bahkan keduanya. Persistensi waktu penyembuhan yang lama dan tingkat kekambuhan dalam satu tahun di atas 20% belum membaik dalam 15-20 tahun terakhir meskipun terdapat perbaikan klinis dalam perawatan luka dan teknik revaskularisasi. Sebanyak 10% dari penderita ulkus diabetikum meninggal dalam satu tahun setelah diagnosis awal ulkus diabetikum (McDermott *et al.*, 2023).

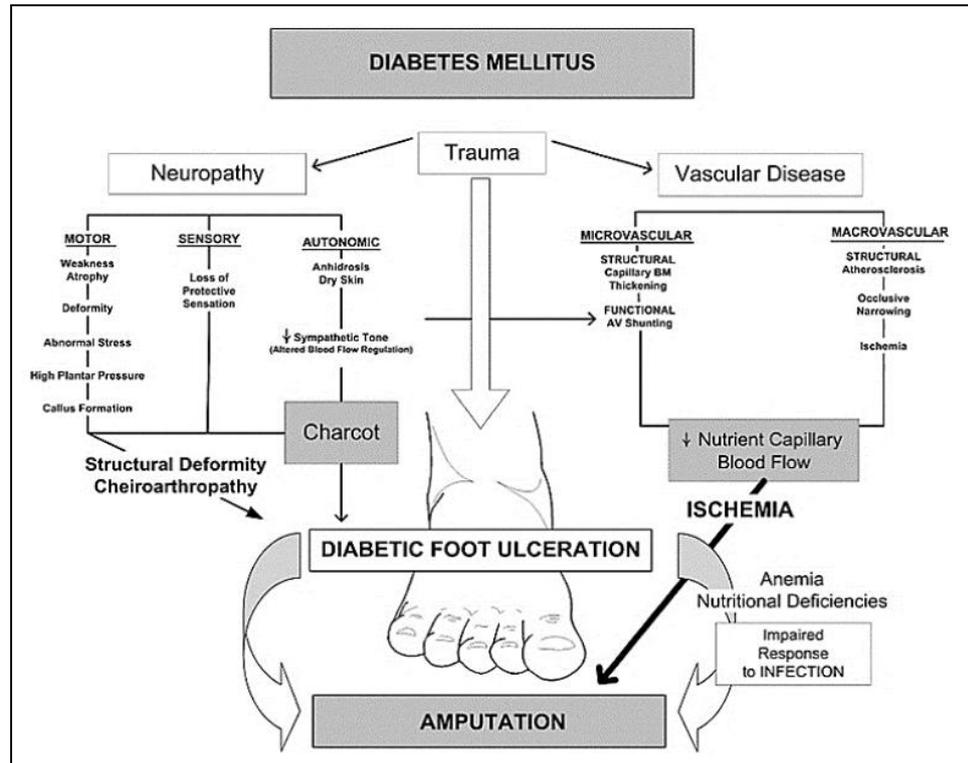
Ulkus diabetikum dapat terjadi pada semua usia namun paling banyak terjadi pada pasien diabetes melitus yang berusia 45 tahun ke atas (Oliver, 2023). Ulkus diabetikum lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan dan lebih banyak terjadi pada pasien diabetes tipe 2 dibandingkan pasien diabetes tipe 1. Pasien dengan ulkus diabetikum berusia lebih tua memiliki indeks massa tubuh (IMT) lebih rendah, durasi diabetes lebih lama dan lebih sering dengan penyakit penyerta seperti hipertensi, retinopati diabetik dan memiliki riwayat merokok (Zhang *et al.*, 2017).

2.2.4 Patofisiologi

Mekanisme patofisiologi ulkus diabetikum dijelaskan sebagai berikut:

1. Neuropati

Mekanisme patofisiologi yang beragam menyebabkan pembentukan ulkus diabetikum, neuropati merupakan salah satu faktor yang memiliki peran paling berperan.



Gambar 1. Patofisiologi Ulkus Diabetikum (Ezhilarasu *et al.*, 2020).

Neuropati menyebabkan gangguan fungsi saraf sensorik, motorik dan otonom (Ezhilarasu *et al.*, 2020; Raja *et al.*, 2023).

a. Saraf Sensorik

Kurangnya sensasi perlindungan pada kaki membuat pasien diabetes rentan mengalami trauma. Gangguan sensorik ini terjadi karena peningkatan regulasi aldosa reduktase dan sorbitol dehidrogenase yang diinduksi hiperglikemia sehingga meningkatkan produksi fruktosa dan sorbitol. Produk glukosa ini terakumulasi dan menginduksi stres osmotik yang mengakibatkan berkurangnya sintesis myoinositol sel saraf dan konduksi saraf (Ezhilarasu *et al.*, 2020; Raja *et al.*, 2023).

b. Saraf Motorik

Disfungsi neuron motorik dapat menyebabkan pengecilan otot dan kelainan struktural pada kaki. Hal ini menyebabkan peningkatan tekanan secara fokal di berbagai zona kaki plantar dan meningkatkan risiko ulserasi (Raja *et al.*, 2023).

c. Saraf Otonom

Selain neuropati sensorik, diabetes dapat menyebabkan disfungsi saraf otonom yang mengakibatkan gangguan produksi keringat sehingga kaki rentan terhadap kekeringan dan kulit pecah-pecah (Raja *et al.*, 2023; Oliver, 2023).

2. Gangguan Pembuluh Darah Perifer

Ulkus diabetikum juga diketahui disebabkan oleh komplikasi gangguan pembuluh darah perifer. Komplikasi vaskular diabetes dibagi menjadi penyakit mikrovaskular dan makrovaskular. Pada keadaan diabetes, disfungsi sel endotel dan kelainan otot polos terjadi sebagai akibat dari penurunan vasodilator yang berasal dari endotel yang menyebabkan penyempitan arteri darah di kaki. Selanjutnya aterosklerosis dengan penebalan kapiler darah dan pengerasan dinding arteriol menyebabkan penyumbatan pada arteri besar seperti pembuluh darah femoro-poplitea dan aortoiliak sehingga mengakibatkan iskemia (Ezhilarasu *et al.*, 2020).

2.2.5 Faktor Risiko

Ulkus diabetikum disebabkan karena adanya tiga faktor yaitu: iskemia, neuropati dan infeksi. Namun ada juga faktor yang menjadi risiko terjadinya ulkus diabetikum yaitu, sebagai berikut:

1. Usia

Risiko ulkus diabetikum akan meningkat seiring bertambahnya usia yang terkait erat dengan durasi diabetes yang lebih lama, efek kumulatif dari hiperglikemia dan prevalensi yang lebih tinggi dari komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular (McDermott *et al.*, 2023). Pada usia yang lebih tua terjadi penurunan fungsi organ tubuh seperti halnya pankreas dalam memproduksi insulin. Hal ini dapat mengakibatkan penurunan sekresi atau resistensi insulin sehingga terjadi penurunan

sirkulasi darah besar ataupun sedang di tungkai, mengakibatkan risiko terjadinya ulkus diabetikum (Ayu *et al.*, 2022).

2. Jenis Kelamin

Ulkus diabetikum terjadi sekitar 1,5 kali lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita. Dalam beberapa penelitian, insiden amputasi kecil dan besar lebih tinggi di kalangan pria yaitu dengan perkiraan sebesar 1,4-3,5 kali lebih tinggi daripada wanita. Hal ini disebabkan karena kebanyakan laki-laki jarang memeriksakan ke layanan kesehatan, dan ketidakpatuhan terhadap pengobatan (Ayu *et al.*, 2022; McDermott *et al.*, 2023).

3. Obesitas

Pasien diabetes melitus yang mengalami obesitas memiliki risiko sebesar 2,65 kali lebih tinggi untuk mengalami ulkus diabetikum. Pada individu dengan diabetes yang memiliki kelebihan berat badan atau obesitas, resistensi insulin lebih sering terjadi. Terjadinya resistensi insulin dapat mengakibatkan aterosklerosis yang pada akhirnya mengganggu aliran darah ke kaki dan menyebabkan munculnya kondisi ulkus diabetikum (Ayu *et al.*, 2022).

4. Kontrol Glikemik

Ketidakmampuan untuk mengontrol kadar gula darah dengan baik merupakan salah satu faktor utama yang berkontribusi pada perkembangan ulkus diabetikum. Kadar glukosa darah yang tidak terkontrol dan terus meningkat dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah yang pada akhirnya mengakibatkan gangguan fungsi organ dan suplai darah yang tidak memadai ke jaringan (Ayu *et al.*, 2022; McDermott *et al.*, 2023). Dikatakan diabetes terkontrol dengan baik jika dapat diet nutrisi dengan menjaga pola makan, rutin minum obat, rutin olahraga dan mengecek kadar gula darah secara teratur (Martingsih, *et al.*, 2022).

5. Merokok

Kandungan nikotin yang ada dalam rokok dapat mengakibatkan kerusakan pada lapisan endotel dalam pembuluh darah. Hal ini dapat mengarah pada penempelan dan penggumpalan trombosit yang selanjutnya dapat menyebabkan kebocoran dalam pembuluh darah. Akibatnya, lipoprotein lipase akan berfungsi lebih lambat yang dapat mempermudah perkembangan aterosklerosis, suatu kondisi di mana pembuluh darah mengalami pengerasan akibat penumpukan lemak (Hidayatillah *et al.*, 2020).

2.2.6 Tanda dan Gejala

Ulkus diabetikum pada pasien diabetes dapat dideteksi secara dini dengan mengamati karakteristik berikut:

1. Kulit yang mengering, bersisik, retak-retak serta terasa kaku
2. Rambut kaki yang mengalami penipisan
3. Perubahan bentuk dan warna kuku seperti kuku yang menjadi lebih tebal, rapuh atau tumbuh ke dalam
4. Pada telapak kaki terdapat kalus (mata ikan)
5. Perubahan bentuk jari kaki, telapak kaki dan penonjolan tulang-tulang kaki
6. Adanya bekas luka atau riwayat amputasi pada jari-jari kaki
7. Sensasi baal, kesemutan atau ketidakmampuan merasakan nyeri pada kaki
8. Kedinginan pada kaki
9. Kulit kaki berwarna kemerahan, kebiruan hingga kehitaman

(PERKENI, 2021)

2.2.7 Tatalaksana

Secara umum tatalaksana ulkus diabetikum ditentukan oleh derajat keparahan ulkus, vaskularisasi dan adanya infeksi. Untuk menghindari tindakan amputasi pada keadaan ulkus dan gangren terapi awal yang diberikan yaitu dengan farmakologi dan non-

farmakologi di antaranya dengan pengolahan glukosa dengan obat hipoglikemik oral (OHO), insulin atau kombinasi keduanya dan penanganan infeksi dengan antibiotik serta *debridement*, *dressing*, revaskularisasi, *off-loading* (Everett & Mathioudakis, 2018).

