

BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

1. Karakteristik Pasien

Tabel 7. Karakteristik Pasien Ulkus Diabetik di RSUD Kota Yogyakarta

Karakteristik	Jumlah (n=180)	Persentase (%)
Umur (tahun)		
18-60	105	58,34
>60	75	41,66
Jenis kelamin		
Laki-laki	101	56,11
Perempuan	79	43,89
Penyakit penyerta non infeksi		
Ada	137	76,11
Tidak ada	43	23,89

Berdasarkan distribusi frekuensinya, karakteristik pasien secara umum terbagi atas umur, jenis kelamin, dan penyakit penyerta non infeksi. Angka kejadian ulkus banyak terjadi pada umur 18-60 tahun yaitu sebesar 58,34% (105 pasien), sedangkan pada umur lebih dari 60 tahun sebesar 41,66% (75 pasien). Pada kelompok jenis kelamin pasien ulkus diabetik diperoleh hasil laki-laki sebanyak 56,11% (101 pasien) dan perempuan sebanyak 43,89% (79 pasien). Berdasarkan pengamatan pada kelompok adanya penyakit penyerta non infeksi diperoleh hasil 76,11% (137 pasien) dan tidak adanya penyakit penyerta non infeksi sebanyak 23,89% (43 pasien).

Tabel 8. Jenis Penyakit Penyerta Non Infeksi pada Pasien Ulkus Diabetik

Penyakit penyerta non infeksi	Jumlah	
	n	%
Anemia	49	17,62
<i>Chronic Kidney Disease</i>	49	17,62
Hipoalbuminemia	39	14,02
Sepsis	36	12,94
Hipertensi	20	7,18
Neuropati	18	6,46
Abses	12	4,21
Dislipidemia	12	4,21
<i>Chronic Heart Failure</i>	10	3,34
Hipokalemia	9	3,22
Hiponatremia	9	3,22
Hiperurisemia	7	2,50
Selulitis	7	2,50
Hiperkalemia	4	1,32

Penyakit penyerta non infeksi	Jumlah	
	n	%
Jantung	4	1,32
Sirosis hepatic	3	1,06
Hiperalbuminemia	2	0,71
Total	278	100

Keterangan: 1 pasien dapat menderita lebih dari 1 penyakit penyerta, n=frekuensi

Penyakit penyerta non infeksi adalah penyakit komplikasi lain yang diderita pasien ulkus diabetik tetapi bukan infeksi. Jenis penyakit penyerta yang paling banyak adalah anemia (17,62%), *Chronic Kidney Disease* (CKD) (17,62%), hipoalbuminemia (14,02%), sepsis (12,94%), hipertensi (7,18%), dan neuropati (6,46%).

2. Karakteristik Terapi Antibiotik

a. Pola Penggunaan Antibiotik

Tabel 9. Pola Penggunaan Antibiotik pada Pasien Ulkus Diabetik

Pola penggunaan antibiotik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Tunggal	83	46,11
Kombinasi	97	53,89
Total	180	100

Pola penggunaan antibiotik yang banyak digunakan berupa antibiotik tunggal sebanyak 46,11% (83 pasien), dan antibiotik kombinasi sebanyak 53,89% (97 pasien).

Tabel 10. Antibiotik yang Banyak Digunakan di RSUD Kota Yogyakarta

Pola penggunaan antibiotik	Nama antibiotik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Tunggal	Moxifloxacin	16	8,89
	Ceftriaxone	12	6,67
	Metronidazole	8	4,44
	Ceftizoxime	7	3,87
	Ciprofloxacin	6	3,34
	Ceftazidime	6	3,34
	Doxycycline	5	2,77
	Cefixime	4	2,22
	Cefuroxime	4	2,22
	Cefoperazon sulbactam	3	1,67
	Cefadroxil	2	1,12
	Gentamicin	2	1,12
	Clindamycin	2	1,12
	Levofloxacin	2	1,12

