

**BAB IV**  
**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**A. Hasil**

**Tabel 6. Demografi Pasien Ulkus Diabetik di RSUD Kota Yogyakarta  
Periode 1 Januari 2017 – 31 Desember 2020**

Demografi	Jumlah (n=64)	Persentase (%)
<b>Umur</b>		
18 tahun - 45 tahun	10	15,63
>45 tahun	54	84,37
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	36	56,25
Perempuan	28	43,75
<b>Penyakit Penyerta Non Infeksi</b>		
Ada	52	81,25
Tidak	12	18,75

Berdasarkan hasil pada tabel 6 menunjukkan persentase ulkus diabetik banyak terjadi pada umur di atas 45 tahun yaitu sebesar 84,37% (54 pasien) daripada umur 18-45 tahun sebesar 15,63% (10 pasien). Persentase kelompok jenis kelamin laki-laki sebesar 56,25% (36 pasien) memiliki proporsi terjadi ulkus lebih besar daripada perempuan sebesar 43,75% (28 pasien). Prevalensi pasien dengan tidak ada penyakit penyerta non infeksi yaitu sebesar 18,75% (12 pasien) dan pasien yang ada penyakit penyerta non infeksi sebesar 81,25% (52 pasien).

**Tabel 7. Penyakit Penyerta Non Infeksi Pasien Ulkus Diabetik di RSUD  
Kota Yogyakarta Periode 1 Januari 2017 – 31 Desember 2020**

Penyakit Penyerta Non Infeksi	Jumlah (n=108)	Persentase (%)
Anemia	24	22,22
CKD ( <i>Chronic Kidney Disease</i> )	23	21,29
Hipoalbuminemia	13	12,03

Penyakit Penyerta Non Infeksi	Jumlah (n=108)	Persentase (%)
Dislipidemia	8	7,40
Hipertensi	8	7,40
CHF ( <i>Congestive Heart Failure</i> )	5	4,63
Syok septik	5	4,63
Hiperurisemia	4	3,70
Nefropati DM	4	3,70
Hiperalbumin	3	2,78
Hipoglikemia	3	2,78
Atrofi cerebri	1	0,93
AKI ( <i>Acute Kidney Injury</i> )	1	0,93
<i>Cavus pain</i>	1	0,93
Hepatik	1	0,93
<i>Infark cerebry</i>	1	0,93
NSTEMI ( <i>Non-ST segmen Elevation Myocardial Infarction</i> )	1	0,93
<i>Rheumatoid</i>	1	0,93
Stroke	1	0,93

Keterangan: 1 pasien dapat menderita >1 penyakit penyerta non infeksi.

Berdasarkan tabel 7 menunjukkan penyakit penyerta non infeksi yang paling banyak terjadi yaitu anemia 22,22% (24 pasien), CKD (*Chronic Kidney Disease*) 21,29% (23 pasien), hipoalbuminemia 12,03% (13 pasien), dislipidemia 7,40% (8 pasien), dan hipertensi 7,40% (8 pasien).

**Tabel 8. Pola bakteri Berdasarkan Uji Kultur Bakteri Pada Pasien Ulkus Diabetik di RSUD Kota Yogyakarta Periode 1 Januari 2017 – 31 Desember 2020**

Nama Bakteri	Jumlah (n=93)	Persentase (%)
<b>Gram Negatif</b>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	17,20
<i>Escherichia coli</i>	8	8,60
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	6,44
<i>Proteus mirabilis</i>	5	5,37
<i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumonia</i>	5	5,37
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	4,30
<i>Proteus vulgaris</i>	3	3,22

Nama Bakteri	Jumlah (n=93)	Persentase (%)
<i>Serratia marcescens</i>	3	3,22
<i>Alcaligenes sp</i>	1	1,08
<i>Klebsiella pneumoniae ssp rhinoseleromatis</i>	1	1,08
<i>Pantoea sp,</i>	1	1,08
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	1,08
<i>Pseudomonas luteola</i>	1	1,08
<i>Roultella orinithinolitica</i>	1	1,08
<i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae<sup>a</sup></i>	5	5,38
<i>Escherichia coli<sup>a</sup></i>	2	2,15
<i>Proteus mirabilis<sup>a</sup></i>	2	2,15
<b>Jumlah</b>	<b>65</b>	<b>68,88</b>
<b>Gram Positif</b>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	14,97
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	4,30
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	3,22
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	2,15
<i>Methicillin- resistant Staphylococcus saprophyticus</i>	1	1,08
<i>Micrococcus luteus</i>	1	1,08
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1,08
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	1,08
<i>Staphylococcus intermedius</i>	1	1,08
<i>Staphylococcus lentus</i>	1	1,08
<b>Jumlah</b>	<b>28</b>	<b>31,12</b>

Keterangan : 1 pasien dapat ditemukan hasil uji kultur dengan jumlah >1 bakteri, n = jumlah bakteri yang ditemukan, a= bakteri ESBL (*Extended Spectrum Beta-Lactamase*).

Berdasarkan hasil uji kultur bakteri pada 64 pasien ulkus diabetik di RSUD Kota Yogyakarta diperoleh hasil 68,88% bakteri gram negatif dan 31,12% bakteri gram positif. Berdasarkan tabel 8 terlihat bahwa bakteri gram negatif yang paling banyak yaitu *Pseudomonas aeruginosa* 17,20%, *Escherichia coli* 8,60%, dan *Acinetobacter baumannii* 6,44%, sedangkan bakteri gram positif yang paling banyak yaitu *Staphylococcus aureus* 14,97%, *Enterococcus faecalis* 4,30%, dan *Streptococcus agalactiae* 3,22%.