1. Terapi Farmakologi

1) Kontrol Glikemik

Kontrol glikemik memiliki peran penting dalam penyembuhan ulkus diabetikum. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar glukosa darah yang tinggi berhubungan dengan penurunan fungsi fagositosis oleh sel leukosit sehingga menekan respon inflamasi dan mengurangi respon host terhadap infeksi (Tiana *et al*, 2021). Untuk mengontrol kadar glukosa darah dapat digunakan insulin maupun obat hipoglikemik oral (OHO).

Secara umum DM dapat diatasi dengan obat-obat antidiabetes yang sering disebut dengan obat hipoglikemik oral (OHO). Obat-obat hipoglikemik oral dibagi atas 6 golongan yaitu:

1. Golongan sulfonilurea

Sulfonilurea hanya efektif pada DM tipe 2 yang tidak begituberat atau sel beta pankreasnya masih bekerja cukup baik. Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Contohnya glibenklamid, glimepirid dan glipizid (PERKENI, 2021).

2. Golongan biguanide

Biguanide bekerja dengan meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin dan mengurangi produksi gula dalam hati. Obat ini tidak pernah menyebabkan masalah hipoglikemia dan tidak menaikkan berat badan. Contohnya metformin (PERKENI, 2021).

3. Golongan penghambat alfa glukosidase

Mekanisme golongan ini adalah menghambat enzim yang memecah karbohidrat kompleks menjadi glukosa, sehingga menunda penyerapan glukosa. Contohnya acarbose dan miglitol (PERKENI, 2021).

4. Thiazolidinedione

Obat ini bekerja pada otot, lemak dan liver dengan menghambat pelepasan glukosa dari jaringan penyimpanan sumber gula darah tersebut. Contohnya rosiglitazon dan pioglitazon (PERKENI, 2021).

5. Inhibitor DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4)

Obat ini secara efektif meningkatkan kadar insulin setelah makan dan menurunkan kadar glukagon. Contohnya sitagliptin, saxagliptin dan linagliptin (PERKENI, 2021).

6. Inhibitor SGLT-2 (Sodium-Glucose Cotranspor-2)

Mekanisme obat golongan ini yaitu mengurangi penyerapan glukosa oleh ginjal sehingga meningkatkan pengeluaran glukosa melalui urin. Contohnya empagliflozin dan dapagliflozin (PERKENI, 2021).

Selain dengan obat hipoglikemik oral (OHO) untuk mencapai kadar glukosa darah normal umumnya diberikan infus intravena insulin. Namun pada pasien yang sudah lama menderita diabetes perlu adanya suatu kombinasi obat hipoglikemik dan insulin agar menurunkan kadar glukosa darah hingga optimal.

Berikut ini merupakan rekomendasi sediaan insulin yang terdapat di Indonesia menurut Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia Tahun 2022.

Tabel 4. Sediaan Insulin yang Beredar di Indonesia

| Sediaan Insulin | Awal Kerja (Onset) | Puncak Kerja (Peak) | Lama Kerja (Duration) |
|---|------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Regular (Actrapid, Humulin) | Insulin <i>Short-Acting</i> | | |
| | 30-60 menit | 30-90 menit | 3-5 jam |
| Insulin Lispro (Humalog) Insulin Glulisine (Apidra) Insulin Aspart (Novorapid) | Insulin Analog <i>Rapid-Acting</i> | | |
| | 5-15 menit | 30-90 menit | 3-5 jam |
| | 5-15 menit | 30-90 menit | 3-5 jam |
| | 5-15 menit | 30-90 menit | 3-5 jam |
| NPH (Insulatard, Humulin) | Insulin <i>Intermediate-Acting</i> | | |
| | 2-4 jam | 4-10 jam | 20-26 jam |
| Insulin Glargine (Lantus) Insulin Detemir | Insulin <i>Long-Acting</i> | | |
| | 2-4 jam | <i>No Peak</i> | 18-24 jam |
| 70% NPH 30% Regular (Mixtard, Humulin) 70% Insulin Aspart Protamin 30% Insulin Aspart (Novomix 30) 70% Insulin Lispro Protamin 30% Insulin Lispro (HumalogMix) | Insulin Campuran | | |
| | 30-60 menit | <i>Dual</i> | 10-16 jam |
| | 10-20 menit | <i>Dual</i> | 15-18 jam |
| | 5-15 menit | <i>Dual</i> | 16-18 jam |
| | | | |

Sumber: (PERKENI, 2021)

2) Kendali infeksi (*infection control*)

Jika tanda-tanda adanya infeksi, penanganan infeksi harus dilakukan dengan tindakan yang agresif. Jika hasil usap menunjukkan adanya kolonisasi pertumbuhan organisme namun tanpa disertai gejala klinis hal tersebut menandakan bahwa tidak ada infeksi (PERKENI, 2021). Infeksi pada pasien dengan ulkus diabetikum dapat menjadi faktor yang memperburuk kondisi pasien. Oleh karena itu, penggunaan antibiotik menjadi sangat penting untuk meningkatkan proses pemulihan (Dinata & Yasa, 2021).

2. Terapi Non-Farmakologi

a. *Debridement*

Debridement adalah proses yang mengubah kondisi luka dengan menghilangkan debris nekrotik, sel-sel yang sudah tua, jaringan yang terkontaminasi dan mikroorganisme yang dapat menghambat proses penyembuhan (Badriah *et al.*, 2023). Proses ini membantu pembentukan jaringan granulasi dan reepitelisasi serta berperan penting dalam pengendalian

infeksi, karena jaringan yang mengalami devitalisasi menyediakan tempat berkembang biak bakteri, bertindak sebagai penghalang fisik terhadap antibiotik, dan membatasi respons imun untuk melawan infeksi (Everett & Mathioudakis, 2018).

b. Revaskularisasi (*vascular control*)

Perbaikan aliran vaskular (melalui operasi atau angioplasti), seringkali diperlukan dalam situasi ulkus yang terkait dengan iskemia. Terapi hiperbarik juga telah terbukti memberikan manfaat dalam meningkatkan aliran darah (vaskularisasi) dan oksigenasi jaringan luka pada kaki diabetes sebagai bagian dari terapi adjuvant (Kartika, 2017).

c. *Dressing*

Teknik *dressing* pada ulkus diabetikum dengan metode *moist healing* atau menjaga kelembaban luka adalah dengan menggunakan balutan yang memiliki sifat menahan kelembaban. Dengan cara ini, luka dapat sembuh secara alami karena luka akan sembuh lebih cepat dan risiko infeksi dapat ditekan apabila eksudat dapat dikontrol, luka dalam keadaan lembab, dan terhindar dari infeksi dan permeabel gas. Terdapat beberapa keuntungan yaitu mempercepat re-epitelisasi, menjaga kelembaban, mengurangi risiko infeksi serta merangsang faktor pertumbuhan yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka (Ridawati & Elvian, 2020).

d. *Off-loading*

Off-loading dapat diartikan dengan mengurangi tekanan pada ulkus. *Off-loading* sangat penting karena paparan berulang terhadap tekanan dapat menjadi pemicu munculnya ulkus, maka dari itu perlu untuk dihindari. Untuk mengurangi tekanan dapat dengan membersihkan kalus dan memakai sepatu yang sesuai dan nyaman (PERKENI, 2021).

2.3 Antibiotik

2.3.1 Definisi

Antibiotik berasal dari kata “anti” yang berarti lawan dan “bios” yang berarti hidup (Tjay & Rahardja, 2015) didefinisikan sebagai zat anti bakteri yang dihasilkan oleh berbagai spesies mikroorganisme seperti bakteri, jamur, dan actinomycota. Antibiotik memiliki khasiat untuk menghambat pertumbuhan dan atau membunuh mikroorganisme lainnya (Agusmansyah & Sukohar, 2016). Beberapa faktor yang harus diperhatikan dalam penggunaan antibiotik seperti resistensi mikroorganisme terhadap antibiotik, aspek farmakokinetika dan farmakodinamika, interaksi obat, efek samping obat, dan pertimbangan biaya (Hasanah, 2022). Masalah resistensi antibiotik terjadi bila penggunaannya tidak bijak. Penggunaan antibiotik yang rasional adalah penggunaan antibiotik yang tepat dengan mempertimbangkan dampak munculnya dan penyebaran bakteri yang resisten terhadap obat (Kemenkes RI, 2021).

2.3.2 Penggolongan Antibiotik

Antibiotik dapat dikelompokkan berdasarkan beberapa kriteria, termasuk daya kerja bakteri, spektrum kerja, mekanisme kerja dan struktur kimianya. Berikut merupakan penjelasan mengenai pengelompokan antibiotik yaitu sebagai berikut:

1. Daya Kerja Bakteri

Berdasarkan daya kerja bakterinya, antibiotik terbagi atas dua kelompok yaitu, sebagai berikut:

a) Bakteriostatik

Bakteriostatik adalah antibiotik yang hanya dapat menghambat pertumbuhan bakteri, tetapi tidak sampai membunuh bakteri. Contohnya tetrasiklin, spektinomisin, sulfonamid, makrolida, kloramfenikol dan trimetoprim (Aditya *et al.*, 2016).

b) Bakterisida

Bakterisida adalah antibiotik yang bekerja membunuh pertumbuhan bakteri. Contohnya penisilin, sefalosporin, fluorokuinolon (siprofloksasin), glikopeptida (vankomisin), monobaktam, karbapenem (Aditya *et al.*, 2016).

2. Spektrum Kerja

Penggolongan antibiotik berdasarkan spektrum kerja adalah, sebagai berikut:

a) Spektrum Luas (*Broad-Spectrum*)

Antibiotik spektrum luas (*broad-spectrum*) efektif melawan berbagai jenis bakteri termasuk gram negatif, gram positif maupun jamur. Contohnya seperti tetrasiklin, kloramfenikol, ampicilin, sefalosporin dan lain-lain (Masripah & Rosmiati, 2021).

b) Spektrum Sempit (*Narrow-Spectrum*)

Antibiotik spektrum sempit (*narrow-spectrum*) bekerja selektif dalam melawan satu jenis bakteri saja. Contohnya antibiotik gentamisin hanya efektif terhadap bakteri gram negatif, antibiotik penisilin dan glikopeptida hanya efektif terhadap bakteri gram positif (Masripah & Rosmiati, 2021). Selain itu, aminoglikosida dan sulfonamid hanya efektif terhadap bakteri aerob serta nitroimidazol yang hanya efektif terhadap bakteri anaerob (Aditya *et al.*, 2016).