Pola penggunaan antibiotik	Nama antibiotik	Jumlah (n)	Persentase (%)
	Sulfadiazin	1	0,55
	Ampicillin sulbactam	1	0,55
	Chloramphenicol	1	0,55
	Tetracycline	1	0,55
	Ceftriaxone + Metronidazole	14	7,87
	Ceftizoxime + Metronidazole	12	6,67
	Ceftazidime + Metronidazole	11	6,11
	Cefixime + Metronidazole	4	2,22
	Moxifloxacin + Metronidazole	3	1,67
	Ampicillin sulbactam + Metronidazole	2	1,12
	Ciprofloxacin + Metronidazole	2	1,12
	Meropenem + Metronidazole	2	1,12
	Cefazolin + Metronidazole	2	1,12
	Cefuroxime + Ceftriaxone	2	1,12
	Cefoperazone sulbactam + Metronidazole	2	1,12
Kombinasi 2 antibiotik	Fosfomicin + Ceftriaxone	2	1,12
	Amoxiclavate + Metronidazole	1	0,55
	Levofloxacin + Metronidazole	1	0,55
	Ceftazidime + Moxifloxacin	1	0,55
	Fosfomicin + Moxifloxacin	1	0,55
	Cifixime + Moxifloxacin	1	0,55
	Ampicillin sulbactam + Moxifloxacin	1	0,55
	Ciprofloxacin + Fosfomicin	1	0,55
	Moxifloxacin + Ceftriaxone	1	0,55
	Cefazolin + Ceftriaxone	1	0,55
	Amoxiclavate + Ceftazidime	1	0,55
	Clindamycin + Levofloxacin	1	0,55
	Ceftizoxime + Meropenem	1	0,55
	Ceftazidime + Meropenem + Metronidazole	6	3,34
	Ceftriaxone + Meropenem + Metronidazole	4	2,22
	Ceftazidime + Ceftriaxone + Metronidazole	1	0,55
	Ceftazidime + Cefuroxime + Metronidazole	1	0,55
	Ceftazidime + Gentamicin + Metronidazole	1	0,55
	Ceftazidime + Ciprofloxacin + Meropenem	1	0,55
	Ceftriaxone + Cefixime + Metronidazole	1	0,55
	Ceftriaxone + Amikacin + Metronidazole	1	0,55
	Ceftizoxime + Meropenem + Metronidazole	1	0,55
	Ceftizoxime + Cefuroxime + Metronidazole	1	0,55
	Ceftizoxime + Ceftriaxone + Metronidazole	1	0,55
	Ceftizoxime + Clindamycin + Metronidazole	1	0,55
	Ceftizoxime + Ceftazidime + Metronidazole	1	0,55
	Cefuroxime + Meropenem + Metronidazole	1	0,55
	Fosfomicin + Metronidazole + Moxifloxacin	1	0,55
	Situroxime + Ceftazidime + Metronidazole	1	0,55
	Ceftazidime + Metronidazole + Meropenem + Levofloxacin	1	0,55
	Ciprofloxacin + Ampicillin + Gentamicin + Metronidazole	1	0,55

Pola penggunaan antibiotik	Nama antibiotik	Jumlah (n)	Persentase (%)
	Moxifloxacin + Ceftazidime + Meropenem + Metronidazole	1	0,55
Total		180	100

Pola antibiotik tunggal yang banyak digunakan dalam penelitian adalah Moxifloxacin sebanyak 16 pasien (8,89%), Ceftriaxone 12 pasien (6,67%), dan Metronidazole 8 pasien (4,44%). Pola kombinasi 2 antibiotik pada penelitian yang banyak digunakan yaitu Ceftriaxone + Metronidazole diperoleh sebesar 14 pasien (7,87%), Ceftizoxime + Metronidazole 12 pasien (6,67%), serta Ceftazidime + Metronidazole sebesar 11 pasien (6,11%). Pola kombinasi lebih dari 2 antibiotik terbanyak pada penelitian yaitu Ceftazidime + Meropenem + Metronidazole dengan hasil 6 pasien (3,34%) dan Ceftriaxone + Meropenem + Metronidazole sebanyak 4 pasien (2,22%).

b. Durasi Terapi Antibiotik

Tabel 11. Durasi Terapi Antibiotik Pasien Ulkus Diabetik

Durasi	Jumlah (n=180)	Persentase (%)
<14 hari	177	98,33
≥14 hari	3	1,67
Total	180	100

Kelompok pasien yang memperoleh antibiotik dengan durasi <14 hari memiliki proporsi lebih besar yaitu 98,33% (177 pasien) sedangkan pasien yang memperoleh antibiotik dengan durasi ≥14 hari yaitu 1,67% (3 pasien).

3. Kesesuaian Dosis Antibiotik Berdasarkan Pedoman DIH Edisi 22

Tabel 12. Kesesuaian Dosis Berdasarkan Pedoman DIH Edisi 22

Dosis antibiotik	Jumlah (n=180)	Persentase (%)
Sesuai	129	71,67
Tidak sesuai	51	28,33
Total	180	100

Jumlah pasien yang memperoleh dosis antibiotik yang sesuai lebih besar yaitu 71,67% (129 pasien) sedangkan jumlah pasien yang memperoleh dosis

antibiotik tidak sesuai yaitu 28,33% (51 pasien). Hal ini menandakan bahwa pemberian dosis antibiotik telah sesuai dengan efikasi dan kondisi klinis pasien.

