

**PROFIL EFEKTIVITAS ANTIBIOTIK TERHADAP  
BAKTERI ISOLAT DARI PASIEN ULKUS DIABETIK  
DI BAGIAN PENYAKIT DALAM RUMAH SAKIT  
MUHAMMADIYAH PALEMBANG PERIODE  
OKTOBER-DESEMBER 2015**

**SKRIPSI**

Sebagai salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Oleh :  
**MUHAMMAD MU'AMIN**  
**NIM : 70 2012 002**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG  
2016**

**HALAMAN PENGESAHAN**

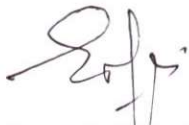
**PROFIL EFEKTIVITAS ANTIBIOTIK TERHADAP  
BAKTERI ISOLAT DARI PASIEN ULKUS DIABETIK  
DI BAGIAN PENYAKIT DALAM RUMAH SAKIT  
MUHAMMADIYAH PALEMBANG PERIODE  
OKTOBER-DESEMBER 2015**

Dipersiapkan dan disusun oleh  
**MUHAMMAD MU'AMIN**  
NIM: 70 2012 002

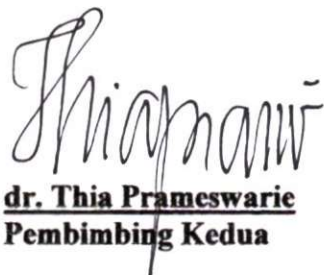
Sebagai Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar  
Sarjana Kedokteran (S. Ked)

Pada tanggal, 29 Januari 2016

**Menyetujui**



**Ertati Suarni, S.Si., M. Farm., Apt.**  
Pembimbing Pertama



**dr. Thia Prameswarie**  
Pembimbing Kedua

**Dekan  
Fakultas Kedokteran**



**dr. HM. Ali Muchtar, M.Sc.**  
NBM/NIDN. 0603 4709 1062484/002 008 4707

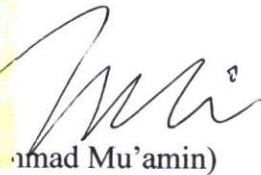
## PERNYATAAN

Dengan ini Saya menerangkan bahwa:

1. Karya Tulis Saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik, baik di Universitas Muhammadiyah Palembang, maupun Perguruan Tinggi lainnya.
2. Karya Tulis ini murni gagasan, rumusan, dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing.
3. Dalam Karya Tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di Perguruan Tinggi ini.

Palembang, 29 Januari 2015  
Yang membuat pernyataan



  
(Ahmad Mu'amin)

NIM. 70 2012 002

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

مَنْ أَرَادَ الدُّنْيَا فَعَلَيْهِ بِالنَّعْمِ، وَمَنْ أَرَادَ الْآخِرَةَ فَعَلَيْهِ بِالْعِلْمِ، وَمَنْ أَرَادَهُمَا فَعَلَيْهِ بِالْعِلْمِ

Sungguh tiada di ragukan pentingnya ilmu dalam kehidupan. Seluas hamparan langit yang tak terjangkau ujungnya, hingga hamba yang faqir akan pengetahuan ini tak ingin habis menuntutnya. Namun apalah artinya jika tak dapat memanfaatkannya. Sehingga dengan memohon ridho Allah atas kemanfaatan ilmu yang sudah hamba peroleh.

Dengan ucapan Alhamdulillah, hamba yang ilmunya masih terbatas ini mempersembahkan karya sederhana ini untuk:

Kepada Ayah dan bunda tercinta yang senang tiasa mendukung dan mendoakan hingga semua ini dapat terwujud.

Kepada Kakakku tersayang, yang membantu saya dari awal hingga ahir.

Kepada Ertati Suarni, S.Si., M.Farm., Apt, dr. Yesi Astri M. Kes dan dr. Thia Prameswarie selaku pembimbing II yang memberikan masukan dan meluangkan waktunya untuk membimbingku agar menjadi lebih baik.

Siti Nur Laylatul Jannah, yang memberiku semangat, dukungan, doa serta menjadi penghibur dikala menghadapi kendala dalam skripsi.

Kepada rekan penelitian eksperimental Rangga, Monda, Bahar, Ridho, Rahmania dan tak lupa Egyd yang telah membantu selama penelitian.