3. Mekanisme Kerja

Menurut (Krisdianto & Walid, 2023) antibiotik berdasarkan mekanisme kerjanya dibagi menjadi lima kelompok terdiri dari:

a) Penghambat metabolisme

Antibiotik golongan ini bekerja dengan menghambat sintesis metabolisme esensial yaitu adanya komperator menghambat metabolit mikroorganisme, karena kemampuannya dalam

menyerupai bentuk substrat bakteri sehingga bakteri akan menempel pada antibiotik. Contohnya antibiotik sulfonamid dan trimetoprim.

b) Penghambat sintesis dinding sel

Peptidoglikan adalah suatu kompleks polimer mukopeptida (glikopeptida) yang menyusun dinding sel dan berperan dalam melindungi bakteri terhadap tekanan osmotik yang berasal dari lingkungan luar. Contohnya antibiotik sikloserin dengan menghambat reaksi pertama dalam proses sintesis dinding sel. Akibatnya, tekanan osmotik di dalam bakteri lebih tinggi daripada tekanan di luar sel, yang menyebabkan lisis. Selain itu terdapat antibiotik lain yang termasuk dalam golongan ini yaitu antibiotik penisilin, sefalosporin, basitrasin dan vankomisin.

c) Perusak membran sel

Polimiksin termasuk golongan polien dan sebagai antibiotik kemoterapik. Polimiksin adalah senyawa amonium-kuarternar yang memiliki kemampuan untuk merusak membran sel setelah berinteraksi dengan fosfat pada fosfolipid membran sel mikroba. Hal ini akan mengubah permeabilitas membran sel bakteri.

d) Penghambat sintesis protein

Proses sintesis protein yang ada di sel bakteri diperlukan untuk kehidupan bakteri. Antibiotik pada golongan ini bekerja menghambat ribosom atau enzim yang terlibat dalam sintesis bakteri sehingga menyebabkan kematian bakteri. Contohnya antibiotik aminoglikosida, makrolida, linkomisin, tetrasiklin dan kloramfenikol.

e) Penghambat sintesis asam nukleat

Salah satu derivat rifampisin bekerja menghambat pembentukan RNA dan DNA dengan cara berikatan dengan enzim polimerase RNA sehingga bakteri tidak dapat

berkembang biak dan akhirnya mati. Contohnya antibiotik rifampisin dan kuinolon.

4. Struktur Kimia

Berdasarkan struktur kimianya, antibiotik terbagi atas 11 kelompok yaitu, sebagai berikut:

- a) Beta laktam, penisilin (contohnya penisilin, penisilin, ampicilin), sefalosporin (contohnya sefadroksil, sefaklor, seftriakson), monobaktam (contohnya aztreonam) dan karbapenem (contohnya imipenem)
- b) Tetrasiklin, contohnya tetrasiklin dan doksisisiklin
- c) Makrolida, contohnya eritromisin dan klaritromisin
- d) Linkomisin, contohnya linkomisin dan klindamisin
- e) Kloramfenikol, contohnya kloramfenikol dan tiamfenikol
- f) Aminoglikosida, contohnya streptomisin, neomisin dan gentamisin
- g) Sulfonamida (contohnya sulfadiazin, sulfisoksazol) dan kotrimoksazol (kombinasi trimetoprim dan sulfametoksazol)
- h) Kuinolon (contohnya asam nalidiksat) dan fluorokuinolon (contohnya siprofloksasin dan levofloksasin)
- i) Glikopeptida, contohnya vankomisin
- j) Antimikobakterium, contohnya isoniazid, rifampisin dan pirazinamid
- k) Golongan lain, contohnya polimiksin B, basitrasin dan oksazolidindion

(Masripah & Rosmiati, 2021)

2.3.3 Prinsip Terapi Antibiotik

Pemilihan jenis dan dosis antibiotik didasarkan pada beberapa faktor yang perlu dipertimbangkan oleh dokter dalam meresepkan antibiotik. Menurut (Kemenkes RI, 2011) terdapat beberapa dasar pemilihan antibiotik dan dosis yang perlu dipertimbangkan meliputi:

1. Efikasi klinik dan keamanan berdasarkan hasil uji klinik
2. Sensitivitas bakteri
3. Faktor biaya
4. Kondisi klinis pasien
5. Diutamakan antibiotik lini pertama/spektrum sempit
6. Ketersediaan antibiotik (sesuai formularium rumah sakit)
7. Kesesuaian dengan Pedoman Diagnosis dan Terapi (PDT) lokal yang paling terbaru
8. Meminimalisir risiko terjadinya resistensi bakteri

Pada prinsipnya penggunaan antibiotik dapat dibagi menjadi 3 kategori yaitu, sebagai berikut:

a. Terapi Empiris

Terapi antibiotik empiris adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi ketika jenis bakteri penyebab infeksi belum diketahui secara pasti. Tujuannya untuk mengeradikasi pertumbuhan bakteri yang diduga menjadi penyebab infeksi sebelum dilakukan pemeriksaan mikrobiologi. Pilihan antibiotik tergantung pada organisme yang paling mungkin penyebab infeksi berdasarkan gejala klinis dan epidemiologi lokal (Kemenkes RI, 2021).

b. Terapi Definitif

Terapi definitif adalah penggunaan antibiotik setelah dikonfirmasi organisme penyebab infeksi dan sensitivitasnya terhadap antibiotik tertentu. Hal ini dilakukan setelah hasil tes mikrobiologi dan dokter memiliki informasi yang cukup untuk memilih antibiotik yang paling sesuai dan efektif dalam mengobati infeksi. Terapi definitif bertujuan untuk menghilangkan organisme penyebab infeksi sepenuhnya (Kemenkes RI, 2021).

c. Terapi Profilaksis

Terapi antibiotik profilaksis adalah antibiotik yang diberikan sebelum, selama dan setelah suatu tindakan operasi dengan tujuan untuk mencegah terjadinya komplikasi infeksi atau infeksi luka operasi (ILO) dengan segala konsekuensinya seperti meningkatnya rata-rata lama perawatan (*average length of stay/ALOS*), meningkatnya biaya perawatan dan perlunya tindakan untuk mengatasi komplikasi, menurunnya kinerja akibat mengalami komplikasi dan meningkatnya mortalitas (Kemenkes RI, 2021).

2.3.4 Antibiotik Empiris pada Ulkus Diabetikum

Infeksi pada ulkus diabetikum diinfeksi oleh berbagai jenis bakteri, baik bakteri multipel, anaerob maupun aerob. Oleh karena itu, pilihan antibiotik harus selalu disesuaikan dengan hasil kultur bakteri dan tingkat resistensinya. Antibiotik yang digunakan sebagai lini pertama sebaiknya memiliki spektrum luas, yang dapat efektif melawan bakteri gram negatif dan positif (seperti sefalosporin) serta memiliki aktivitas terhadap bakteri anaerob (seperti metronidazole) (Kartika, 2017). Hal ini disebabkan oleh adanya risiko infeksi oleh *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA) selama periode perawatan yang dapat memperpanjang waktu penyembuhan luka, meningkatkan kebutuhan akan tindakan bedah dan berpotensi menyebabkan kegagalan dalam pengobatan (Pitocco *et al.*, 2019).

Durasi pengobatan antibiotik didasarkan pada penilaian klinis ulkus diabetikum yang ringan hingga sedang khususnya pada infeksi jaringan lunak biasanya berkisar antara 1-2 minggu. Sedangkan pada infeksi sedang hingga berat antibiotik diberikan minimal 7 hari hingga 6 minggu untuk kasus osteomielitis. Pada infeksi parah, antibiotik intravena harus diberikan pada setidaknya 48 jam hingga kondisi stabil (BNF 83, 2022).

Terapi antibiotik dapat dihentikan ketika tanda dan gejala infeksi telah menghilang meskipun proses penyembuhan luka belum sepenuhnya sembuh. Hal ini disebabkan karena antibiotik digunakan untuk mengatasi infeksi, bukan untuk mempercepat penyembuhan luka (Hutagalung *et al.*, 2019; Pitocco *et al.*, 2019).

Berdasarkan IDSA/IWGDF *Infection Guideline* tahun 2023 terapi antibiotik empiris pada ulkus diabetikum yang diberikan antara lain sebagai berikut:

Tabel 5. Pilihan Terapi Antibiotik Empiris Ulkus Diabetikum menurut IWGDF/IDSA 2023

| Tingkat Keparahan | Faktor Pengaruh | Bakteri Penyebab | Antibiotik |
|---|--|--|--|
| Ringan | Tidak terdapat komplikasi | GPC (<i>Gram-positive cocci</i>) | Kloksasilin Sefalosporin generasi 1 (sefaleksin) |
| | Alergi atau intoleransi terhadap β -laktam | GPC | Klindamisin Levofloksasin/moksifloksasin Trimetoprim-sulfametoksazol Doksisiklin |
| | Paparan antibiotik baru-baru ini | GPC+GNR (<i>Gram-negative rod</i>) | Amoksisilin-klavulanat Ampisilin-sulbaktam Trimetoprim-sulfametoksazol Levofloksasin/moksifloksasin |
| | Faktor risiko tinggi infeksi MRSA | MRSA | Linezolid Trimetoprim-sulfametoksazol Klindamisin Doksisiklin Levofloksasin/moksifloksasin |
| Sedang atau berat | Tidak ada komplikasi | GPC \pm GNR | Amoksisilin-klavulanat Ampisilin-sulbaktam Sefalosporin generasi 2 atau 3 (Sefuroksim, Sefotaksim, Seftriakson) |
| | Paparan antibiotik baru-baru ini | GPC \pm GNR | Ticarcillin-klavulanat Piperacillin-tazobactam Sefalosporin generasi 2 atau 3 Ertapenem |
| | Luka maserasi atau iklim hangat | GNR, <i>serta Pseudomonas sp</i> | Piperacillin-tazobactam Kloksasilin+Seftazidim Meropenem/Imipenem |
| | Luka iskemik/nekrosis/adanya pembentukan gas | GPC \pm GNR, bakteri anaerob | Amoksisilin-klavulanat Ampisilin-sulbaktam Piperacillin-tazobactam Ertapenem Imipenem/Meropenem Sefuroksim Sefotaksim, seftriakson Sefalosporin+klindamisin atau metronidazol |
| | Faktor risiko MRSA | MRSA | Tambahkan/ganti dengan golongan glikopeptida Linezolid Daptomisin Asam fusidat Trimetoprim-sulfametoksazol Doksisiklin |
| Faktor risiko resistensi bakteri gram negatif | ESBL (<i>Extended-spectrum β-lactamase</i>) | Karbapenem (erta/mero/imi-penem) Fluorokuinolon (siprofloksasin) Aminoglikosida (amikasin) Colistin | |

Sumber: (Senneville, 2023).