4. Hubungan Kesesuaian Dosis Antibiotik dengan *Clinical Outcome*

Tabel 13. Hasil Analisis Bivariat *Chi-Square* Hubungan Kesesuaian Dosis Antibiotik terhadap *Clinical Outcome*

Kesesuaian dosis antibiotik	<i>Clinical Outcome</i>				p
	Membaik		Memburuk		
	n	%	n	%	
Sesuai	123	95,30	6	4,70	0,102*
Tidak sesuai	45	88,20	6	11,80	

Keterangan(*): Tidak signifikan secara statistik ($p < 0,05$)

Kesesuaian dosis terbagi menjadi 2 kelompok yaitu dosis sesuai dan dosis tidak sesuai. Pada dosis yang sesuai diperoleh *clinical outcome* yang membaik sebesar 95,30% dan 4,70% memburuk, sedangkan dosis yang tidak sesuai memberikan *clinical outcome* yang membaik sebesar 88,20% dan 11,80% memburuk. Berdasarkan analisis bivariat diperoleh nilai $p > 0,05$ yaitu $p = 0,102$.

B. Pembahasan

Penelitian ini dilakukan dengan rancangan observasional deskriptif analitik dengan pendekatan *cohort* retrospektif di RSUD Kota Yogyakarta untuk mengkaji kesesuaian dosis antibiotik pada data rekam medik pasien ulkus diabetik yang dirawat inap periode 1 Januari 2018 sampai dengan 31 Desember 2020. Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah sebanyak 180 pasien.

1. Karakteristik Pasien

a. Umur

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien ulkus diabetik terbanyak berada pada kelompok umur 18-60 tahun yaitu 105 pasien (58,34%) dan 75 pasien (41,66%) pada kelompok umur lebih dari 60 tahun. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Husniawati

(2015) bahwa umur pasien 40-60 tahun yang menderita ulkus kaki diabetik sebanyak 49,2% dan 50,8% responden berumur lebih dari 60 tahun. Penelitian serupa juga dilakukan oleh Setiyanto & Suhesti (2020) yang menyatakan bahwa kelompok umur meningkat pada umur 45-54 tahun (72,2%). Pada rentang umur tersebut terjadi penurunan kadar air dalam kulit, elastisitas kulit, integritas penghubung dermis-epidermis, dan integritas kulit. Umur lebih dari 60 tahun menurut Lestari (2013) berpotensi terjadinya ulkus diabetik karena fungsi tubuh menurun secara fisiologis akibat proses *aging* yang mana terjadi penurunan sekresi atau resistensi insulin sehingga pengoptimalan kemampuan fungsi tubuh terhadap pengendalian glukosa darah yang tinggi menjadi kurang.

Demikian halnya penelitian yang dilakukan oleh Remaja & Banda (2018) diperoleh hasil bahwa pasien dengan ulkus diabetik terbanyak pada umur 56-64 tahun yaitu 59,20% (24 pasien). Namun umur bukanlah faktor utama terjadinya ulkus diabetik karena apabila pasien dapat melakukan penatalaksanaan ulkus kaki diabetik dengan baik maka risiko terjadinya infeksi yang parah dapat terminimalisir. Menurut *Agency for Healthcare Research and Quality* sebanyak 10% ulkus diabetik ditemukan pada umur 45-54 tahun. Kelompok umur 40 dan 50 merupakan umur yang paling umum dari penderita diabetes yang berimplikasi kepada kaki (Fitria et al., 2017).

b. Jenis Kelamin

Hasil penelitian terbanyak pada kelompok jenis kelamin pasien ulkus diabetik yaitu laki-laki sebanyak 101 pasien (56,1%) sedangkan pada perempuan sebanyak 79 pasien (43,9%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rubean (2015) yang menyebutkan bahwa penderita ulkus diabetik terbanyak adalah laki-laki (68,57%) dan perempuan sebanyak (31,43%). Hal ini disebabkan karena terbatasnya mobilitas sendi dan tekanan plantar yang tinggi pada laki-laki, faktor ini yang menyebabkan risiko neuropati perifer sehingga menjadi mati rasa dan lebih rentan mengalami ulkus diabetik (Remaja & Banda, 2018).

Penelitian ini tidak sesuai dengan teori, berdasarkan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia tentang pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia, prevalensi terbanyak penyakit diabetes melitus terjadi pada perempuan sehingga ulkus diabetik juga seharusnya terjadi pada perempuan (Perkeni, 2019).

c. Penyakit Penyerta Non Infeksi

Berdasarkan pengamatan pada pasien dengan penyakit penyerta non infeksi diperoleh hasil 76,11% (137 pasien) dan tidak adanya penyakit penyerta non infeksi sebanyak 23,89% (43 pasien). Jenis penyakit penyerta non infeksi yang paling banyak adalah anemia (17,62%), *Chronic Kidney Disease* (CKD) (17,62%), hipoalbuminemia (14,02%), sepsis (12,94%), hipertensi (7,18%), dan neuropati (6,46%). Hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Sitompul et al., (2015) yang mana penyakit penyerta non infeksi terbanyak pada ulkus diabetik yaitu anemia (97,8%), neuropati (87,2%), hipertensi (63,8%), hipoalbuminemia (40,4%), dan CKD (17,0%). Salah satu faktor terjadinya ulkus diabetik meliputi neuropati, yang menyebabkan hilangnya sensasi pada kaki yang memicu kerusakan jaringan lunak dan organ yang lain sehingga muncul penyakit penyerta non infeksi lain (Sari et al., 2017).