Kepada teman-teman semasa MA yang telah memberikan semangat

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG  
FAKULTAS KEDOKTERAN**

**SKRIPSI, JANUARI 2016  
MUHAMMAD MU'AMIN**

**PROFIL EFEKTIVITAS ANTIBIOTIK TERHADAP BAKTERI ISOLAT  
DARI PASIEN ULKUS DIABETIK DI BAGIAN PENYAKIT DALAM  
RUMAH SAKIT MUHAMMADIYAH PALEMBANG PERIODE  
OKTOBER-DESEMBER 2015**

**x + 74 halaman + 8 tabel + 20 gambar + lampiran**

**ABSTRAK**

Ulkus diabetik adalah komplikasi dari penyakit endokrin diabetes mellitus. Di wilayah Palembang, bakteri yang sering menginfeksi ulkus diabetik adalah *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* dan *Proteus mirabilis*. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat menyebabkan terapi antibiotik terhadap pasien ulkus menjadi tidak sensitif. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektifitas antibiotik terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Klebsiella pneumoniae*. Desain penelitian ini adalah eksperimental dengan pasien ulkus diabetik sebagai subjek penelitian di bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang periode Oktober-Desember 2015. Antibiotik yang digunakan pada penelitian ini adalah Metronidazole, Eritromycin, Doxycycline, Ampicilin, Cefadroxil, Ciprofloxacin, Cefotaxime, Chloramphenicol, dan Trimetoprim/ Sulfametoxazole. Hasil penelitian ini, Semua sampel yang didapatkan berjenis kelamin perempuan (100%). Pasien yang paling sering lama menderita DM adalah <5 tahun diperoleh 4 pasien (80%). Umur pasien ulkus diabetik didapatkan 22-59 tahun. Bakteri yang ditemukan dari kelima sampel adalah *Staphylococcus aureus* 3 (60%) dan bakteri *Klebsiella pneumoniae* 2 (40%). Antibiotik Trimetoprim/ Sulfametoxazole memiliki nilai sensitifitas tertinggi yaitu 80%, sedangkan Ampicilin, Cefadroxil, Cefotaxime, dan Metronidazole memiliki nilai sensitifitas terendah yaitu 0%.

**Referensi : 41 (1990 - 2015)**

**Kata Kunci : *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, Ulkus diabetik,  
Antibiotik**

**UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH PALEMBANG  
MEDICAL FACULTY**

**SKRIPSI, JANUARY 2016  
MUHAMMAD MU'AMIN**

**PROFILE OF EFFECTIVENESS OF ANTIBIOTICS TO BACTERIA  
ISOLATE diabetic ulcer patients THE DISEASE IN HOSPITAL  
MUHAMMADIYAH PALEMBANG DURING OCTOBER-DECEMBER  
2015**

**x + 74 pages + 8 tables + 20 pictures + enclosure**

***ABSTRACT***

*Diabetic ulcers is a complication of diabetes mellitus endocrine disease. In Palembang, bacteria that often infect diabetic ulcers are Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, E. coli and Proteus mirabilis. Improper use of antibiotics can lead to antibiotic therapy for ulcer patients become insensitive. The purpose of this study was to examine the effectiveness of antibiotics against Staphylococcus aureus and Klebsiella pneumoniae. The design of this study was experimental with patients diabetic ulcers as the subject in the department of Internal Medicine Hospital Muhammadiyah Palembang during October-December 2015. Antibiotics were used in this study are Metronidazole, Erythromycin, Doxycycline, Ampicillin, Cefadroxil, Ciprofloxacin, Cefotaxime, Chloramphenicol, and Trimetoprim / Sulfamethoxazole. The result of this study, All samples were obtained female (100%). Most of patients have been suffered DM <5 years obtained 4 patients (80%). The age of diabetic ulcer patients were 22-59 years old. The bacteria was found on five sample where Staphylococcus aureus 3 (60%) and the bacterium Klebsiella pneumoniae 2 (40%). Antibiotic Trimethoprim / Sulfamethoxazole has the highest sensitivity values of (80%), and Ampicillin, Cefadroxil, Cefotaxime, and Metronidazole have the lowest sensitivity value is (0%).*

**Reference : 41 (1990 - 2015)**

**Keywords : *Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Diabetic ulcers, Antibiotics***

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT, atas segala rahmat dan kasih sayang-Nya, Alhamdulillah berkat kekuatan dan pertolongan-Nya peneliti dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Uji Efektivitas Antibiotik Terhadap Bakteri Isolat dari Pasien Ulkus Diabetik di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang Periode Oktober-Desember 2015”** sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked). Peneliti menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, karena kesempurnaan itu hanya milik Allah SWT. Oleh karena itu, kritik dan saran dari semua pihak yang bersifat membangun sangat peneliti harapkan demi perbaikan di masa mendatang.