Selain itu, terdapat rekomendasi regimen antibiotik empiris dan *monitoring* ulkus diabetikum antara lain sebagai berikut:

Tabel 6. Regimen Antibiotik Empiris dan *Monitoring* Ulkus Diabetikum

| Tingkat Keparahan Infeksi | Bakteri Penyebab | Regimen Antibiotik | Monitoring |
|---|--|--|---|
| Ringan | MSSA (<i>Meticillin-Sensitive Staphylococcus aureus</i>), <i>Streptococcus</i> spp | Amoksisilin-klavulanat 875/125 mg per oral setiap 12 jam sekali | Reaksi alergi |
| | | Cephalexin 500 mg per oral setiap 6 jam sekali | Reaksi alergi |
| | | Klindamisin 300-450 mg per oral setiap 6-8 jam sekali | Infeksi <i>Clostridium difficile</i> |
| | | Dikloksasilin 500 mg per oral setiap 6 jam sekali | Reaksi alergi |
| | Levofloksasin 750 mg per oral sekali sehari | Interaksi obat dengan kation, prolongasi interval QT | |
| | MRSA (<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>) | Doksisiklin 100 mg per oral setiap 12 jam sekali | Interaksi obat dengan kation, fotosensitivitas |
| TMP-SMZ 1-2 tablet (160/180 mg) per oral setiap 12 jam sekali | | Reaksi alergi | |
| Sedang-Berat | MSSA, <i>Streptococcus</i> spp, <i>Enterobacteria</i> <i>ceae</i> , anaerob | Ampisilin-sulbaktam 3 gram secara IV setiap 6 jam sekali | Reaksi alergi |
| | | Sefoksitin 2 gram secara IV setiap 6-8 jam sekali | Reaksi alergi |
| | | Seftriakson 1-2 gram secara IV sekali sehari | Reaksi alergi |
| | | Ciprofloxacin 400 mg secara IV (500-750 mg per oral) setiap 12 jam sekali + Klindamisin 600 mg secara IV setiap 8 jam sekali | Interaksi obat dengan kation, prolongasi interval QT, infeksi <i>C. difficile</i> |
| | | Ertapenem 1 gram secara IV sekali sehari | Reaksi alergi |
| | | Imipenem-cilastatin 500 mg secara IV setiap 6 jam sekali | Reaksi alergi, kejang |

| Tingkat Keparahan Infeksi | Bakteri Penyebab | Regimen Antibiotik | Monitoring |
|--|--|--|---|
| Sedang-Berat | MSSA, <i>Streptococcus</i> spp, <i>Enterobacteria ceae</i> , anaerob | Tigesiklin 100 mg (dosis inisiasi), selanjutnya 50 mg setiap 12 jam sekali secara IV | Mual-muntah, fotosensitivitas |
| | | Levofloksasin 750 mg secara IV/per oral ± Klindamisin 600 mg secara IV setiap 8 jam sekali | Interaksi obat dengan kation, prolongasi interval QT, infeksi <i>C. Difficile</i> |
| | | Meropenem 1 gram secara IV setiap 8 jam sekali | Reaksi alergi |
| | MRSA | Moksifloksasin 400 mg secara IV/per oral sekali sehari | Interaksi obat dengan kation, prolongasi interval QT |
| | | Linezolid 600 mg secara IV/per oral setiap 12 jam sekali | Interaksi dengan agen serotonin, myelosuppression |
| | | Vankomisin 15-20 mg/kg secara IV setiap 8-12 jam sekali | Nefrotoksik |
| | <i>P aeruginosa</i> | Aztreonam 2 gram secara IV setiap 6-8 jam sekali | - |
| | | Sefepime 2 gram secara IV setiap 12 jam sekali | Reaksi alergi |
| | | Ceftazidime 2 gram secara IV setiap 8-12 jam sekali | Reaksi alergi |
| | | Imipenem-cilastatin 500 mg secara IV setiap 6 jam sekali | Reaksi alergi, kejang |
| Meropenem 1 gram secara IV setiap 8 jam sekali | | Reaksi alergi | |
| MRSA, <i>Enterobacteria ceae</i> , <i>P aeruginosa</i> , anaerob | Piperasilin-tazobaktam 4,5 gram secara IV setiap 6 jam sekali | Reaksi alergi | |
| | Daptomisin, linezolid, atau vankomisin + antipseudomonal β-laktam ± metronidazol 500 mg secara IV/per oral setiap 8 jam sekali | Interaksi dengan alkohol (metronidazol) | |

Sumber: (Lipsky *et al.*, 2020; Lexicomp 2014).

2.4 Evaluasi Penggunaan Antibiotik

Tujuan dilakukan evaluasi penggunaan antibiotik yaitu untuk mengetahui dan mengevaluasi kualitas, kuantitas atau jumlah penggunaan antibiotik serta untuk melakukan survei penggunaan antibiotik dengan sistematis dan terstandar. Evaluasi penggunaan antibiotik dapat dinilai dengan dua metode yaitu secara kuantitatif dan kualitatif (Kemenkes RI, 2011).

2.4.1 Evaluasi Kualitatif Penggunaan Antibiotik

Evaluasi kualitas penggunaan antibiotik dapat dilihat pada rekam medis pasien dan rekam pemberian antibiotik. Terdapat beberapa kriteria pertimbangan dalam melakukan penilaian antibiotik yang rasional yaitu ketika antibiotik digunakan sesuai dengan diagnosis dokter (gejala klinis dan hasil laboratorium), indikasi yang jelas, obat yang dipilih efektif sesuai dengan kondisi pasien, regimen dosis yang sesuai dengan kebutuhan pasien serta harga dan keamanan pada pasien. Alat ukur yang digunakan dalam melakukan penilaian antibiotik yaitu alur *Gyssens* (Kemenkes RI, 2011).

2.4.2 Evaluasi Kuantitatif Penggunaan Antibiotik

Evaluasi penggunaan antibiotik di rumah sakit mencakup penilaian kuantitas penggunaan antibiotik yang melibatkan pengukuran retrospektif dan prospektif serta studi validasi. Studi validasi adalah penelitian yang dilakukan untuk membandingkan jumlah penggunaan antibiotik yang tercatat dalam rekam medis dengan yang sebenarnya digunakan oleh pasien. Parameter untuk menghitung konsumsi antibiotik melibatkan persentase pasien yang menerima terapi antibiotik selama mereka dirawat di rumah sakit serta jumlah penggunaan antibiotik yang diukur dalam dosis harian menggunakan *Defined Daily Doses (DDD)/100 patient days* (Kemenkes RI, 2011).

Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) merupakan sebuah sistem klasifikasi yang digunakan secara internasional yang telah direkomendasikan oleh WHO untuk mengelompokkan dan

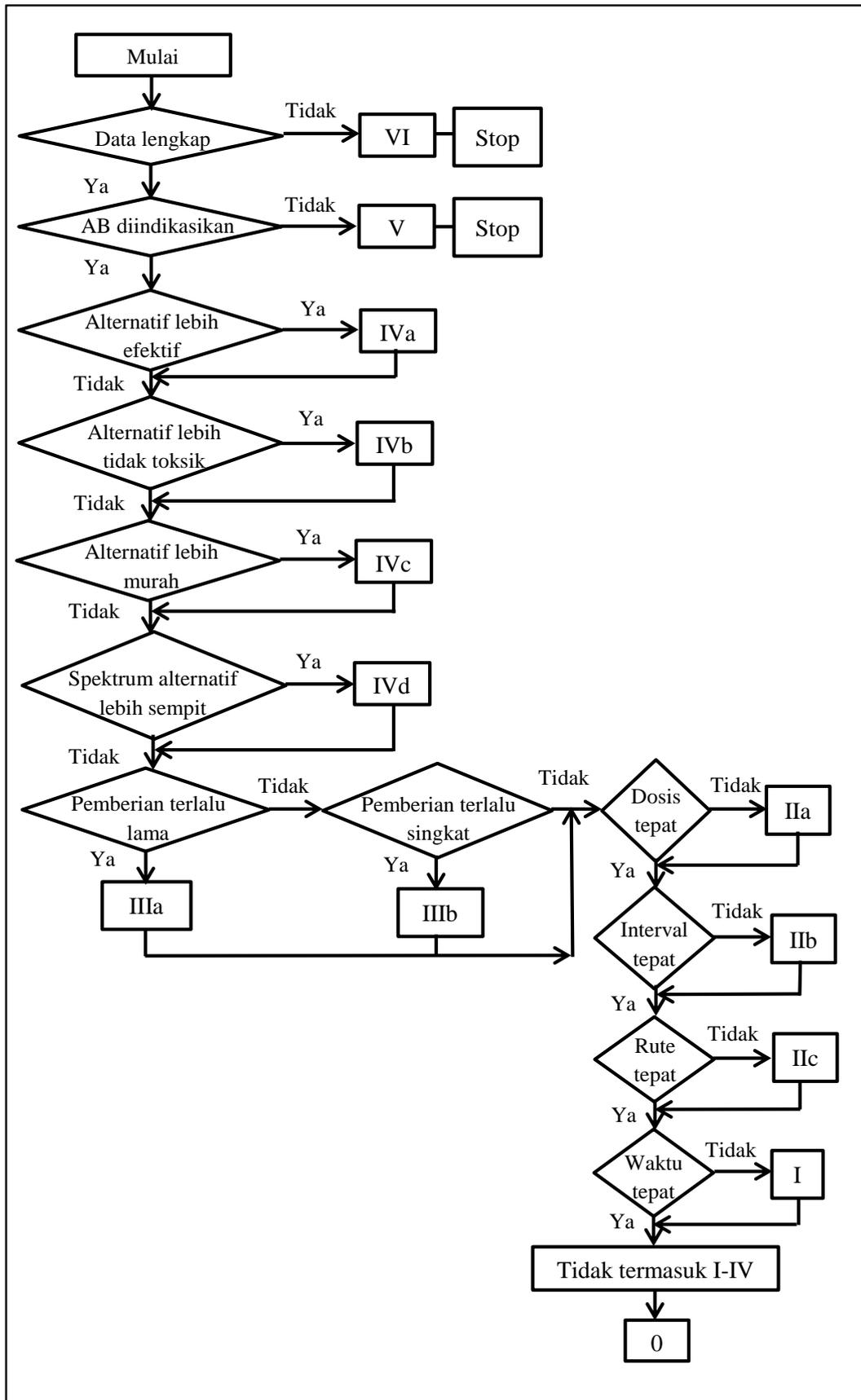
mengidentifikasi obat-obatan berdasarkan pada komposisi kimianya, indikasi terapeutik dan tindakan farmakologisnya. Sedangkan *Defined Daily Doses* (DDD) adalah perkiraan dosis rata-rata harian penggunaan antibiotik untuk kondisi tertentu pada pasien dewasa. Hanya satu DDD yang diberikan per kode ATC dan rute pemberian (WHO, 2023).