**Tabel 9. Gambaran Umum Pemberian Antibiotik Definitif Pasien Ulkus Diabetik di RSUD Kota Yogyakarta Periode 1 Januari 2017 – 31 Desember 2020**

Antibiotik	Jumlah (n=64)	Persentase (%)
Antibiotik tunggal	18	28,12
Kombinasi 2 antibiotik	36	56,25
Kombinasi 3 antibiotik	8	12,50
Kombinasi 4 antibiotik	2	3,13

**Tabel 10. Gambaran Pola Pemberian Antibiotik Definitif Pasien Ulkus Diabetik di RSUD Kota Yogyakarta Periode 1 Januari 2017 – 31 Desember 2020**

No	Antibiotik	Jumlah (n=64)	Persentase (%)
<b>Antibiotik tunggal</b>			
1	Ceftazidime	5	7,81
2	Ceftizoxime	3	4,69
3	Cefuroxime	2	3,13
4	Meropenem	2	3,13
5	Co-amoxiclav	1	1,56
6	Cefixime	1	1,56
7	Cefoperazone-Sulbactame	1	1,56
8	Ceftriaxone	1	1,56
9	Ciprofloxacin	1	1,56
10	Moxifloxacin	1	1,56
<b>Kombinasi 2 antibiotik</b>			
1	Ceftazidime + Metronidazole	5	7,81
2	Cefixime + Metronidazole	4	6,25
3	Ceftizoxime + Metronidazole	3	4,69
4	Ciprofloxacin + Metronidazole	2	3,13
5	Ceftriaxone + Metronidazole	2	3,13
6	Clindamycin + Ciprofloxacin	1	1,56
7	Doxycycline + Gentamicin	1	1,56
8	Co-amoxiclav + Metronidazole	1	1,56
9	Ampicillin + Metronidazole	1	1,56
10	Gentamicin + Ceftriaxone	1	1,56
11	Cefadroxil+ Metronidazole	1	1,56
12	Cefoperazone-Sulbactame + Metronidazole	1	1,56
13	Ceftazidime + Co-amoxiclav	1	1,56
14	Ceftazidime + Tetracycline	1	1,56
15	Ceftriaxone + Azithromycin	1	1,56

No	Antibiotik	Jumlah (n=64)	Persentase (%)
16	Ceftriaxone + Levofloxacin	1	1,56
17	Cefuroxime + Metronidazole	1	1,56
18	Chloramphenicol + Clindamycin	1	1,56
19	Levofloxacin + Chloramphenicol	1	1,56
20	Meropenem + Metronidazole	1	1,56
21	Levofloxacin + Metronidazole	1	1,56
22	Moxifloxacin + Cefotaxime	1	1,56
23	Moxifloxacin + Ceftriaxone	1	1,56
24	Gentamicin + Metronidazole	1	1,56
25	Amikacin + Metronidazole	1	1,56
<b>Kombinasi 3 antibiotik</b>			
1	Ceftazidime + Meropenem + Metronidazole	2	3,13
2	Ceftriaxone + Meropenem + Metronidazole	2	3,13
3	Cefadroxile + Clindamycin + Metronidazole	1	1,56
4	Ceftriaxone + Amikacin + Metronidazole	1	1,56
5	Meropenem + Doxycycline + Metronidazole	1	1,56
6	Gentamicin + Ceftazidime + Metronidazole	1	1,56
<b>Kombinasi 4 antibiotik</b>			
1	Meropenem + Doxycycline + Ceftazidime + Ciprofloxacin	1	1,56
2	Ciprofloxacin + Ampicillin + Gentamicin + Metronidazole	1	1,56

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 10 menunjukkan pola penggunaan antibiotik definitif di RSUD Kota Yogyakarta yang diberikan pada pasien ulkus diabetik yaitu terapi antibiotik tunggal dan kombinasi. Terapi antibiotik tunggal yang banyak digunakan yaitu ceftazidime 7,81% (5 pasien), ceftizoxime 4,69% (3 pasien), dan cefuroxime 3,13% (2 pasien), sedangkan kombinasi 2 obat yang banyak digunakan yaitu ceftazidime + metronidazole 7,81% (5 pasien), cefixime + metronidazole 6,25% (4 pasien), dan ceftizoxime + metronidazole 4,69% (3 pasien), untuk kombinasi 3 obat yang paling banyak yaitu ceftazidime + meropenem + metronidazole 3,13% (2 pasien), meropenem + ceftriaxone + metronidazole 3,13% (2 pasien), dan cefadroxile + clindamycin + metronidazole 1,56% (1 pasien), sedangkan

untuk kombinasi 4 obat digunakan meropenem + doxycycline + ceftazidime + ciprofloxacin 1,56% (1 pasien) dan ciprofloxacin + ampicillin + gentamicin + metronidazole 1,56% (1 pasien).

**Tabel 11. Hasil Evaluasi Kesesuaian Penggunaan Antibiotik Definitif dengan Uji Sensitivitas Antibiotik**

Kesesuaian Antibiotik Definitif	Hasil Uji Sensitivitas Antibiotik	
	Jumlah (n=64)	Persentase (%)
Sesuai	30	46,88
Tidak Sesuai	34	53,12

Berdasarkan hasil evaluasi kesesuaian penggunaan antibiotik definitif pada pasien ulkus diabetik menunjukkan hasil uji sensitivitas antibiotik yaitu sebanyak 46,88% (30 pasien) sesuai dan 53,12% (34 pasien) tidak sesuai.