Anemia merupakan kurangnya kadar hemoglobin (Hb) dalam darah. Hemoglobin adalah metaloprotein (protein yang mengandung zat besi) di dalam sel darah merah yang berfungsi sebagai pengangkut oksigen (Widyastuti & Widyaningsih, 2016). Daya gabung (afinitas) oksigen dan oksigen akan membentuk *oksihemoglobin* di dalam sel darah merah yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka (Susanti et al., 2016). Anemia pada diabetes umumnya terlihat bila disertai komplikasi infeksi yang ditandai dengan penurunan jumlah leukosit, eritrosit, hemoglobin, dan hematokrit pada pasien DM (Aliviameita et al., 2021).

Chronic Kidney Disease (CKD) terjadi akibat kondisi fungsi ginjal menurun yang ditandai dengan nilai (*Glomerulus Filtration Rate*) $GFR < 60$ ml/min/1.73 mm³ dan kreatinin > 30 mg/g (Kher et al., 2016). Kejadian CKD

sangat berkaitan dengan tingginya kadar gula dalam darah (hiperglikemia) yang akan menginduksi tingginya penyaringan dan perubahan morfologis pada ginjal yang akan meningkatkan eksresi urin albumin (albuminuria) (IDF, 2019). Hiperglikemia yang tidak terkontrol tersebut akan menghambat proses penyembuhan luka akibat imunopati dan respon seluler terhadap infeksi yang memburuk (Setiyanto & Suhesti, 2020)

Albumin merupakan protein yang membentuk sebagian besar plasma darah. Hipoalbuminemia merupakan faktor risiko amputasi pada pasien infeksi ulkus kaki diabetik (Kurniawan et al., 2017). Hipoalbuminemia akan memperburuk penyembuhan luka akibat proses inflamasi yang berjalan lama sehingga mengganggu sintesis kolagen yang berperan penting dalam regenerasi jaringan, serta dapat meningkatkan risiko terjadinya edema. Selain itu albumin yang rendah secara signifikan akan memperlama penyembuhan luka (Susanti et al., 2016).

Sepsis adalah suatu sindroma klinik yang ditandai oleh infeksi dan respon inflamasi sistemik terhadap suatu infeksi (Dellinger et al., 2013). Sepsis ditandai dengan pelepasan mikroba dan beberapa mediator ke dalam darah yang dapat menimbulkan dilatasi vaskuler. Apabila terjadi vasodilatasi sistemik maka resistensi vaskuler sistemik akan berkurang sehingga curah jantung menjadi rendah (depresi miokard). Jika hal ini menetap dan tidak tertangani, kombinasi gangguan vaskuler perifer dan depresi miokard dapat menyebabkan kematian (Arifin, 2016).

Hipertensi pada penderita DM terjadi karena adanya viskositas darah yang tinggi sehingga terjadi defisiensi vaskuler akibat menurunnya aliran darah. Selain itu tekanan darah >130/80 mmHg dapat merusak atau mengakibatkan lesi pada endotel pembuluh darah sehingga terjadi hipoksia pada jaringan yang akan mengakibatkan terjadinya ulkus (Rina et al., 2016). Pada hipertensi terjadi disfungsi endotel yang merupakan penyebab terjadinya *Peripheral Artery Disease/PAD* sehingga fungsinya sebagai produksi substansi vasodilator (adenosine, asam laktat, karbon dioksida,

ion potasium) yang mempengaruhi aliran darah ke jaringan menurun (Sitompul et al., 2015).

Neuropati diabetik yang timbul merupakan kelompok gangguan saraf yang disebabkan oleh DM. Neuropati menyebabkan hilangnya sensasi pada kaki yang mengakibatkan daerah pada kaki yang mengalami luka trauma tidak dapat dirasakan walaupun mendapat tekanan berulang (Christia et al., 2015). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Martins-Mendes et al., (2014), faktor yang menyebabkan ulkus diabetik berhubungan dengan umur, jenis kelamin, gangguan penglihatan, lama menderita DM, retinopati, nefropati, riwayat PAD dan riwayat neuropati. Ulkus kaki tidak hanya dipengaruhi oleh tingginya kadar gula darah, tetapi PAD dan neuropati yang tidak teratasi dapat mempengaruhi derajat luka kaki diabetik.