2.5 Alur *Gyssens*

Alur *Gyssens* merupakan alur yang digunakan secara sistematis dalam mengevaluasi seluruh rangkaian persepan antibiotik. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat berasal dari berbagai alasan yang berbeda, dan dengan menggunakan alur *Gyssens* alasan-alasan tersebut dapat dikelompokkan dalam beberapa kategori yang lebih spesifik.

Berdasarkan alur *Gyssens*, penilaian kualitatif penggunaan antibiotik diklasifikasikan dalam 6 kategori, yaitu:

- Kategori 0 = Penggunaan antibiotik tepat/bijak
- Kategori I = Penggunaan tidak tepat waktu
- Kategori IIa = Tidak tepat dosis pemberian
- Kategori IIb = Tidak tepat interval pemberian
- Kategori IIc = Tidak tepat rute pemberian
- Kategori IIIa = Tidak tepat karena terlalu lama
- Kategori IIIb = Tidak tepat karena terlalu singkat
- Kategori IVa = Tidak tepat karena ada antibiotik lain yang lebih efektif
- Kategori IVb = Tidak tepat karena ada antibiotik lain yang lebih aman
- Kategori IVc = Tidak tepat karena ada yang lebih murah
- Kategori IVd = Tidak tepat karena ada spektrum yang lebih sempit
- Kategori V = Tidak ada indikasi penggunaan antibiotik
- Kategori VI = Catatan rekam medis tidak lengkap untuk dievaluasi



Gambar 2. Alur Gyssens (Gyssens I. 2005)

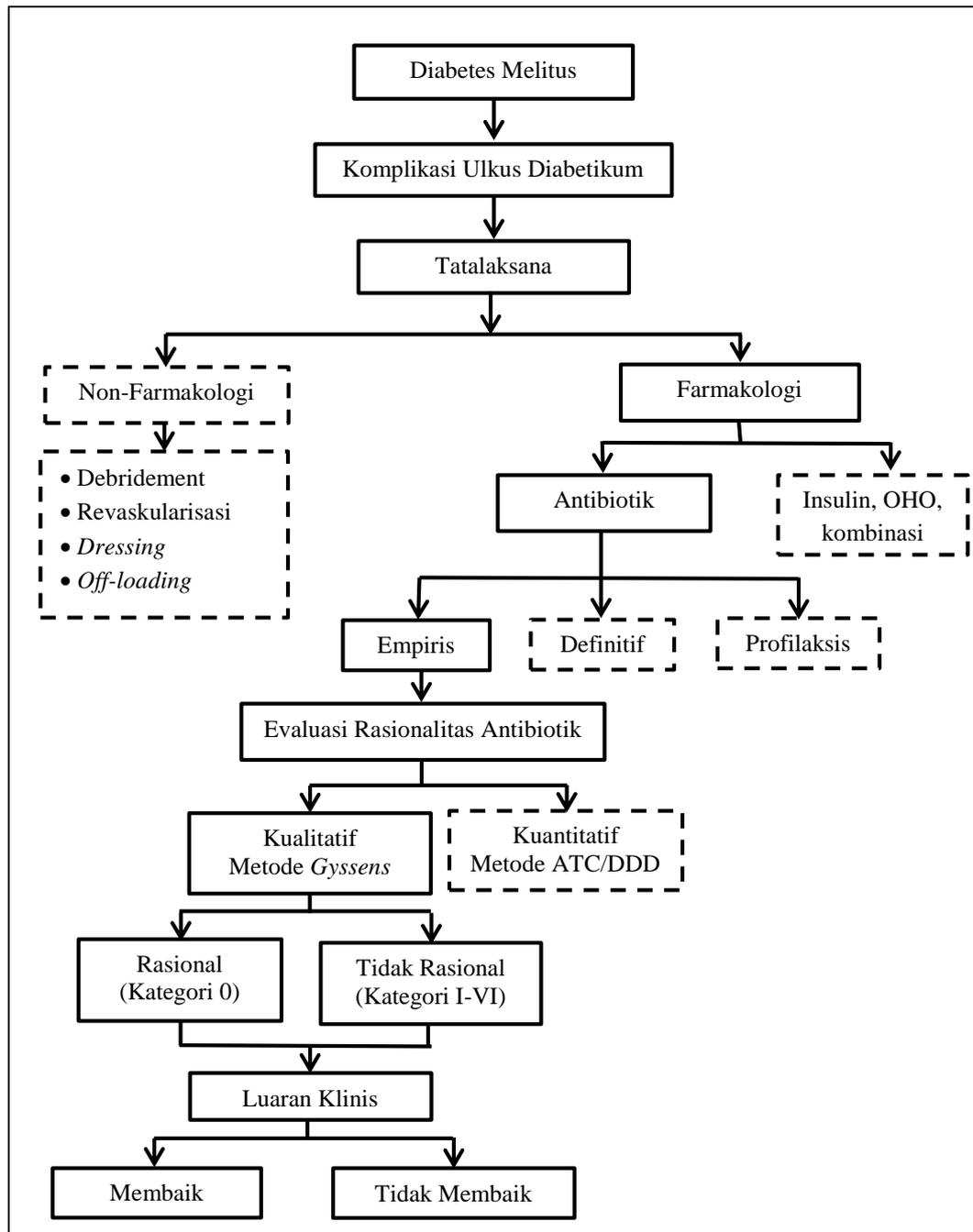
2.6 Luaran Klinis Pasien Ulkus Diabetikum

Luaran klinis didefinisikan sebagai hasil klinis yang ditunjukkan oleh pasien terkait dengan terapi yang diberikan. Hal ini mencerminkan sejauh mana suatu terapi telah berhasil dalam mencapai tujuan. Penilaian luaran klinis dapat bervariasi tergantung pada penyakit yang diderita, kondisi medis dan perawatan yang diberikan (Ferreira & Patino, 2017).

Pada prinsipnya penilaian luaran klinis pada terapi antibiotik empiris harus dievaluasi setelah pemberian dosis paling tidak selama 48-72 jam pertama berturut-turut. Selain itu, lama terapi paling panjang yang direkomendasikan adalah 7 hari penuh (BPOM, 2023). Evaluasi ulang ketepatan diagnosis dan terapi diperlukan jika pasien tidak menunjukkan perbaikan setelah pemberian antibiotik selama 3 hari dalam kondisi klinis dan hasil tes laboratorium pasien dengan dasar informasi dari data klinis, laboratorium dan pemeriksaan penunjang lainnya (Kemenkes RI, 2011).

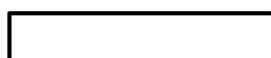
Luaran klinis ulkus diabetikum dikatakan membaik jika dinyatakan membaik oleh klinisi, minimal 3 kriteria meliputi kadar gula darah normal, pengurangan luas dan kedalaman luka dan pengurangan atau hilangnya tanda infeksi yaitu sekret purulen, tidak demam (suhu tubuh 36-37,2°C), area sekitar luka tidak terasa hangat, tidak ada atau berkurangnya edema lokal, tidak ada nyeri lokal, berkurangnya kemerahan atau eritema serta penurunan jumlah leukosit. Sedangkan luaran klinis dikatakan tidak membaik jika kadar gula darah masih di atas normal, terdapat luka bahkan adanya peningkatan tanda infeksi dan adanya masalah baru atau komplikasi penyakit lain yang diderita pasien serta pasien meninggal (Aviatin *et al.*, 2023).

2.7 Kerangka Teori

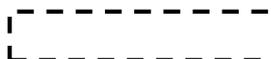


Gambar 3. Kerangka Teori (Aviatin *et al.*, 2023; Everett & Mathioudakis, 2018; Ezhilarasu *et al.*, 2020; Kemenkes RI, 2021).

Keterangan:

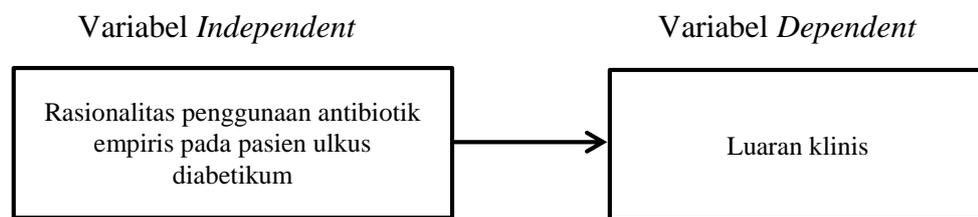


: Variabel yang diteliti



: Variabel yang tidak diteliti

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

H0 : Tidak terdapat hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris terhadap luaran klinis pada pasien rawat inap ulkus diabetikum di RSUD Pringsewu Tahun 2022.

H1 : Terdapat hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris terhadap luaran klinis pada pasien rawat inap ulkus diabetikum di RSUD Pringsewu Tahun 2022.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional* yang dilakukan secara retrospektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan rasionalitas penggunaan antibiotik empiris terhadap luaran klinik pasien ulkus diabetikum di RSUD Pringsewu. Penelitian ini menggunakan data sekunder yaitu catatan rekam medis RSUD Pringsewu.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Pringsewu dan pengambilan data dilaksanakan pada bulan Januari – Februari 2024.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi

Dalam penelitian ini, populasi yang digunakan adalah data rekam medis pasien ulkus diabetikum. Berdasarkan hasil pra survei yang telah dilakukan peneliti diperoleh jumlah populasi penderita ulkus diabetikum pada tahun 2022 yaitu 157 pasien.

3.3.2 Sampel

Penelitian ini menggunakan sampel penelitian berupa semua pasien dewasa yang menderita ulkus diabetikum memenuhi kriteria eksklusi dan inklusi.

Adapun kriteria yang digunakan dalam penelitian ini adalah kriteria inklusi dan eksklusi:

1. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini, antara lain:

- a. Pasien diabetes melitus dengan ulkus diabetikum derajat keparahan infeksi ringan hingga berat.
- b. Pasien rawat inap dewasa (≥ 18 tahun) hingga lansia (> 65 tahun).
- c. Pasien ulkus diabetikum yang mendapat terapi antibiotik empiris.

2. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini, antara lain:

- a. Pasien dengan data rekam medis yang hilang dan tidak lengkap.
- b. Pasien meninggal dunia < 48 jam perawatan.