Dalam hal penyelesaian penelitian ini, penulis banyak mendapat bantuan bimbingan, dan saran. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada:

1. Allah SWT, yang telah memberi kehidupan dengan sejujunya keimanan
2. Kedua orang tua yang selalu memberi dukungan materi maupun spiritual.
3. Dekan dan staf Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang
4. Ertati Suarni, S.Si., M.Farm., Apt. selaku pembimbing I
5. dr. Yesi Astri M. Kes dan dr. Thia Prameswarie selaku pembimbing II
6. dr. Adi Permana Sp. PD selaku penguji
7. Kepala laboratorium dan analis Fakultas Teknik Jurusan Teknik Kimia Universitas Muhammadiyah Palembang

Semoga Allah SWT memberikan balasan pahala atas segala amal yang diberikan kepada semua orang yang telah mendukung peneliti.

Palembang, 29 Januari 2016

Muhammad Muamin

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	ii
<b>ABSTRAK</b> .....	iii
<b>ABSTRACT</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>DAFTAR ISI</b> .....	vi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	viii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	ix
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	x
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5 Keaslian Penelitian.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Landasan Teori.....	6
2.1.1 Ulkus diabetik.....	6
2.1.2 Bakteri.....	17
2.1.3 Antibiotik .....	26
2.1.4 Metode Uji Antibiotika.....	43
2.2 Kerangka Teori.....	51
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Jenis Penelitian.....	52
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	52
3.2.1. Waktu Penelitian.....	52
3.2.2. Tempat .....	52
3.3 Sampel Penelitian.....	52
3.3.1. Sampel.....	52
3.3.2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	52
3.3.3. Teknik Pengambilan Sampel .....	53
3.4 Variabel Penelitian .....	53
3.4.1. Variabel Dependent .....	53
3.4.2. Variabel Independent .....	53
3.5 Definisi Operasional.....	53
3.6 Cara Pengumpulan Data.....	54
3.6.1. Alat dan Bahan .....	54
3.6.2. Data Primer .....	56
3.7 Cara Pengolahan Data .....	56
3.7.1. Cara Pengolahan Data.....	56
3.8 Alur Penelitian .....	57



<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1 Hasil Penelitian .....	58
4.2 Pembahasan .....	61
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1 Kesimpulan.....	70
5.2 Saran.....	70
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	
<b>LAMPIRAN</b>	
<b>BIODATA RINGKAS</b>	

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	
2.1. Penumbuhan Bakteri .....	44
2.2. Pengulasan Media MHA .....	45
2.3. Meletakkan Disc Antibiotik pada Petri.....	46
2.4. Pengukuran Zona Bening.....	46
2.5. Cawan petri dan kertas reagen metode E-Test.....	47

## DAFTAR TABEL

### Tabel

1.1. Keaslian Penelitian.....	4
2.1. Klasifikasi Derajat Luka Ulkus Berdasarkan <i>University of Texas</i> .....	
<i>Clasification System</i> .....	8
2.2. Klasifikasi Derajat Luka Ulkus Berdasarkan Wagner-Meggit.....	9
2.3. Distribusi Presentase Antibiotik yang Sensitif .....	27
3.1 Definisi Operasional.....	53
4.1 Profil Pasien Ulkus Diabetik .....	58
4.2 Hasil Bakteri Penyebab Ulkus Diabetik .....	59
4.3 Tabel Hasil .....	60
4.4 Presentase Uji Efektivias .....	61

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Lembar *Inform Consent*
2. Tabel CLSI
3. Hasil Penelitian
4. Gambar Alat dan Bahan

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus dalam jangka waktu yang lama dapat terjadi Komplikasi kronis berupa penyakit mikrovaskular (retinopati, nefropati) yang spesifik untuk DM dan penyakit makrovaskular (penyakit arteri coroner, penyakit vascular perifer) yang frekuensinya meningkat pada DM. Neuropati meningkatkan morbiditas, terutama melalui perannya dalam patogenesis ulkus diabetik (Mcphee dan Ganong, 2010).