2. Karakteristik Terapi Antibiotik

Dosis antibiotik merupakan kadar atau takaran suatu antibiotik yang diberikan kepada pasien sehingga memberikan efek terapeutik. Bila dosis yang diberikan melebihi dosis terapeutik maka dosis obat dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan atau bahkan ketoksikan. Apabila dosis yang diberikan kurang maka dosis terapeutik tidak akan tercapai. Kesesuaian dosis dapat dilihat dari cara pemberian obat, frekuensi atau interval waktu pemberian, dan lama obat antibiotik yang diberikan (Ketut, 2016). Dosis kurang dapat berpotensi menyebabkan konsentrasi antibiotik yang terdapat dalam tubuh berada di bawah kadar antibiotik yang dibutuhkan untuk menghambat pertumbuhan bakteri (*Minimum Inhibitory Concentration/MIC*) yang dapat berpotensi menimbulkan resistensi. Frekuensi dan dosis penggunaan antibiotik perlu dipastikan kesesuaiannya agar mencapai keberhasilan target farmakokinetik dan farmakodinamik (Monica et al., 2018).

Antibiotik awal yang diberikan pada pasien ulkus diabetik bersifat empiris kemudian diikuti dengan pemeriksaan kultur dan uji sensitivitas untuk mempersempit spektrum antibiotik (Setiyanto & Suhesti, 2020). Pemilihan antibiotik empiris dilakukan dengan mempertimbangkan tingkat keparahan

ulkus, data mikrobiologi (hasil kultur dan uji sensitivitas antibiotik), antibiotik yang digunakan sebelumnya, riwayat ulkus, dan faktor lain yang berhubungan dengan pasien (Noor et al., 2016). Pemberian terapi dosis antibiotik dapat dilakukan tunggal maupun kombinasi. Antibiotik kombinasi merupakan pemberian antibiotik lebih dari satu jenis untuk mengatasi kasus infeksi yang membahayakan (Kemenkes RI, 2011)

a. Pola Penggunaan Antibiotik

1) Antibiotik Tunggal

Antibiotik tunggal umumnya diberikan pada pasien dengan diagnosa ulkus derajat ringan disertai nilai leukosit, denyut nadi, RR dan suhu yang normal. Hasil penelitian menunjukkan antibiotik tunggal yang paling banyak digunakan pasien ulkus diabetik adalah Moxifloxacin sebanyak 16 pasien (8,89%), Ceftriaxone 12 pasien (6,67%), dan Metronidazole 8 pasien (4,44%). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Sari et al., (2018) menunjukkan hasil yang berbeda dimana antibiotik tunggal yang banyak digunakan adalah Ceftriaxone sebanyak 13,00% (6 pasien). Moxifloxacin merupakan obat golongan Fluorokuinolon yang dapat digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh beberapa bakteri seperti *Enterobacteriaceae* dan *P. Aeruginosa* pada pasien ulkus diabetik (Sari et al., 2018).

Antibiotik tunggal kedua yang banyak digunakan pada penelitian adalah Ceftriaxone sebanyak 12 pasien (6,67%). Penelitian ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Wahyudi et al., (2018) hasil evaluasi penggunaan antibiotik dengan metode *Defined Daily Dose* pada pasien ulkus diabetik didapatkan nilai tertinggi penggunaan Ceftriaxone sebesar 31,88%. Mekanisme kerja Ceftriaxone sama seperti antibiotik β -laktam yang lain, yaitu menghambat sintesis dinding sel mikroorganisme dengan mengganggu reaksi *transpeptidase* (Irnameria et al., 2020). Berdasarkan rekomendasi *Infectious Diseases Society of America*, Ceftriaxone merupakan *drug of choice* untuk terapi empiris pada infeksi ulkus sedang hingga berat dengan bakteri

penginfeksi MSSA, *Streptococcus spp*, *Enterobacteriaceae*, dan *Anaerob* (Lipsky et al., 2012). Penggunaan Ceftriaxone tunggal direkomendasikan pada pasien yang menunjukkan adanya eritema, bengkak, nyeri dan hangat di sekitar luka, tanpa ada gejala inflamasi sistemik (Alavi et al., 2014).

Antibiotik selanjutnya yang banyak digunakan adalah Metronidazole sebanyak 8 pasien (4,44%). Pada penelitian lain yang dilakukan Sari et al., (2018) pola penggunaan antibiotik tunggal terbanyak adalah Ceftriaxone dan Metronidazole yaitu 13,00%, mekanisme kerja Metronidazole berperan aktif terhadap pembunuhan protozoa yang dapat menjadi pertimbangan dalam pemilihan antibiotik empiris. Metronidazole diberikan tergantung kondisi ulkus pasien, biasanya Metronidazole diberikan langsung pada pasien yang sudah mengalami infeksi kronis, ulkus yang dalam dan disertai bau (Lo et al., 2010).