3.4 Cara Pengambilan Sampel

Pada penelitian ini, sampel diambil menggunakan metode *purposive sampling* yaitu proses pemilihan sampel yang sengaja berdasarkan pertimbangan tertentu sesuai dengan tujuan penelitian (Lenaini, 2021).

Perhitungan sampel yang digunakan dalam penelitian ini ialah menggunakan rumus Snedecor dan Cochran, karena penelitian bersifat korelatif nominal-nominal:

$$n = \frac{(Z_{\alpha})^2 PQ}{d^2}$$

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,36 \times 0,64}{(0,12)^2}$$

$$n = 62 \text{ pasien}$$

Keterangan:

- n = Jumlah sampel
 Z_{α} = Deviasi baku
 P = Proporsi kategori = 0,36
 Q = $1-P = 0,64$
 d = Presisi (0,12)

Berdasarkan perhitungan, sampel yang digunakan dalam penelitian terdiri dari 62 rekam medis pasien.

3.5 Variabel Penelitian

Penelitian ini menggunakan dua variabel yaitu variabel independen dan variabel dependen.

1. Variabel *Independent* (Variabel Bebas)

Variabel independen adalah variabel yang dianggap sebagai pendahulu atau induk dari variabel lain. Dengan kata lain variabel yang dapat mempengaruhi dan menyebabkan perubahan pada variabel terikat. Jika nilai variabel independen berubah, maka nilai variabel terikat juga akan berubah (Adiputra *et al.*, 2021; Eravianti, 2021). Variabel *independent* pada penelitian ini adalah rasionalitas penggunaan antibiotik empiris.

2. Variabel *Dependent* (Variabel Terikat)

Sedangkan variabel dependen merupakan variabel yang dianggap sebagai akibat atau dipengaruhi oleh variabel bebas, yang mana dilakukan pengamatan atau pengukuran (Adiputra *et al.*, 2021). Variabel *dependent* penelitian ini adalah luaran klinis pasien ulkus diabetikum setelah pemberian terapi antibiotik empiris.

3.6 Definisi Operasional

Definisi operasional adalah definisi yang rumusannya didasarkan pada sifat atau hal-hal yang dapat diamati dan menggunakan kata "operasional" untuk memungkinkan pengukuran pada variabel. Definisi operasional biasanya mencakup definisi variabel, alat ukur, hasil ukur (kategori), dan skala

pengukuran yang digunakan yang disajikan sebagai "matriks" yang terdiri dari kolom-kolom (Eravianti, 2021). Tabel berikut menggambarkan definisi operasional penelitian ini.

Tabel 7. Definisi Operasional

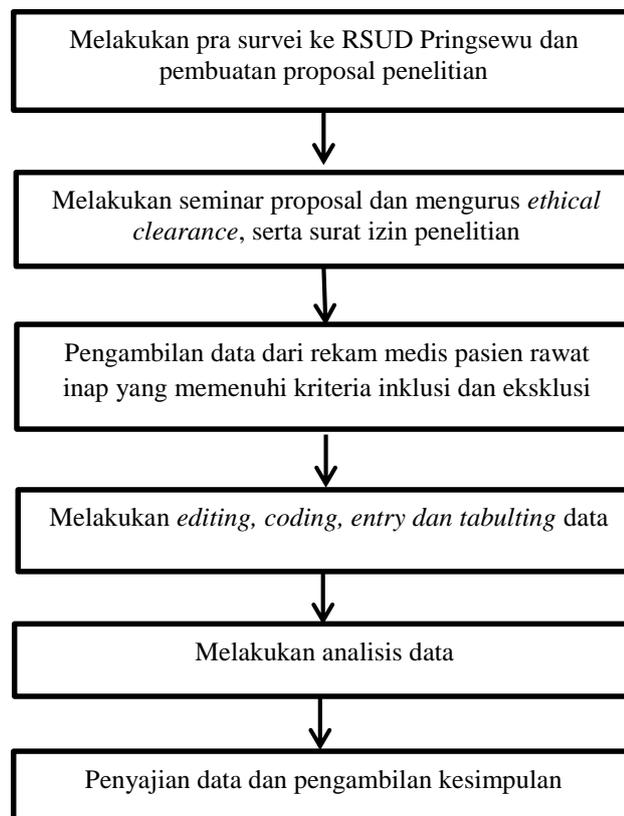
| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|--|---|--|--|-------------------|
| Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Empiris | Evaluasi kualitas penggunaan antibiotik yang meliputi ketepatan indikasi, ketepatan pemilihan berdasarkan efektivitas, toksisitas, harga dan spektrum, lama pemberian, dosis, interval, rute dan waktu pemberian (Rusmini, 2016). | Metode <i>Gyssens</i> | 1. Rasional (kategori 0) 2. Tidak rasional (kategori I – VI) | Kategorik nominal |
| Luaran Klinis | Hasil klinis yang ditunjukkan oleh pasien terkait dengan terapi yang diberikan. Luaran klinis dinilai setelah penggunaan antibiotik empiris yang dinilai berdasarkan pemeriksaan fisik, laboratorium dan dinyatakan membaik atau tidak membaik oleh dokter (Ferreira & Patino, 2017). | Pernyataan oleh dokter yang tertera di rekam medis | 1. Membaik: minimal 3 kriteria meliputi kadar gula darah normal, pengurangan atau hilangnya tanda infeksi yaitu tidak ada atau berkurangnya sekret purulen, tidak demam (36-37,2°C), area sekitar luka tidak terasa hangat, tidak ada atau berkurangnya edema lokal, tidak ada nyeri lokal, berkurangnya eritema dan penurunan jumlah leukosit. 2. Tidak membaik: kadar gula darah di atas normal, tidak ada perbaikan bahkan adanya peningkatan tanda infeksi, dan adanya masalah baru atau komplikasi penyakit lain. (Aviatin <i>et al.</i> , 2023) | Kategorik nominal |

3.7 Instrumen Penelitian

Penelitian ini menggunakan instrumen sebagai berikut:

1. Rekam Medis Pasien
Rekam medis digunakan untuk mengumpulkan data identitas pasien, diagnosis penyakit, dan riwayat penggunaan obat.
2. Lembar Pengumpulan Data
Lembar ini berisi data-data yang diperlukan dalam penelitian yang nantinya akan dilakukan analisis olah data dengan *Microsoft Excel Office 2010* dan *Statistical Program for Social Science (SPSS)*.
3. Diagram alur *Gyssens*
Diagram alur *Gyssens* digunakan untuk mengevaluasi antibiotik yang digunakan dengan kriteria *Gyssens* dengan menilai berbagai aspek pada peresepan.
4. Literatur Pendukung
 - a. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021 (PB. PERKENI)
 - b. *Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2019 update)*
 - c. Pedoman Penggunaan Antibiotik KEMENKES RI
 - d. Panduan Penggunaan Antibiotik (PPAB) RSUD Pringsewu tahun 2019
 - e. Formularium RSUD Pringsewu
 - f. *British National Formulary (BNF) 83nd Edition*
 - g. *Drug Information Handbook 23rd Edition*
 - h. Jurnal terkait

3.8 Alur Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

3.9 Teknik Pengolahan Data

Data yang didapat dari observasi rekam medis selanjutnya diolah dengan *software* program statistika yaitu SPSS. Tahapan pada pengolahan data dilakukan yaitu sebagai berikut:

1. *Editing* (pengeditan data)

Peneliti akan memeriksa data yang telah didapat dari instalasi rekam medis lalu melihat apakah terdapat ketidaksesuaian, ketidakselarasan terhadap kriteria yang ditelaah ditentukan peneliti. Hal ini bertujuan untuk mengetahui apakah catatan tersebut sudah cukup layak dan dapat digunakan untuk ke proses selanjutnya.

2. *Coding* (pengkodean)
Proses pengkodean dilakukan dengan mengubah data yang telah dikumpulkan dengan kode yang ditentukan sehingga nantinya diperoleh beberapa kategori.
3. *Entry* (memasukkan data)
Data yang telah diubah menjadi kode dimasukkan ke dalam suatu program lunak statistik.
4. *Tabulating* (tabulasi)
Tabulasi data yaitu data disajikan dalam bentuk tabel sehingga dapat dianalisis.

3.10 Teknik Analisis Data

Pada penelitian ini dilakukan analisis univariat dan bivariat dengan menggunakan program perangkat lunak statistik.

1. Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik setiap variabel yang meliputi evaluasi rasionalitas terapi antibiotik empiris, usia, jenis kelamin, pendidikan terakhir, kontrol glikemik, komorbiditas, lama rawat, dan luaran klinis pasien ulkus diabetikum setelah penggunaan terapi antibiotik empiris. Hasil penelitian disajikan dan dideskripsikan dalam bentuk tabel, narasi, diagram ataupun grafik. Pada penelitian ini teknik analisis univariat dilakukan secara induktif yaitu membuat kesimpulan umum dari hasil penelitian yang dilakukan, menyesuaikannya dengan teori sebelumnya.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk menentukan hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat (Eravianti, 2021). Penelitian ini merupakan penelitian komparatif dengan variabel kategorik 2x2 tidak berpasangan. Oleh karena itu, dilakukan uji analisis menggunakan uji *Chi-Square* pada perangkat lunak SPSS versi 23.

Uji Chi-Square digunakan untuk mengetahui hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris terhadap luaran klinis pasien ulkus diabetikum. Jika syarat *expected cell* kurang dari 5 tidak terpenuhi, maka uji *Fisher exact* digunakan sebagai alternatif. Jika nilai *p-value* dari uji *Chi-Square* atau *Fisher* kurang dari 0,05, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara variabel independen dan variabel dependen. Dalam hal ini, hipotesis nol ditolak dan hipotesis alternatif diterima (Rinaldi & Mujianto, 2017).

3.11 Etika Penelitian

Pada penelitian ini etik penelitian (*ethical clearance*) telah disetujui oleh bagian Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dalam surat keputusan yang bernomor : 342/UN26.18/PP.05.02.00/2024.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan pada 69 rekam medis pasien dengan 76 regimen pemberian antibiotik pada pasien rawat inap ulkus diabetikum di Rumah Sakit Umum Daerah Pringsewu pada tahun 2022 dapat disimpulkan bahwa.