**Tabel 12. Hasil Analisis Bivariat *Chi-Square* untuk Melihat Hubungan Kesesuaian Antibiotik Definitif Terhadap *Clinical Outcome***

Kesesuaian Antibiotik Definitif	<i>Clinical Outcome</i> (n=64)				P	RR	95% CI
	Membaik		Memburuk				
	Jumlah (n=55)	Persentase (%)	Jumlah (n=9)	Persentase (%)			
Sesuai	29	96,67	1	3,33	0,029	1,26	1,04-1,54
Tidak Sesuai	26	76,47	8	23,53			

Keterangan: RR: *Relative Risk*, CI: *Confidence Interval*; \*Signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ )

Berdasarkan hasil penelitian, pasien dengan antibiotik yang sesuai memberikan *clinical outcome* membaik sebesar 96,67% (29 pasien) dan *clinical outcome* memburuk sebesar 3,33% (1 pasien). Pada pasien dengan antibiotik tidak sesuai memberikan *clinical outcome* membaik sebesar 76,47% (26 pasien) dan *clinical outcome* memburuk sebesar 23,53% (8 pasien). Berdasarkan analisis bivariat *Chi-Square* pada pasien ulkus diabetik terdapat hubungan antara kesesuaian antibiotik definitif terhadap *clinical outcome* dengan nilai  $p < 0,05$  ( $p = 0,029$ ) dan nilai *Relative Risk* (RR) yang diperoleh yaitu 1,26 (95% CI= 1,04-1,54).

## B. Pembahasan

Penelitian ini dilakukan di RSUD Kota Yogyakarta secara retrospektif dengan melakukan pengumpulan data dari rekam medik pasien ulkus diabetik periode 1 Januari 2017 - 31 Desember 2020. Pada periode tersebut diperoleh jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 64 pasien.

### 1. Demografi Pasien

Berdasarkan hasil pada tabel 6 menunjukkan persentase ulkus diabetik banyak terjadi pada umur >45 tahun yaitu sebesar 84,37%. Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di RSUP Dr.M.Djamil Padang dengan hasil umur pasien ulkus diabetik paling banyak yaitu >45 tahun sebanyak 85,72% (Sari et al., 2018). Penelitian lain juga menunjukkan hasil hampir sama, di mana pasien ulkus diabetik banyak terjadi pada umur >45 tahun sebanyak 84,20% (Agistia et al., 2017).

Umur merupakan salah satu faktor risiko terjadinya luka kronis pada kulit. Peningkatan prevalensi ulkus diabetik terjadi pada usia diatas 50 tahun karena terjadinya penurunan respon inflamasi, penurunan proliferasi sel, penurunan fungsi fisiologis tubuh seperti sekresi insulin menurun sehingga kemampuan tubuh untuk mengontrol glukosa darah juga tidak optimal, dan dapat menyebabkan komplikasi pada jangka panjang, baik mikrovaskular maupun makrovaskular, salah satunya ulkus diabetik (Akbar et al., 2014; Zaine et al., 2014). Terdapat penurunan toleransi glukosa pada umur tersebut berhubungan dengan penurunan sensitivitas sel perifer terhadap insulin yang menyebabkan kadar glukosa darah meningkat (Silalahi, 2018). Penderita DM yang sudah parah pada usia tersebut dapat berpotensi terjadinya kerusakan saraf. Selain itu, sel kulit mengalami penurunan elastisitas dan regenerasi sel sehingga dapat memperlambat penyembuhan luka (Sari et al., 2018).

Berdasarkan tabel 6 menunjukkan hasil bahwa pasien laki-laki mempunyai prevalensi kejadian ulkus diabetik lebih banyak yaitu 56,25%. Penelitian yang hampir sama dilakukan di SMF Penyakit Dalam di mana

hasil kelompok jenis kelamin laki-laki memiliki prevalensi lebih besar yaitu sebesar 63,16% (Agistia et al., 2017). Tingginya prevalensi jenis kelamin laki-laki pada pasien ulkus berhubungan dengan penurunan mobilitas sendi dan tekanan pada kaki yang lebih tinggi. Pada pasien DM laki-laki memiliki risiko 2x lebih besar mengalami neuropati yang merupakan faktor utama penyebab ulkus sehingga prevalensi ulkus pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan (Al-rubeaan et al., 2015). Menurut penelitian (Husniawati, 2015), laki-laki memiliki kebiasaan tidak melakukan latihan fisik karena sibuk bekerja, kurangnya kesadaran untuk olahraga, dan kurangnya melakukan perawatan kaki dibandingkan perempuan.

Namun, beberapa penelitian lain menyebutkan perempuan memiliki prevalensi lebih besar yaitu 59,7% (Detty et al., 2020); 60,72% (Sari et al., 2018); 61% (Millah, 2018). Perempuan yang memasuki menopause produksi estrogen akan berkurang sehingga menyebabkan elastisitas pembuluh darah berkurang dan dapat menyebabkan aterosklerosis dan hipertensi. Aterosklerosis dan hipertensi akan menghambat aliran darah, merusak pembuluh darah, kerusakan endotel, dan menyebabkan terjadinya makroangiopati serta hipoksia jaringan yang membentuk ulkus diabetik (Akbar et al., 2014). Pada perempuan menopause memiliki risiko tinggi terjadinya DM karena terjadi penurunan respon insulin karena produksi estrogen dan progesteron rendah sehingga pada saat glukosa tinggi dapat menyebabkan hiperglikemia (Millah, 2018).