2) Antibiotik 2 Kombinasi

Kombinasi antibiotik diberikan pada pasien dengan kondisi infeksi sedang hingga berat (Lipsky et al., 2012). Kombinasi antibiotik bertujuan untuk mendapatkan efek sinergis dalam melawan mikroorganisme, memperluas spektrum aktivitas, dan mencegah terjadinya resistensi (Leekha et al., 2011). Kombinasi 2 antibiotik yang paling banyak digunakan pada pasien ulkus diabetik adalah Ceftriaxone + Metronidazole yaitu sebesar 14 pasien (7,87%), Ceftizoxime + Metronidazole sebesar 12 pasien (6,67%), serta Ceftazidime + Metronidazole sebesar 11 pasien (6,11%). Hal ini serupa dengan penelitian Rahmawati et al., (2018) yang mana pemberian antibiotik kombinasi pada pasien ulkus diabetik yang sering digunakan yaitu Ceftriaxone dan Metronidazole yaitu sebesar 50% (25 pasien), kombinasi ini mampu melawan aktivitas bakteri *Aerob*, baik gram positif maupun gram negatif. Kombinasi antibiotik terbanyak kedua yang digunakan adalah golongan β -laktam Ceftizoxime +

Metronidazole sebesar 12 pasien (6,67%). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Rahmawati et al., (2018) diperoleh hasil 2% (1 pasien) yang diberikan antibiotik Ceftrizoxime dapat menekan angka kejadian infeksi. Ceftrizoxime digunakan untuk mengobati berbagai jenis infeksi bakteri, mekanisme kerja Ceftrizoxime yaitu dengan cara membunuh bakteri dalam tubuh (Anggraini et al., 2019).

Kombinasi antibiotik ketiga yang banyak digunakan adalah Cef tazidime + Metronidazole sebesar 11 pasien (6,11%). Penelitian yang dilakukan oleh Sari et al., (2018) menunjukkan hasil persentase tertinggi keempat yaitu penggunaan antibiotik Cef tazidime + Metronidazole sebesar 2,2% (1 pasien). Waktu paruh Cef tazidime lebih pendek bila dibandingkan dengan Cef triaxone yaitu 1,4-2 jam (McEvoy, 2011). Cef tazidime memiliki mekanisme aksi yang sama dengan Sefalosporin yang lain. Namun, Cef tazidime lebih efektif melawan *Pseudomonas sp* dibanding dengan semua agen Sefalosporin yang lain (Lagace-wiens et al., 2014). *Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri gram negatif yang banyak terdapat dalam isolat ulkus dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan sedang hingga berat (Putra, 2015).

3) Kombinasi Lebih dari 2 Antibiotik

Kombinasi obat Cef tazidime, Meropenem dan Metronidazole mempunyai tujuan yang sama antara kombinasi 2 antibiotik Cef triaxone dan Metronidazole. Metronidazole tidak diberikan secara tunggal pada infeksi polimikrobial, karena tidak dapat melawan infeksi dari bakteri *Aerob* sehingga perlu dikombinasikan dengan antibiotik lain untuk memperluas spektrum aktivitas antibakteri (Lo et al., 2010). Metronidazole memiliki peran penting dalam manajemen infeksi pada ulkus diabetik karena mampu mengatasi kuman *Anaerob* (*Clostridium sp.* dan *Bacteroides sp*) yang paling sering terisolasi pada ulkus kronis atau gangren (Zubair et al., 2011). Penelitian yang dilakukan Bano et al., (2012) menunjukkan bahwa obat yang dikombinasikan dengan

Metronidazole efektif sebagai terapi empiris infeksi pada tungkai bawah karena akan memperluas spektrum aktivitas antibakteri sehingga dapat melawan bakteri *Aerob* baik gram positif maupun negatif dan *Anaerob*.

Kombinasi lebih dari 2 antibiotik yang banyak digunakan yaitu golongan Sefalosporin generasi III, Beta laktam, dan Nitromidazole yaitu kombinasi Ceftazidime + Meropenem + Metronidazole sebanyak 6 pasien (3,34%) dan Ceftriaxone + Meropenem + Metronidazole sebanyak 4 pasien (2,22%). Kombinasi lebih dari 2 antibiotik menjadi pilihan dalam terapi empiris dan terapi definitif terutama untuk pasien dengan tingkat komplikasi sedang hingga berat (Sari et al., 2018). Meropenem sering diresepkan secara kombinasi karena merupakan antibiotik spektrum luas yang bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri gram positif, gram negatif, dan *Anaerob* penyebab ulkus diabetik (McEvoy, 2011). Berdasarkan penelitian Rahmawati et al., (2018) menunjukkan bahwa sebanyak 2% (1 pasien) menggunakan kombinasi Meropenem. Mekanisme kerja antibiotik Meropenem yaitu dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri seperti *Staphylococcus aureus* (gram positif) penyebab ulkus diabetik (Agistia et al., 2017).