1. Evaluasi kualitatif antibiotik empiris menggunakan metode *Gyssens* menunjukkan antibiotik rasional pada kategori kategori 0 (tepat/bijak) sebanyak 75 antibiotik (63%), sedangkan antibiotik tidak rasional pada kategori VI-I sebanyak 44 antibiotik (37%) meliputi kategori IVA (terdapat antibiotik lain yang lebih efektif) sebanyak 5 antibiotik (4,2%), IIIA (penggunaan antibiotik terlalu lama) sebanyak 1 antibiotik (0,8%), IIIB (penggunaan antibiotik terlalu singkat) sebanyak 9 antibiotik (7,6%), IIA (tidak tepat dosis) sebanyak 3 antibiotik (2,5%), dan IIB (tidak tepat interval) sebanyak 26 antibiotik (21,8%).
2. Terdapat hubungan yang signifikan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris terhadap luaran klinis pada pasien rawat inap ulkus diabetikum di RSUD Pringsewu tahun 2022.

5.2 Saran

1. Bagi Tenaga Kesehatan
Bagi tenaga kesehatan yang terlibat dalam pelayanan klinis untuk lebih memperhatikan pedoman penggunaan antibiotik guna

mencapai hasil yang optimal dalam luaran klinis pasien dan mengurangi risiko resistensi antibiotik.

2. Bagi Instansi Kesehatan

Perlu dilakukan pengawasan secara berkesinambungan terhadap penggunaan antibiotik secara detail untuk meningkatkan kualitas penggunaan antibiotik yang rasional. Diharapkan untuk dapat membuat dan menerapkan buku panduan dan pedoman khusus tentang penggunaan antibiotik sehingga tidak terjadi kesalahan persepsi antar tenaga kesehatan. Selain itu, disarankan untuk menyediakan laboratorium uji kultur bakteri guna meningkatkan ketepatan diagnosis infeksi dan terapi sehingga diharapkan terapi dapat menghasilkan luaran klinis yang lebih baik.

3. Bagi Peneliti Selanjutnya

Bagi peneliti selanjutnya, dapat dilakukan dengan rancangan prospektif agar dapat melihat langsung terkait luaran klinis yang dialami pasien. Selain itu, pada penelitian ini hanya memfokuskan pada evaluasi kualitatif penggunaan antibiotik dan antibiotik empiris saja. Oleh karena itu, peneliti selanjutnya diharapkan dapat melakukan evaluasi kuantitatif penggunaan antibiotik dan efektivitas antibiotik definitif dalam mengatasi infeksi pada pasien ulkus diabetikum.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiputra I, Trisnadewi N, Oktaviani N & Munthe S. 2021. Metodologi penelitian kesehatan. Yayasan Kita Menulis.
- Aditya R, Kestriani N & Maskoen T. 2016. Antibiotik empirik di intensive care unit (ICU). *Anesthesia & Critical Care*. 34(1):48–56.
- Agusmansyah S & Sukohar A. 2016. Pengaruh obat golongan antipiretik dan antibiotik terhadap peningkatan angka kejadian steven-johnson syndrome di RSUD dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Majority*. 5(5):144–149.
- Amrullah AW, Purwaningsih AEDA, Rahardjoputro R, Murharyati A. 2022. Evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien dengan infeksi saluran kemih di rumah sakit x di surakarta. 12(2):116-124.
- Anggraini W, Candra T, Maimunah S & Sugihantoro H. 2020. Evaluasi kualitatif penggunaan antibiotik pada pasien infeksi saluran kemih dengan metode gysSENS. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*. 2(1):1–8.
- Anggriani Y, Restinia M, Mitakda VC, Rochsismandoko & Kusumaeni T. 2015. Clinical outcomes penggunaan antibiotik pada pasien infeksi kaki diabetik. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 1(2): 111–121.
- Anggriawan F, Endriani R & Sembiring LP. 2014. Identifikasi bakteri batang gram negatif penghasil extended spectrum beta lactamase (ESBL) dari ulkus diabetikum derajat I dan II wagner di bangsal penyakit dalam rsud arifin achmad provinsi riau. Disertasi. Universitas Riau.
- Arambula HG, Hurtado AH, Rodríguez-Flores R & González AM. 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): 34-39.
- Assosiation Diabetes American. 2021. Standards of medical care in diabetes. In The

Journal Of Clinical And Applied Research And Education.

- Aviatin M, Sauriasari R, Yunir E & Risni H. 2023. Evaluation of the use of antimicrobial therapy for treating diabetic foot infections in an indonesia referral hospital: a retrospective cohort study. *Infection and Chemotherapy*. 55(1):80–89.
- Ayu N, Supono & Rahmawati I. 2022. Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya ulkus kaki diabetik pada pasien diabetes mellitus tipe 2. *Jurnal Keperawatan Dan Kesehatan Masyarakat STIKES Cendekia Utama Kudus*. 11(2):117–125.
- Badriah L, Titan L & Sukarni. 2023. Pengalaman nyeri saat dilakukan debridement pada penderita dengan luka diabetikum. *Jurnal Gawat Darurat*. 5(1):9–18.
- Banday M, Sameer A & Nissar S. 2020. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*. 10(04):174–188.
- Bharati P, Agrawal P & Prakash O. 2019. A case study on the management of dry gangrene by kaishore guggulu, sanjivani vati and dashanga lepa. *AYU (An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda)*. 40(1):48.
- Bishop A, Witts S, Martin T. 2018. The role of nutrition in successful wound healing. *JCN*. 32(4): 44-50.
- BNF. 2022. British national formulary 83: March 2022- September 2022. BMJ Group and Pharmaceutical Press.
- BPOM. 2023. Peraturan badan pengawas obat dan makanan nomor 8 tahun 2023 tentang pedoman penilaian khasiat dan keamanan obat antibakteri.
- Brookes JDL, Jaya JS, Tran H, Vaska A. 2020. Broad-ranging nutritional deficiencies predict amputation in diabetic foot ulcers. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 19(1):27–33.
- Chuan F, Tang K, Jiang P, Zhou B & He X. 2015. Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. *PLoS ONE*. 10(4):1–9.
- Cipolle RJ, Strand LM. 2014. Pharmaceutical care practice. The Clinician`s Guide. Second Edition.
- Damayanti E, Wahyono D & Nuryastuti T. 2021. Rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi saluran kemih oleh bakteri penghasil ESBL (extended spectrum beta-lactamase) di RSUP dr . Sardjito Yogyakarta.

- Majalah Farmaseutik. 17(2):225–232.
- Dinata I & Yasa A. 2021. Tatalaksana terkini infeksi kaki diabetes. *Ganesha Medicine*, 1(2):91.
- Eltrikanawati T. 2021. Hubungan kadar glukosa darah dengan resiko ulkus kaki diabetik pada diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Keperawatan Terapan (e-Journal)*. 7(2): 150–56.
- Eravianti. 2021. Metodologi penelitian kesehatan. *Stikes Syedza Saintika*.
- Everett E & Mathioudakis N. 2018. Update on management of diabetic foot ulcers. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1411(1):153–165.
- Ezhilarasu H, Vishalli D, Dheen S & Bay B. 2020. Nanoparticle-based therapeutic approach for diabetic wound healing. *Nanomaterials*.10(6):1–29.
- Febrianti R, Saputri ME, Rifiana AJ. 2023. Analisis faktor yang mempengaruhi proses penyembuhan luka pasien ulkus diabetikum di rs dr. suyoto jakarta selatan. *ANUJU*. 5(8):2417-2436.
- Ferreira J & Patino C. 2017. Types of outcomes in clinical research. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 43(1):5–5.
- Fortuna S. Studi penggunaan antibiotika pada pasien diabetes meits dengan ulkus dan gangren. Skripsi. Universitas Airlangga.
- Ghaly P, Iliopoulos J & Ahmad M. 2021. The role of nutrition in wound healing : an overview.
- Gyssens I. 2005. Audits for monitoring the quality of microbial prescriptions. *Antibiotic Policies : Theory and Practice*.
- Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. [Updated 2023 Jun 23]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>.
- Hajma LPA. 2016. Evaluasi penggunaan antibiotik pada penderita diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi ulkus/gangren di instalasi rawat iinap rsud dr moewardi surakarta tahun 2015. Skripsi. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Hasanah K. 2022. Tren Penggunaan antibiotika lini 3 di RS X Bekasi Periode Triwulan I Tahun 2020 dibandingkan dengan Triwulan IV Tahun 2019 *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*. 4(1): 101-110.

- Hestiana D. 2017. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kepatuhan dalam pengelolaan diet pada pasien rawat jalan diabetes mellitus tipe 2 di kota semarang. *Jurnal of Health Education*. 2(2):138–145.
- Hidayatillah S, Nugroho H & Adi S. 2020. Hubungan status merokok dengan kejadian ulkus diabetikum pada laki-laki penderita diabetes melitus. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas*. 5(1):32–37.
- Hutabarat HJ. 2022. Efektivitas krim ekstrak lidah buaya (*aloe vera linn*) terhadap proses penyembuhan luka sayat di kulit kelinci (*oryctolagus cuniculus*). Universitas HKBP Nommensen.
- Hutagalung M, Eljatin D, Sarie V, Sianturi G & Santika G. 2019. Diabetic foot infection (infeksi kaki diabetik): Diagnosis dan tatalaksana. *Jurnal CDK*. 46(6):414–418.
- Iqbal M, Triyandi R, Sayoeti, MFW, Ramdini DA & Suharmanto. 2020. Peningkatan kognitif, afektif dan psikomotor melalui promosi kesehatan tentang bijak menggunakan antibiotik pada masyarakat di desa umbul natar kelurahan jatimulyo kecamatan jati agung lampung selatan. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Ruwa Jurai*. 35–39.
- Irnawan SM, Mamang S. Faktor yang mempengaruhi proses penyembuhan luka kaki diabetes. *Jurnal Keperawatan Mandiri Cendikia*. 1(2): 39-47.
- IWGDF. 2019. Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. In *Wound Practice and Research*.
- Joehaimy J, Jaya SP, Saadon I. 2016. Pattern of organisms and antibiotics used in treating diabetes foot infection. 15(1).
- Junaidin. 2018. Faktor yang berhubungan dengan kejadian ulkus diabetikum pada pasien diabetes mellitus di ruang perawatan interna RSUD Kota Makassar. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Diagnosis*. 12(5):592–596.
- Kartika R. 2017. Pengelolaan gangren kaki diabetik. *Continuing Medical Education*. 44(1):18–22.
- Kemenkes RI. 2011. Peraturan menteri kesehatan republik indonesia no. 2406 tahun 2011 tentang pedoman umum penggunaan antibiotik. Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes RI. 2021. Pedoman penggunaan antibiotik.