Sebanding dengan meningkatnya prevalensi penderita DM, angka kejadian kaki diabetik, seperti ulkus, infeksi dan gangren kaki serta artropati charcot semakin meningkat. Diperkirakan sekitar 15% penderita DM dalam perjalanan penyakitnya akan mengalami komplikasi ulkus diabetik. Sekitar 14-24% di antara penderita ulkus diabetik tersebut memerlukan tindakan amputasi. Risiko amputasi terjadi bila ada faktor neuropati perifer, deformitas tulang, insufisiensi vaskular, riwayat ulkus/amputasi dan gangguan patologi kuku berat (Cahyono dan Suharjo, 2007).

Pada ulkus kaki terinfeksi dan kaki diabetik terinfeksi (tanpa ulkus) harus dilakukan kultur dan sensitifitas kuman. Metode yang dipilih dalam melakukan kultur adalah aspirasi pus/ cairan. Kuman pada infeksi kaki diabetik bersifat polimikrobial. *Staphylococcus* dan *Streptococcus* merupakan patogen dominan. (Cahyono dan Suharjo, 2007).

Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) tahun 2003 di ruang perawatan kelas 2 dan 3 didapatkan 119 kasus rawat inap kaki diabetik dan hanya 32,5 % kasus dapat diselamatkan tanpa amputasi. Pada penelitian kuman patogen terbanyak yang ditemukan pada ulkus diabetik adalah *Klebsiella* Sp, *Proteus mirabilis* dan *Staphylococcus aureus*. *Klebsiella* dan *Proteus mirabilis* merupakan kuman batang gram negatif dan *Staphylococcus aureus* merupakan kuman gram positif berbentuk kokus. Di RS DR Muhammad Hoesin Palembang mendapatkan jenis kuman penyebab infeksi ulkus DM yang

terbanyak adalah *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* dan *Proteus mirabilis* (Decroli, 2008).

*Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap galur metisilin dikenal dengan sebutan *methicillin resisten Staphylococcus aureus* (MRSA) (Yuwono, 2011). Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa *Klebsiella pneumonia* merupakan bakteri dominan pada Enterobacteriaceae produsen *Extended-Spectrum Beta-Lactamases* (ESBLs) (Yuwono, 2013).

Penelitian di RSUD Arifin Achmad didapatkan semua sampel merupakan bakteri gram negatif. Bakteri gram negatif ini yaitu *A. baumannii* 8 (34,8%), *K. pneumoniae* 6 (26,2%), *E. coli* 4 (17,4%), *E. cloacae* 2 (8,7%), *P. stuartii*, *R. ornithinolytica*, *P. aeruginosa*, masing-masing 1 (4,3%). Didapatkan Amoxicillin dan Ampicillin memiliki nilai sensitivitas terendah yaitu sebesar 0% diikuti Trimetoprim/ Sulfametoxazole sebesar 17,4%, Cefotaxime yang merupakan golongan Cephalosporin generasi ketiga serta Ciprofloxacin masing-masing sebesar 21,7%, dan Cefepime yang merupakan golongan Cephalosporin generasi keempat sebesar 34,8%. Sedangkan sensitivitas tertinggi yaitu Meropenem, Imipenem, dan Ertapenem yang merupakan golongan Carbapenem masing-masing sebesar 100%, 95,6%, dan 91,3%. Amikacin dan Colistin masing-masing sebesar 95,6% (Akbar, karimi, Anggraini, 2014). Pada penelitian lain hasil isolasi dan identifikasi didapatkan 5 jenis bakteri yaitu *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis*. Uji resistensi bakteri hasil isolasi dilakukan terhadap enam jenis antibiotika yaitu Meropenem, Cefotaxim, Ciprofloksasin, Ceftazidim, Gentamisin, dan Ceftriaxon. Hasil uji resintensi bakteri menunjukkan sensitivitas paling tinggi terhadap Meropenem dan Ceftazidim (Novelni, 2011)

Berdasarkan mekanisme antibiotik yang telah diketahui yaitu : (1) yang mengganggu metabolisme sel mikroba; (2) yang menghambat sintesis dinding sel mikroba; (3) yang mengganggu permeabilitas membran sel mikroba; (4) yang menghambat sintesis protein sel mikroba, dan (5) yang menghambat sintesis atau merusak asam nukleat sel mikroba (Setiabudy, 2012)

Karena penggunaan antibiotika golongan baru dengan dosis tinggi dan mempertimbangkan efek samping yang di timbulkan serta harga obat yang masih mahal, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang bertujuan mengidentifikasi antibiotik yang memiliki sensitifitas tertinggi pada bakteri penyebab amputasi ulkus diabetikum.