Pada penelitian ini penyakit penyerta non infeksi dibagi menjadi 2 kelompok yaitu ada dan tidak ada penyakit penyerta. Berdasarkan hasil penelitian, prevalensi pasien yang tidak ada penyakit penyerta non infeksi yaitu sebesar 18,75% (12 orang) dan pasien yang ada penyakit penyerta non infeksi sebesar 81,25% (52 orang). Penyakit penyerta infeksi tidak dimasukkan dalam kriteria inklusi karena adanya faktor infeksi dapat mengganggu pada hasil penelitian.



Berdasarkan tabel 7 menunjukkan penyakit penyerta non infeksi yang paling banyak terjadi yaitu anemia 22,22% (24 pasien), CKD (*Chronic Kidney Disease*) 21,29% (23 pasien), hipoalbuminemia 12,03% (13 pasien), dislipidemia 7,40% (8 pasien), dan hipertensi 7,40% (8 pasien). Penelitian lain yang dilakukan (Sugiyono, 2016) di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta menunjukkan hasil yang hampir sama yaitu penyakit penyerta non infeksi yang paling banyak terjadi adalah anemia, *Pheripheral Artery Disease* (PAD), hipoalbuminemia, hipertensi dan neuropati. Faktor yang mungkin menyebabkan anemia pada pasien ulkus diabetik yaitu adanya inflamasi kronik, keterlibatan tulang yang mengarah ke osteomielitis, debridement berulang, pola asupan makan yang buruk, induksi obat atau kombinasi dari faktor-faktor ini. Anemia dapat memengaruhi penyembuhan ulkus karena jaringan tidak mendapat oksigen yang cukup dan hal ini dapat mengarah pada *outcome* yang buruk dan bahkan kematian (Shareef et al., 2019).

Ginjal merupakan organ utama yang berfungsi dalam eliminasi obat. Pada beberapa kasus fungsi ginjal menurun menjadi penanda awal timbulnya ulkus diabetik. Pasien dengan penyakit ginjal kronik dan ulkus diabetik memiliki tingkat kegagalan pengobatan ulkus yang tinggi, sehingga risiko amputasi, dan kematian sangat tinggi (McIntosh & MacGilchrist, 2018). Gagal ginjal kronik menjadi penyebab utama kematian pada pasien ulkus diabetik. Gagal ginjal menjadi penanda kerusakan mikrovaskular dengan menunjukkan risiko neuropati dan insufisiensi vaskular yang berhubungan menyebabkan penyembuhan luka yang buruk (Jeyaraman et al., 2019).

DM yang tidak terkontrol dapat menyebabkan hipoalbuminemia. Hipoalbuminemia dapat terjadi karena adanya faktor seperti perubahan sintesis albumin, kebocoran ke ruang ekstrasvaskuler, dan kekurangan asupan protein. Pada penderita DM untuk mencapai target glukosa darah maka asupan kalori perlu dibatasi, hal ini untuk mengurangi proteinuria dan memperbaiki tanda gejala pada nefropati diabetik. Serum albumin

merupakan protein yang dapat menggambarkan keparahan ulkus diabetik. Jadi, semakin rendah kadar albumin maka semakin buruk tingkat keparahan ulkus. Hubungan hipoalbuminemia dan penyembuhan luka mencerminkan keadaan inflamasi pada pasien ulkus diabetik yang buruk, keparahan ulkus diabetik, dan risiko amputasi (Edakkepuram et al., 2017; Parhusip et al., 2020).

Dislipidemia merupakan kondisi yang mendefinisikan jumlah lipid yang abnormal dalam darah. Peningkatan kadar insulin dalam jangka panjang dapat menyebabkan dislipidemia dengan peningkatan kadar LDL (*Low-Density Lipoprotein*) dan penurunan HDL (*High-Density Lipoprotein*). Hal ini menjadi faktor predisposisi penyebab aterosklerosis dini. Dislipidemia seringkali dipengaruhi oleh pola makan dan gaya hidup (Memon et al., 2017).

## **2. Gambaran Pola Bakteri Pada Pasien Ulkus Diabetik**

Pada pasien DM dengan komplikasi ulkus diabetik biasanya dilakukan uji kultur bakteri dari spesimen pus dan swab luka ulkus kaki. Pemeriksaan mikrobiologi uji kultur bakteri pada pasien ulkus diabetik dapat memberikan informasi adanya bakteri pada spesimen yang menjadi penyebab adanya infeksi. Jika terdapat pertumbuhan bakteri yang diduga menjadi penyebab infeksi, maka dilanjutkan uji sensitivitas bakteri terhadap antibiotik. Pemeriksaan mikrobiologi tidak dilakukan pada semua pasien ulkus diabetik karena pemeriksaannya membutuhkan waktu yang lama dan keterbatasan biaya pasien.

Berdasarkan hasil uji kultur bakteri pada 64 pasien ulkus diabetik di RSUD Kota Yogyakarta diperoleh hasil 68,88% bakteri gram negatif dan 31,12% bakteri gram positif. Tempat dan waktu penelitian yang berbeda dapat berpengaruh terhadap pola bakterinya. Hal ini terlihat dari hasil penelitian yang dilakukan di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru dengan hasil 100%

bakteri gram negatif (Akbar et al., 2014). Penelitian lain yang dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung diperoleh 62,5% bakteri gram positif dan 37,5% bakteri gram negatif (Rizqiyah et al., 2020).