- Khan R, Chua Z, Tan J & Yang Y. 2019. Review: From pre-diabetes to diabetes: Diagnosis, treatments and translational research. *Medicina*. 55(9):1–30.
- Krisdianto N, & Walid M. 2023. Gambaran tingkat pengetahuan obat antibiotik secara rasional pasien di apotek kimia farma pematang. *ULIL ALBAB: Jurnal Ilmiah Multidisiplin*. 2(3): 1207–1220.
- Kwon K & Armstrong D. 2018. Microbiology and antimicrobial therapy for diabetic foot infections. *Infection and Chemotherapy*. 50(1):11–20.
- Lenaini I. 2021. Teknik pengambilan sampel purposive dan snowball sampling. *Jurnal Kajian, Penelitian & Pengembangan Pendidikan Sejarah*. 6(1):33–39.
- Lestari A, Ismail S & Iskandar A. 2022. Gambaran penggunaan antibiotik pada pasien ispa di puskesmas sempaja kota samarinda. *Jurnal Verdure*. 4(1):2714–8696.
- Lestari, Zulkarnain & Sijid S. 2021. Diabetes melitus: Review etiologi, patofisiologi, gejala, penyebab, cara pemeriksaan, cara pengobatan dan cara pencegahan. UIN Alauddin Makassar. 237–241.
- Lexicomp. 2014. *Drug Information Handbook* (23rd ed). Ohio: Wolters Kluwers.
- Liao X, Li S, Akkawi E, Fu X, Liu H & Huang Y. 2022. Surgical amputation for patients with diabetic foot ulcers: A Chinese expert panel consensus treatment guide. *Frontiers in Surgery*. 1–8.
- Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, Aragon SJ. 2020. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 Update). *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 36(Suppl 1):1–24.
- Magliano DJ, Boyko B, Balkau & Barengo N. 2021. *IDF diabetes atlas*. 10th ed.
- Martiningsih, Ahmad, Haris A & Sukmawati. 2022. Edukasi 5 pilar diabetes melitus dalam upaya pencegahan hiperglikemia da hipoglikemia di Bima-NTT. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Jajama*. 1(2):67-75.
- Masripah S & Rosmiati M. 2021. Profil penggunaan antibiotik pada pasien klinik anak di rumah sakit MM indramayu periode januari-maret 2021. *Jurnal Health Sains*. 2(11):1490–1504.
- Maulidia, Riza S & Putra Y. 2022. Faktor-faktor yang berhubungan dengan lama penyembuhan luka gangren di klinik istiqamah krueng barona jaya. 8(2):1046–1058.

- Mayunarni A. 2015. Perawatan luka modern terkini dan terlengkap sebagai bentuk tindakan keperawatan mandiri. Jakarta:In media.
- McDermott K, Fang M, Boulton A, Selvin E & Hicks C. 2023. Etiology, epidemiology, and disparities in the burden of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 46(1):209–211.
- Mehraj M. 2018. A review of wagner classification and current concepts in management of diabetic foot. *International Journal of Orthopaedics Sciences*. 4(1):933–935.
- Millah M. 2018. Evaluasi penggunaan antibiotik ada pasien diabetes melitus dengan ulkus diabetikum di rsi siti hajar sidoarjo periode 2016. Skripsi. UIN Maulana Malik Ibrahim.
- Monteiro-soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL. 2020. Diabetic foot ulcer classifications : A critical review. 36:1–16.
- Muhartono, Sari IRN. 2017. Ulkus kaki diabetik kanan dengan diabetes mellitus tipe 2. *J AgromedUnila*. 4(1):133–139.
- Nafingah I, Sunarti, Melani R, Kurniasih KI. 2022. Studi penggunaan antibiotik pada ulkus diabetikum di rsud margono soekarjo purwokerto pada tahun 2021. *Seminar Nasional Penelitian dan Pengabdian Masyarakat*. 602-609.
- Nisak R. 2021. Evaluasi kejadian dan klasifikasi ulkus diabetikum menurut wagner pada penderita diabetes mellitus. *Jurnal Ilmiah Keperawatan (Scientific Journal of Nursing)*. 7(2):156-165.
- Oktorina R, Wahyuni A & Harahap E. 2019. Faktor-faktor yang berhubungan dengan perilaku pencegahan ulkus diabetikum pada penderita diabetes mellitus. *REAL in Nursing Journal*. 2(3):108-117.
- Oliver TI & Mutluoglu M. Diabetic foot ulcer. [Updated 2023 Aug 8]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537328/>
- PERKENI. 2021. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di indonesia 2021. Global Initiative for Asthma.
- Pitocco D, Spanu T, Leo M & Vitiello. 2019. Diabetic foot infections: A comprehensive overview. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 23(2):26–37.

- Pondang, FA. 2018. Pengaruh diabetes self menegement education (DSME) terhadap tingkat health literacy dalam penanganan ulkus kak diabetik di kota manado. *Jurnal Keperawatan Respati Yogyakarta*, 5(3):479-485.
- Pontian J, Susanti R, Nurmainah. 2020. Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien rawat jalan diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi ulkus diabetikum di rsud sultan syarif mohamad alkadrie pontianak. 5(1).
- Raja J, Maturana M, Kayali S, & Khouzam A. 2023. Diabetic foot ulcer: A comprehensive review of pathophysiology and management modalities. *World Journal of Clinical Cases*. 11(8):1684–1693.
- Ramirez AJM, Cardenas CSA, Marquez S. 2019. Diabetic foot ulcers:Current advances in antimicrobial therapies and emergining treatmnets. *Antibiotics*. 8(4):193.
- Regazzi M, Berardi A, Picone S, Tzialla C. 2023. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of antibiotic use in neonates. *Antibiotics*. 12(2)
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W & Levy MM. 2016. Survieing sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock. *Critical Care Medicin*. 45(3):486-552.
- Ridawati I & Elvian M. 2020. Asuhan keperawatan penerapan luka lembab pada pasien diabetes mellitus. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 12(2):848–852.
- Ridwan M, Sukarni & Usman. 2017. Analisis faktor-faktor penghambat penyembuhan luka kaki diabetik di klinik kitamura pontianak. *Naskah Publikasi*. 1–17.
- Rinaldi SF & Mujianto B. 2017. Metodologi penelitian dan statistik. In N. Fitriana & H. Juaniato. *Kementerian Kesehatan RI (Cetakan pertama)*. Kementerian Kesehatan RI.
- RISKESDAS. 2018. Laporan provinsi lampung RISKESDAS 2018. *Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan*.
- Rosboth S, Rosboth B, Schoenherr H, Lechleitner M & Oberaigner W. 2021. Risk factors for diabetic foot complications among patients with type 2 diabetes in austria– a registry- based retrospective cohort study. *Endocrinology, Diabetes*

- & Metabolism. 4(4): 1–9.
- Rusmini. 2016. Gambaran penggunaan antibiotik pada pasien pneumonia dengan menggunakan metode gyssens di rawat inap rumah sakit umum daerah (RSUD) H. Abdul moeloek tahun 2015. *Jurnal Medika Malahayati*. 3(2): 61–64.
- Sagita P, Apriliana E, Mussabiq S & Soleha TU. 2020. Pengaruh pemberian daun sirsak terhadap penyakit diabetes. *Jurnal Medika Utama*. 3(1): 1266–1272.
- Salsabilla SN. 2023. Pola kuman dan uji resistensi antibiotik pada luka terbuka pasien diabetes melitus di rsud h. abdul manap kota jambi. Skripsi. Universitas Jambi.
- Sari M, Putri A & Achmadi N. 2019. Gambaran penyakit komplikasi pada pasien diabetes di RSUD Kardinah Kota Tegal. *Parapemikir : Jurnal Ilmiah Farmasi*. 8(2):36-39.
- Sari Y, Almasdy D & Fatimah A. 2018. Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien ulkus diabetikum di instalasi rawat inap (IRNA) penyakit dalam RSUP dr.M.Djamil Padang. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 5(2):102–111.
- Schwinghammer T, Dipiro J, Ellingrod V & Dipiro C. 2021. *Pharmacotherapy handbook* (Vol. 7).
- Senneville E. 2023. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSa 2023). International Working Group on the Diabetic Foot.
- Setiyanto R, Suhesti I. 2020. Penggunaan antibiotik untuk penanganan ulkus dan gangren diabetikum pasien rawat inap di rumah sakit. *Jurnal Pharmascience*. 7(2):99-111.
- Setyoningsih H, Yudanti G, Ismah K & Handayani Y. 2022. Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien diabetes mellitus dengan ulkus diabetikum berdasarkan metode gyssens di rumah sakit islam kudus. *Cendekia Journal of Pharmacy*. 6(2):257–269.
- Shafira NA. 2021. Hubungan antara kadar hemoglobindan derajat keparahan ulkus kaki diabetikum di rumah sakit islam sultan agung. Tesis. Universitas Islam Sultan Agung.
- Silalahi KI, Munthe DS, Sucahyo D, Saragih NP. 2022. Faktor-faktor yang

- mempengaruhi lama penyembuhan luka dm. 10(3):519–526.
- Smith-str H, Iversen MM, Iglan J, Rokne B. 2017. Severity and duration of diabetic foot ulcer (DFU) before seeking care as predictors of healing time : A retrospective cohort study. 14, 1–15
- Tiana C, Hadi S & Purnomo FO. 2021. Hubungan leukosit dengan glukosa darah pada pasien kaki diabetik. Binawan Student Journal. 3(3): 24-28.
- Tjay T & Rahardja K. 2015. Obat-obat penting (7th ed.). Penerbit PT Elex Media Komputindo.
- Wang X, Yuan C, Xu B & Yu Z. 2022. Diabetic foot ulcers: Classification, risk factors and management. World Journal of Diabetes. 13(12):1049–1065.
- Wardatu A, Kurniati A, Rasyid R & Husin S. 2019. Hubungan tingkat pengetahuan tentang makronutrien dengan kecukupan dan keseimbangan asupan makronutrien pasien diabetes melitus tipe 2. Sriwijaya Journal of Medicine. 2(2):94–98.
- WHO. 2023. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2023 (Norway (Ed.); 26th ed.). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
- Yogiswara KS, Herawati S, Wande IN. 2021. Gambaran proporsi dan faktor resiko anemia pada pasien diabetes melitus di rsup sanglah, bali, indonesia. Intisari Sains Medis. 12(1): 171-176.
- Yuniastuti A, Susanti R & Iswari RS. 2018. Efek infusa umbi garut (*marantha arundinaceae* l) terhadap kadar glukosa dan insulin plasma tikus yang diinduksi streptozotocyn. Jurnal Mipa. 41(1):34–39.
- Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, & Bi Y. 2017. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. Annals of Medicine. 49(2):106–116.
- Zhu M, Tse MW, Weller J, Chen J, Blainey PC. 2021. The future of antibiotics begins with discovering new combinations. Annals of the New York Academy of Sciences. 1496(1):82-96.