## **1.2.Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian ini sebagai berikut :

Bagaimana profil efektivitas antibiotika pilihan terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Klebsiella pneumoniae* ?

## **1.3.Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum :**

untuk mengetahui efektifitas antibiotik terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Klebsiella pneumoniae*.

### **1.3.2 Tujuan Khusus :**

Secara khusus penelitian ini bertujuan untuk :

- 1) Untuk mengetahui profil pasien DM yang mengalami ulkus diabetik
- 2) Mengetahui jenis bakteri yang menginfeksi pasien ulkus diabetik
- 3) Untuk mengetahui pola sensitifitas antibiotika terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* isolat dan *Klebsiella pneumoiae* isolat.

## **1.4.Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat Teoritis**

Membuktikan secara empiris antibiotika yang memiliki sensitifitas pada bakteri *Staphylococcus aureus* isolat dan *Klebsiella pneumoniae* isolat.

### **2. Manfaat Klinisi**

Penelitian ini dapat memberikan informasi secara ilmiah untuk tenaga kesehatan tentang pengobatan infeksi pada Ulkus Diabetik.

## 1.5. Keaslian Penelitian

Tabel 1.1. Perbandingan Penelitian dengan Penelitian sebelumnya

Nama	Judul Penelitian	Desain Penelitian	Hasil
Definov Tacsu Meta, Rita Endrian, Ligat Pribadi Sembiring, 2014, Riau	Identifikasi dan Resistensi Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) dari Ulkus Diabetikum Derajat I dan II Wagner di Bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin	Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif, pengumpulan data dilakukan secara prospektif	Hasil penelitian dari swab Ulkus Diabetikum derajat I dan II diidentifikasi bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> sebanyak 6 sampel (21,42%). Bakteri MRSA sebanyak 5 sampel (83,33%). 2. Antibiotik yang resisten terhadap MRSA adalah <i>Cefotaxim</i> , <i>Ceftriaxone</i> (resisten 100%), diikuti oleh <i>Azithromycin</i> , <i>Clindamycin</i> dan <i>Erythromycin</i> (resisten 80%), <i>Ofloxacin</i> (resisten 60%) serta <i>Ciprofloxacin</i> (resisten 40%). 3. Antibiotik <i>Trimethoprim-Sulfamethoxazole</i> , <i>Chloramphenicol</i> dan <i>Gentamycin</i> memiliki sensitivitas 100% terhadap bakteri MRSA.
Eva Decroli, Jazil Karimi, Asman Manaf, Syafril Syahbuddin, 2008, Padang	Profil Ulkus Diabetik pada Penderita Rawat Inap di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr M. Djamil Padang	Desain penelitian ini adalah metode observasi dan rancangan penelitian <i>Cross Sectional</i>	Pada penelitian ini didapatkan tindakan amputasi pada 15 subjek (39,5%). antibiotik yang paling sensitif adalah Karbapenem yaitu Meropenem, yang merupakan antibiotik golongan Betalaktam yang bekerja melalui cincin monosiklik Betalaktam yang resisten terhadap betalaktamase. Mempunyai aktifitas untuk organisme gram negatif (termasuk <i>Pseudomonas</i> ) tetapi tidak mempunyai aksi untuk organisme gram positif dan anaerob. Imipenem merupakan antibiotik golongan betalaktam