Pada kelompok penggunaan lebih dari 2 antibiotik terdapat 3 pasien yang memperoleh antibiotik empiris dengan kombinasi 4 antibiotik sekaligus dalam satu kali pemberian, namun penggunaan salah satu antibiotik dihentikan pada hari selanjutnya dan 3 kombinasi diteruskan hingga pasien dinyatakan membaik, hal ini dapat dilihat dari durasi pemberian antibiotik pada pasien. Terapi kombinasi antibiotik *multidrug* diberikan karena pasien memiliki riwayat sakit parah dan mengalami syok septik yaitu suatu kondisi kegawatdaruratan yang disebabkan oleh kondisi sepsis. Berdasarkan Tangden (2014) menyatakan bahwa terapi kombinasi *multidrug* (golongan aminoglikosida, ampisili/sulbaktam, karbapenem, kolistin, atau fluorokuinolon) untuk sepsis dengan infeksi berat yang di akibatkan

Pseudomonas spp sebagai gram negatif memiliki efek yang sinergis, namun data klinis untuk mendukung pilihan kombinasi tidak cukup sehingga menggunakan relevansi klinis *in vitro*. Hasil *in vitro* yang dilakukan dengan metode *checkerboard* atau *time-kill* menggunakan konsentrasi antibiotik yang tetap diperoleh hasil terjadinya peningkatan efek antibakteri dengan menggunakan kombinasi *multidrug* setelah 24 jam. Hasil penelitian *in vitro* yang dilakukan saling bertentangan dengan penelitian lain, yang mungkin disebabkan oleh perbedaan metode, konsentrasi antibiotik, inokula bakteri, dan faktor yang bergantung pada strain. Namun, dalam banyak penelitian kombinasi antibiotik telah menunjukkan efek sinergis atau bakterisida terhadap bakteri yang telah resisten terhadap obat individu (Tangden, 2014).

b. Durasi Terapi Antibiotik

Pada tabel 11 kelompok durasi <14 memiliki persentase lebih besar yaitu 98,33% (177 pasien) sedangkan kelompok durasi ≥ 14 memiliki persentase 1,67% (3 pasien). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Sari et al., (2018) yang menunjukkan bahwa lama pemberian antibiotik lebih dari 14 hari hanya sebesar 3,57% (1 pasien). Hal ini menandakan bahwa banyak pasien mengalami infeksi ulkus diabetik yang ringan hingga sedang. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Langi (2013) lamanya pemberian antibiotik didasarkan pada gejala klinis, lama dan dalamnya jaringan yang terinfeksi, serta beratnya infeksi yang diderita. Durasi antibiotik berpengaruh terhadap keberhasilan terapi, hal ini didasarkan pada tingkat keparahan infeksi, ada tidaknya infeksi pada tulang, dan respon klinis terhadap terapi. Durasi antibiotik yang pendek dapat mengakibatkan tidak cukup dalam penyembuhan, sedangkan durasi antibiotik yang terlalu lama dapat mengakibatkan tingginya potensi biaya, efek samping obat yang merugikan, dan resiko resistensi antibiotik (Lipsky et al., 2012).

3. Kesesuaian Dosis Antibiotik Berdasarkan Pedoman DIH Edisi 22

Dari tabel 12 diperoleh data bahwa sebanyak 129 pasien (71,6%) memiliki dosis yang sesuai dan yang tidak sesuai sebanyak 51 pasien (28,4%). Evaluasi dosis dilakukan dengan membandingkan dosis yang diberikan kepada pasien dengan pedoman DIH Edisi 22. Evaluasi tersebut dapat menunjukkan bahwa dosis yang diberikan sesuai dengan kondisi yang dialami pasien. Hasil ini sejalan dengan beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa beberapa dosis yang dianalisis sudah sesuai daripada dosis yang tidak sesuai, seperti penelitian yang dilakukan oleh Sari et al., (2018) yang didapatkan kesesuaian dosis sebanyak 54,17%, (Hajma, 2017) sebanyak 61,9%, dan (Fitriani, 2015) sebanyak 76%.

Selain tepat tidaknya dosis yang diberikan dengan dosis yang ada pada pedoman, dosis juga disesuaikan dengan kondisi ginjal pasien. Ginjal merupakan salah satu organ penting dalam tubuh, jika fungsi ginjal terganggu maka sisa metabolisme dalam tubuh tidak dapat dikeluarkan sehingga menjadi racun bagi tubuh (Fitriani, 2015). Antibiotik yang terekskresi melalui ginjal akan terakumulasi dalam tubuh pasien. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, kadar volume distribusi akan menjadi tinggi akibat resusitasi cairan yang tidak adekuat sehingga bagi pasien dengan gangguan fungsi ginjal membutuhkan penyesuaian dosis untuk memaksimalkan efikasi dan meminimalisir toksisitas antibiotik (Arifin, 2016).