Hasil penelitian dengan pola bakteri yang hampir sama dengan penelitian yang sudah dilakukan di RSUD Kota Yogyakarta ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, di mana hasil bakteri gram negatif memiliki prevalensi lebih besar yaitu sebesar 82,45% daripada bakteri gram positif. Pola bakteri gram negatif yang paling banyak yaitu *Pseudomonas aeruginosa* 15,5% (15 pasien), *Acinetobacter baumannii* 10,3% (10 pasien), dan *Klebsiella pneumoniae* 7,21% (7 pasien), sedangkan pola bakteri gram positif yang paling banyak yaitu *Staphylococcus aureus* 4,12% (4 pasien), *Enterococcus faecalis* 4,12% (4 pasien), dan *Coagulase Negatif Staphylococcus* 3,09% (3 pasien) (Sugiyono, 2016). Penelitian dengan hasil berbeda ditunjukkan dari penelitian yang dilakukan di Kuwait, di mana hasil prevalensi gram positif lebih besar yaitu 50,7% daripada bakteri gram negatif yaitu sebesar 49,3%. Pola bakteri gram positif paling banyak yaitu *Staphylococcus aureus* 19,9% (56 pasien), *Coagulase Negatif Staphylococcus* sp 15,7% (44 pasien), dan *Streptococcus* sp 5,7% (16 pasien), sedangkan pola bakteri gram negatif paling banyak yaitu *Pseudomonas aeruginosa* 12,8% (36 pasien), *Klebsiella* sp 8,2% (23 pasien), *Enterobacter* sp 7,8% (22 pasien) (Alhubail et al., 2020).

*Pseudomonas aeruginosa* menghasilkan enzim ekstraseluler meliputi elastase, protease, dan 2 jenis hemolisin sebagai faktor virulensi bakteri dan menghasilkan eksotoksin A yang dapat menyebabkan nekrosis jaringan (Yani et al., 2021). *Escherichia coli* merupakan bakteri yang banyak ditemukan pada pasien ulkus diabetik, tetapi bukan bakteri yang umum menginfeksi pada ulkus diabetik seperti *Staphylococcus aureus* (Sulistianingsih et al., 2014). Menurut Utami dalam (Anggraini et al., 2020) kelompok bakteri *Enterobacteriaceae* seperti *Klebsiella pneumoniae* dan *Escherichia coli*

banyak ditemukan di rumah sakit dan bersifat nosokomial. Pasien rawat inap dengan ulkus akan meningkatkan risiko infeksi bakteri tersebut, peralatan medis, sistem drainase yang kurang baik, dan luka terbuka cukup lama pada saat perawatan ulkus juga dapat menyebabkan mudah terpapar bakteri. *Escherichia coli* dapat ditemukan di udara dan bersifat sementara. *Acinetobacter baumannii* umumnya ditemukan di kulit, membran kulit, dan tanah. Bakteri tersebut dapat bertahan hidup pada permukaan kering dan basah di lingkungan rumah sakit dan dapat bertahan hidup selama beberapa hari pada pH dan suhu yang berbeda, sehingga dapat menjadi sumber infeksi bagi pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang rendah, memiliki luka terbuka, dan orang tua (Akbar et al., 2014).

*Staphylococcus aureus* merupakan bakteri aerob gram positif yang paling dominan ditemukan pada kultur ulkus diabetik, sebagai flora normal kulit dan mukosa. Kemampuan *Staphylococcus aureus* memasuki jaringan dan melepaskan banyak toksin untuk membunuh sel menyebabkan inflamasi berkembang lebih cepat daripada proliferasi dan penyebarannya. Hal tersebut disebabkan pasien diabetes yang berhubungan dengan keragaman bakteri yang dapat mengubah lingkungan mikrobiologi kulit karena peningkatan konsentrasi glukosa dalam keringat (Agistia et al., 2017; Yani et al., 2021). Penelitian yang dilakukan di tempat cuaca panas dan lembab menunjukkan bahwa gram negatif berbentuk basil rentan terhadap ulkus diabetik. *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., dan *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri yang berperan pada kerusakan jaringan (Rizqiyah et al., 2020).

Pada hasil penelitian identifikasi bakteri gram negatif penghasil ESBL pada pasien ulkus diabetik ditemukan 8 bakteri penghasil ESBL terdiri dari 4 *Klebsiella pneumoniae ssp pneumonia* (pasien nomor 1,2,12,16,25), 2 *Escherichia coli* (pasien nomor 1 dan 25), dan 2 *Proteus mirabilis* (pasien nomor 9 dan 44). ESBL merupakan enzim yang bekerja dengan

menghidrolisis cincin  $\beta$ -lactam dan diproduksi bakteri tertentu sehingga resisten dengan sefalosporin generasi 3 dan aztreonam yang digunakan sebagai terapi empiris (Anggraini et al., 2020). *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae* menghasilkan enzim ESBL yang memiliki kemampuan melumpuhkan aksi berbagai antibiotik. Hal ini mempersulit pemilihan antibiotik pada pasien ulkus diabetik dengan ESBL positif yang dikonfirmasi. Enzim ESBL juga diproduksi oleh bakteri *Escherichia coli* (Salim et al., 2020). *Proteus mirabilis* merupakan bakteri yang berimplikasi dengan osteomielitis kronis pada penderita diabetes (Rizqiyah et al., 2020). Faktor risiko ESBL disebabkan karena penggunaan antibiotik yang tidak rasional, lamanya perawatan di rumah sakit, penggunaan peralatan medis invasif (kateter urin, *nasogastric tube*, *arterial line*, dan *central venous line*), riwayat operasi, hemodialisa, dan ulkus (Mu'min, 2016).