Dosis yang tidak sesuai pada penelitian disebabkan karena beberapa pasien memiliki penurunan fungsi ginjal sehingga perlu dilakukan penyesuaian dosis dengan rumus *Giusti-Hayton*. Metode ini mengansumsikan bahwa penurunan fungsi ginjal dapat diperkirakan dengan laju eliminasi yang membandingkan nilai bersihan kreatinin pada urinemia pasien terhadap bersihan kreatinin normal. Dari hasil tersebut dapat diketahui bahwa dosis pada pasien gangguan ginjal belum sepenuhnya dilakukan penyesuaian dosis. Penyesuaian dosis dapat membantu meningkatkan keamanan obat, beberapa hal yang dapat dilakukan yaitu dengan mengurangi dosis, memperpanjang interval dosis, atau bahkan kombinasi keduanya (Kementrian Kesehatan

Republik Indonesia, 2011). Dosis yang tidak sesuai dapat disebabkan oleh banyak faktor seperti umur pasien dan nilai ClCr pasien yang mendekati 40-60 ml/menit, yang mana diperlukan penyesuaian dosis pemeliharaan (diturunkan hingga 50%). Selain itu, pasien dengan penyakit penyerta lebih dari 1, maka pemberian dosis antibiotik harus dipertimbangkan (Endang, 2011).

4. Hubungan Kesesuaian Dosis Antibiotik dengan *Clinical Outcome*

Clinical outcome adalah hasil klinis pasien yang menerima pengobatan dan bertindak sebagai penentu keberhasilan terapi. Berdasarkan Neal (2013) lebih dari 60% ulkus diabetik muncul dengan berbagai gejala klinis berupa tanda-tanda infeksi. Berdasarkan Langi (2013) pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium seperti leukosit, profil metabolik, dan *Pulse Volume Recording* (PVR) pada ulkus dapat membantu dalam evaluasi *outcome* pada pasien. Dalam penelitian ini, hasil klinis pasien diamati pada pasien yang menerima pengobatan antibiotik dengan dosis yang sesuai dan dosis yang tidak sesuai. Parameter klinis diamati pada akhir pengobatan untuk melihat efek antibiotik yang diberikan. Angka leukosit, suhu, dan tanda-tanda vital dalam batas normal merupakan parameter keberhasilan terapi antibiotik. Penilaian hasil klinis ini dapat digunakan untuk mengevaluasi apakah antibiotik yang digunakan memberikan manfaat atau tidak. Pada penelitian ini hasil terapi antibiotik diperoleh dari parameter klinis dan atau keputusan klinisi yang menilai bahwa pasien telah mengalami perbaikan atau perburukan kondisi klinis yang tercatat dalam rekam medik.

Berdasarkan tabel 13, persentase dosis yang sesuai dengan *clinical outcome* yang membaik sebesar 95,30% dan 4,70% memburuk, sedangkan dosis yang tidak sesuai memberikan *clinical outcome* yang membaik sebesar 88,20% dan 11,80% memburuk. Analisis bivariat dilakukan untuk melihat adanya hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat menggunakan uji *Chi-square* dengan memperhatikan nilai $p < 0,05$ yang menandakan terdapat hubungan antar variabel. Analisis data menggunakan uji alternatif dari *Chi-square* yaitu uji *Fisher Exact Test* karena tidak memenuhi syarat uji

Chi-square. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat hubungan antara kesesuaian dosis antibiotik baik yang sesuai maupun tidak sesuai dengan *clinical outcome* pada pasien ulkus diabetik dengan nilai signifikansi sebesar $p=0,102$. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Haryati et al., (2019) yang menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kesesuaian dosis pasien dengan *clinical outcome* ($p=0,289$).

Hal ini dikarenakan variabilitas kadar setiap obat dalam plasma, gaya hidup, serta adanya penyakit lain pada masing-masing individu memiliki respon berbeda sehingga berpengaruh terhadap farmakokinetika obat dan respon klinik yang dapat mempengaruhi *clinical outcome*. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Setiyanto & Suhesti (2020) pada pemberian dosis antibiotik empiris menunjukkan tidak terdapat pengaruh yang signifikan terhadap angka leukosit sebagai *clinical outcome* yang ditunjukkan dengan nilai $p=0,235$. Hasil penelitian tersebut tidak sesuai dengan teori di mana respon klinik seperti angka leukosit dalam batas normal dapat menjadi salah satu parameter keberhasilan terapi. Hal ini dikaitkan dengan pemberian dosis antibiotik yang sesuai seharusnya akan berdampak pada *clinical outcome* yang membaik (Setiyanto & Suhesti, 2020).