### 3. Gambaran Pola Antibiotik Pasien Ulkus Diabetik

Antibiotik bersifat empiris diberikan pada awal terapi sebelum adanya uji kultur dan sensitivitas antibiotik. Pemilihan antibiotik empiris berdasarkan tingkat keparahan infeksi dan pola bakteri di rumah sakit. Digunakan terapi empiris karena hasil uji kultur bakteri dan sensitivitas antibiotik membutuhkan waktu 4-7 hari, sedangkan pengobatan harus segera dimulai tanpa menunggu hasil uji kultur. Hal ini menjadi dasar perlunya evaluasi terhadap penggunaan antibiotik empiris untuk kultur bakteri (Rahmawati et al., 2018).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di instalasi rawat inap Rumah Sakit Abdul Waham Sjahranie Samarinda, antibiotik empiris yang sering digunakan yaitu ceftriaxone (36%) sebagai terapi tunggal dan ceftriaxone + metronidazole untuk terapi kombinasi. Ceftriaxone adalah antibiotik sefalosporin generasi III yang aktif terhadap bakteri gram positif, sedangkan metronidazole digunakan sebagai terapi kombinasi. Kombinasi

ceftriaxone + metronidazole efektif sebagai terapi empiris infeksi ulkus kaki karena memiliki spektrum luas melawan bakteri aerob dan anaerob. Terapi kombinasi digunakan untuk meningkatkan antibiotik sebagai efek sinergis dan mengurangi risiko adanya bakteri resisten (Rahmawati et al., 2018).

Ketika terapi antibiotik empiris dimulai, perkembangan ulkus mulai dipantau secara teratur. Pengobatan harus tetap dilanjutkan jika pasien memiliki respon klinis yang baik terhadap terapi antibiotik empiris. Tetapi jika kondisi pasien memburuk maka diberikan antibiotik yang menyeluruh untuk mengover semua jenis bakteri yang diisolasi. Pemberian antibiotik definitif diberikan setelah dilakukan uji kultur bakteri dan sensitivitas antibiotik, sehingga sudah diketahui bakteri penyebabnya, dan diberikan pada antibiotik berspektrum sempit dengan mempertimbangkan kondisi klinis pasien (Kemenkes RI, 2015; Rahmawati et al., 2018). Pada infeksi ulkus diabetik ringan hingga moderat diberikan antibiotik dengan spektrum sempit dan pada pasien dengan infeksi moderat kronis hingga infeksi berat diutamakan diberikan antibiotik dengan spektrum luas (Lipsky et al., 2012). Antibiotik definitif diharapkan dapat membunuh bakteri penyebab infeksi secara spesifik.

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 9 menunjukkan pola penggunaan antibiotik definitif di RSUD Kota Yogyakarta periode 1 Januari 2017 - 31 Desember 2020 yang diberikan pada pasien ulkus diabetik yaitu terapi antibiotik tunggal dan kombinasi. Prevalensi penggunaan antibiotik tunggal (28,12%), kombinasi 2 antibiotik (56,25%), kombinasi 3 antibiotik (12,50%), dan kombinasi 4 antibiotik (3,13%). Sedangkan hasil pada tabel 10 menunjukkan terapi antibiotik tunggal yang banyak digunakan yaitu ceftazidime (7,81%), ceftizoxime (4,69%), dan cefuroxime (3,13%), sedangkan kombinasi 2 obat yang banyak digunakan yaitu ceftazidime + metronidazole (7,81%), cefixime + metronidazole (6,25%), dan ceftizoxime + metronidazole (4,69%), untuk kombinasi 3 obat yang paling banyak yaitu

ceftazidime + meropenem + metronidazole (3,13%), meropenem + ceftriaxone + metronidazole (3,13%), dan cefadroxile + clindamycin + metronidazole (1,56%), sedangkan untuk kombinasi 4 obat digunakan meropenem + doxycycline + ceftazidime + ciprofloxacin (1,56%) dan ciprofloxacin + ampicillin + gentamicin + metronidazole (1,56%).

Ceftazidime, ceftizoxime, dan cefuroxime merupakan antibiotik sefalosporin yang memiliki spektrum luas pada pengobatan ulkus diabetik. Ceftazidime dan ceftizoxime merupakan sefalosporin generasi III yang digunakan untuk mengover infeksi bakteri gram negatif dan kurang aktif terhadap bakteri gram positif dibanding generasi I, tetapi lebih aktif terhadap *Enterobacter*. Cefuroxime merupakan sefalosporin generasi II yang memiliki struktur cincin  $\beta$ -laktam. Sefalosporin generasi II lebih aktif untuk mengover bakteri gram negatif seperti *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, dan *Klebsiella*, tetapi tidak efektif terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterococcus*. Cefuroxime tunggal direkomendasikan untuk pengobatan infeksi *moderate* ulkus diabetik (BPOM RI, 2015).

Kombinasi antibiotik digunakan pasien ulkus karena aktivitas yang sinergis antara gram negatif dan gram positif, mempercepat eradikasi bakteri, memperpendek penggunaan antibiotik, dan menghambat infeksi polimikroba dari penyakit penyerta. Penggunaan antibiotik kombinasi didasarkan pada tingkat keparahan sedang hingga berat pada ulkus diabetik. Terapi kombinasi 2 antibiotik yang banyak digunakan pada pasien ulkus yaitu golongan sefalosporin + metronidazole. Berdasarkan hasil penelitian golongan sefalosporin yang sering digunakan yaitu ceftazidime, cefixime, dan ceftizoxime yang dikombinasikan dengan metronidazole. Cefixime merupakan sefalosporin generasi III dengan spektrum luas dan memiliki aktivitas poten terhadap bakteri positif seperti *Streptococcus* sp dan gram negatif seperti *Escherichia coli*, dan *Proteus* sp. Mekanisme kerja cefixime

sebagai bakterisidal sangat stabil terhadap penghasil  $\beta$ -laktamase dan cukup aktif melawan bakteri penghasil  $\beta$ -laktamase (Harahap, 2019).

Menurut Ella dalam (Sugiyono & Padmasari, 2019), clindamycin dan metronidazole sering ditambahkan sebagai kombinasi antibiotik pada ulkus diabetik. Clindamycin memiliki spektrum aktivitas yang optimal terhadap kokus gram positif dan bakteri anaerob. Pemberian metronidazole didasarkan pada kondisi ulkus pasien. Metronidazole diberikan langsung pada ulkus kronis, ulkus yang dalam, dan mengeluarkan bau. Metronidazole dapat mengover bakteri anaerob yang sering terisolasi pada ulkus yang kronis. Kerusakan jaringan pada ulkus diabetik yang parah karena organ yang terkena ulkus mengalami kekurangan suplai darah. Hal tersebut juga dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti penyakit vaskuler, cedera, atau infeksi.

Kombinasi 3 antibiotik paling banyak yaitu golongan sefalosporin (ceftazidime dan ceftriaxone) + carbapenem (meropenem) + metronidazole dan sefalosporin (cefadroxile) + makrolida (clindamycin) + metronidazole. Kombinasi 3 atau 4 obat antibiotik hanya diberikan untuk pasien dengan infeksi yang berat. Pada kombinasi dengan ceftriaxone + meropenem + metronidazole pasien juga mengalami infeksi polimikrobia (*Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterococcus faecalis*). Ceftriaxone merupakan sefalosporin generasi III dengan spektrum luas yang kurang aktif terhadap kokus gram positif dan jauh lebih aktif terhadap Enterobacteriaceae. Pada pasien dengan kombinasi obat cefadroxile + clindamycin + metronidazole mengalami infeksi polimikrobia (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*). Cefadroxile merupakan golongan sefalosporin generasi ke I dengan spektrum luas terutama aktif terhadap gram positif (BPOM RI, 2015). Sedangkan clindamycin dan metronidazole sering ditambahkan pada kombinasi antibiotik pada pasien ulkus. Meropenem merupakan golongan carbapenem yang dapat mengover infeksi gram positif dan gram negatif, aerobik maupun non aerobik.



Pada penggunaan kombinasi tersebut tidak sesuai dengan hasil sensitivitas antibiotik tetapi *clinical outcome* pasien membaik.

Kombinasi 4 antibiotik yang digunakan yaitu meropenem + doxycycline + ceftazidime + ciprofloxacin diberikan pada pasien nomor 15 dengan nilai leukosit awal yang cukup tinggi dengan bakteri penginfeksi gram positif *Staphylococcus aureus* dan bakteri gram negatif *Pseudomonas aeruginosa*. Meropenem (carbapenem), doxycycline (tetrasiklin), dan ciprofloxacin (fluoroquinolon) yang memiliki spektrum luas yang dapat mengover bakteri gram positif dan gram negatif. Ceftazidime (sefalosporin generasi III) digunakan untuk mengover infeksi bakteri gram negatif dan kurang aktif terhadap bakteri gram positif dibanding generasi I. Pada penggunaan antibiotik tersebut sudah dapat mengover kedua bakteri tersebut, penggunaan kombinasi tersebut belum sesuai dengan hasil sensitivitas antibiotik namun *clinical outcome* pasien membaik. Sedangkan Ciprofloxacin + Ampicillin + Gentamicin + Metronidazole diberikan pada pasien nomor 26 dengan nilai leukosit awal yang cukup tinggi juga dengan infeksi bakteri gram negatif *Escherichia coli* dan *Pseudomonas luteola*. Ciprofloxacin (fluoroquinolon), ampicillin (penicillin), dan gentamicin (aminoglikosida) memiliki spektrum luas yang dapat mencakup bakteri yang menginfeksi pada pasien tersebut. Penggunaan kombinasi tersebut tidak sesuai dengan hasil sensitivitas antibiotik sehingga mempengaruhi *clinical outcome* pasien memburuk dan menyebabkan pasien meninggal dunia.

#### **4. Kesesuaian Antibiotik Definitif Dengan Hasil Uji Sensitivitas Antibiotik**

Menurut *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) uji sensitivitas antibiotik diklasifikasikan menjadi Sensitif (S), *Intermediate* (I), dan Resisten (R). Evaluasi kesesuaian antibiotik definitif dilakukan dengan melihat kesesuaian pemilihan antibiotik yang diberikan pada penderita ulkus diabetik dengan uji kultur dan sensitivitas antibiotik. Antibiotik dikatakan

sesuai jika antibiotik definitif yang diberikan termasuk dalam jenis antibiotik yang sensitif pada hasil uji sensitivitas, jika antibiotik yang digunakan lebih dari satu atau terdapat pergantian antibiotik, maka semua antibiotik yang digunakan harus sesuai dengan hasil uji sensitivitas. Antibiotik definitif dikatakan tidak sesuai jika ada minimal satu antibiotik yang digunakan tidak termasuk dalam jenis antibiotik yang sensitif pada hasil uji sensitivitas.

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 11 menunjukkan evaluasi kesesuaian penggunaan antibiotik definitif pada pasien ulkus diabetik dengan uji sensitivitas antibiotik didapatkan hasil sebesar 46,88% sesuai dan 53,46% tidak sesuai. Penelitian yang hampir sama dilakukan di Rumah Sakit X menunjukkan hasil kesesuaian penggunaan antibiotik definitif terhadap hasil uji kultur bakteri dan sensitivitas antibiotik yaitu sebesar 31,3% sesuai, 44,4% tidak sesuai, dan 24,2% tidak dilakukan uji kultur bakteri dan sensitivitas antibiotik (Farida, 2016). Penelitian lain dengan hasil berbeda dilakukan di Poliklinik Endokrinologi RSUP Dr. Sardjito dengan persentase kesesuaian antibiotik terhadap *guideline* atau hasil kultur sebesar 69% sesuai dan 31% tidak sesuai (Hadi et al., 2012).

Menurut Cyriac & James dalam (Fortuna, 2016) pergantian atau penambahan antibiotik pada pasien ulkus diabetik karena tanda infeksi seperti suhu, nadi, laju pernapasan, dan leukosit mengalami peningkatan. Pergantian antibiotik dapat dilakukan jika kelas dan potensi terapi sama, meskipun zat aktif berbeda. Pada penelitian yang dilakukan terdapat beberapa pergantian atau penambahan antibiotik pada pasien ulkus diabetik. Pada pergantian atau penambahan antibiotik dari rute intravena ke oral dilakukan apabila kondisi pasien sudah stabil atau tanda infeksi telah mengalami perbaikan. Jika kultur bakteri resisten terhadap antibiotik yang diberikan tetapi pasien mentoleransi dengan mengalami perbaikan klinis, maka terapi antibiotik dilanjutkan. Tetapi jika infeksi tidak mengalami perbaikan klinis, maka pemberian antibiotik didasarkan hasil uji sensitivitas antibiotik.

## 5. Hubungan Kesesuaian Antibiotik Definitif Terhadap *Clinical Outcome*

Tujuan dilakukan pengobatan infeksi ulkus diabetik yaitu untuk memperbaiki tanda klinis, mempercepat penyembuhan, mencegah infeksi yang parah, dan amputasi. *Clinical outcome* dilihat setelah pasien mendapatkan terapi antibiotik. Pada hasil penelitian terapi antibiotik untuk ulkus diabetik ditentukan berdasarkan keputusan klinisi dan hasil laboratorium yang menilai pasien telah mengalami perbaikan atau perburukan kondisi yang tercatat dalam rekam medis. *Clinical outcome* dikategorikan menjadi membaik dan memburuk. *Clinical outcome* dikatakan membaik jika ditetapkan berdasarkan keputusan klinisi yang didukung dengan data laboratorium yang terdapat tiga atau lebih parameter (leukosit, suhu, laju pernapasan, nadi, dan tekanan darah) sesuai dengan nilai normal. *Clinical outcome* dikatakan memburuk jika terdapat dua atau lebih parameter dengan nilai tidak sesuai dan atau pasien tersebut dinyatakan meninggal. Pasien dengan *clinical outcome* memburuk atau meninggal dapat dipengaruhi oleh beberapa hal seperti pasien terlambat dibawa ke rumah sakit, tingkat keparahan pada infeksi ulkus, antibiotik yang belum tepat, dan adanya komplikasi atau penyakit penyerta.

Berdasarkan tabel 12 menunjukkan bahwa pasien dengan antibiotik sesuai mempunyai *clinical outcome* membaik sebesar 96,67% (29 pasien) dan *clinical outcome* memburuk sebesar 3,33% (1 pasien). Pada pasien dengan antibiotik tidak sesuai mempunyai *clinical outcome* membaik sebesar 76,47% (26 pasien) dan *clinical outcome* memburuk sebesar 23,53% (8 pasien). Berdasarkan analisis bivariat *Chi-Square* pada pasien ulkus diabetik menunjukkan terdapat hubungan antara kesesuaian antibiotik definitif terhadap *clinical outcome* dengan nilai  $p < 0,05$  ( $p = 0,029$ ). Nilai *Relative Risk* (RR) yang diperoleh yaitu 1,26 (95% CI= 1,04-1,54) yang bermakna pasien dengan antibiotik definitif sesuai mempunyai potensi 2 kali lebih besar untuk

mengalami *clinical outcome* membaik dibandingkan pada pasien yang tidak sesuai.

Penelitian lain yang sudah dilakukan di RSUP DR. Sardjito Yogyakarta menunjukkan hasil yang sama, yaitu terdapat hubungan antara kesesuaian antibiotik definitif terhadap *clinical outcome* pasien dengan nilai  $p=0,03$  (Sugiyono, 2016). Hasil penelitian yang berbeda dilakukan di RSUP. H. Ahmad Malik Medan menunjukkan hasil yang tidak signifikan dan tidak terdapat hubungan antara kesesuaian antibiotik berdasarkan uji kultur bakteri dan sensitivitas antibiotik dengan nilai  $p=0,393$  ( $p>0,05$ ) (Afif, 2015).

## 6. Keterbatasan Penelitian

- a. Penelitian dilakukan dengan metode retrospektif sehingga pada penentuan *clinical outcome* hanya didasarkan pada keputusan klinisi dan hasil laboratorium yang ada dalam rekam medis, tanpa mengetahui kondisi pasien yang sebenarnya.
- b. Pasien ulkus diabetik yang dilakukan uji kultur bakteri dan sensitivitas antibiotik dalam satu tahun sangat terbatas sehingga berpengaruh dalam rentang waktu data rekam medis yang akan diambil.