---

			lainnya dengan spektrum kerja yang lebih luas termasuk mikroorganisme gram negatif (termasuk <i>P. aeruginosa</i> ), bakteri gram positif dan anaerob
Nanang Fitra aulia 2008, Medan	Pola Kuman Aerob dan Sensitifitas pada Gangren Diabetik	Penelitian ini dilakukan secara Deskriptif dengan pendekatan Cross Sectional Study	Dari hasil penelitian ini dapat dilihat bahwa pola kuman yang muncul adalah <i>Enterobacter aerogenes</i> 12 (24%), <i>Escherichia coli</i> 7 (14%), <i>Enterobacter cloacae</i> 6 (12%), * 6 (12%), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 5 (10%), <i>Citrobacter freundii</i> 4 (8%), <i>Proteus vulgaris</i> 3 (6%), <i>Staphylococcus aureus</i> 2 (4%), <i>Staphylococcus epidermidis</i> 2 (4%), <i>Providencia rettgeri</i> 1 (2%), <i>Streptococcus á haemolyticus</i> 1 (2%), <i>Streptococcus β haemolyticus</i> 1 (2%).

---

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Landasan Teori

##### 2.1.1. Ulkus diabetikum

Ulkus diabetik adalah komplikasi umum dari DM yang telah menunjukkan tren meningkat selama beberapa dekade sebelumnya. Secara total, diperkirakan bahwa 15% dari pasien dengan diabetes akan menderita ulkus diabetik selama hidup mereka. Meskipun angka yang akurat sulit diperoleh untuk prevalensi ulkus diabetik, prevalensi komplikasi ini berkisar dari 4% -27% (Adarvishi, Yazdanpanah dan Nasiri, 2015). Risiko amputasi terjadi bila ada faktor; neuropati perifer, deformitas tulang, insufisiensi vaskular, riwayat ulkus/ amputasi dan gangguan patologi kuku berat. Neuropati perifer mempunyai peranan yang sangat besar dalam terjadinya ulkus diabetik akibat hilangnya proteksi sensasi nyeri terutama di kaki. Lebih dari 80% kaki DM dilatarbelakangi oleh neuropati. Neuropati perifer pada penyakit DM dapat menimbulkan kerusakan pada serabut motorik, sensoris dan autonom. Kerusakan serabut motoris dapat menimbulkan kelemahan otot, atrofi otot, deformitas (*hammer toes, claw toes, pes cavus, pes planus, halgus valgus*, kontraktur tendon *achilles*) dan bersama dengan adanya neuropati memudahkan terbentuknya kalus. Kerusakan serabut sensoris yang terjadi akibat rusaknya serabut mielin mengakibatkan penurunan sensasi nyeri sehingga memudahkan terjadinya ulkus diabetik (Cahyono dan Suharjo, 2007).

Infeksi merupakan ancaman utama amputasi pada penderita ulkus diabetik. Infeksi superfisial di kulit apabila tidak segera di atas dapat berkembang menembus jaringan di bawah kulit, seperti otot, tendon, sendi dan tulang, atau bahkan menjadi infeksi sistemik. Tidak semua ulkus mengalami infeksi. Adanya infeksi perlu dicurigai apabila dijumpai peradangan lokal, cairan purulen, sinus atau krepitasi. Menegakkan adanya infeksi pada penderita DM tidaklah mudah.

Respons inflamasi pada penderita DM menurun karena adanya penurunan fungsi leukosit, gangguan neuropati dan vaskular. Demam, menggigil dan leukositosis tidak dijumpai pada 2/3 pasien dengan infeksi yang mengancam tungkai. Menentukan ada atau tidaknya infeksi dan derajat infeksi merupakan hal penting dalam manajemen ulkus DM (Cahyono dan Suharjo, 2007).

#### **A. klasifikasi**

Ulkus kaki akan terjadi pada 5-10% dari populasi diabetes dengan 3% diantaranya akan mengalami amputasi tungkai bawah. Ulkus merupakan penyebab paling sering terjadinya amputasi selain trauma dan sudah diidentifikasi sebagai penyebab lebih dari dua pertiga amputasi tungkai bawah. Dengan adanya infeksi, iskemia, tekanan alas kaki, dan kontrol glikemik yang buruk mempengaruhi proses penyembuhan ulkus. Tingkat kedalaman ulkus merupakan faktor penting yang mempengaruhi hasil pengobatan ulkus diabetik.

Mencatat secara sistematis merupakan faktor yang sangat penting untuk perencanaan strategi pengobatan, pemantauan efektivitas pengobatan, memprediksi hasil klinis, dan meningkatkan komunikasi antara penyedia layanan kesehatan. Berbagai sistem klasifikasi luka digunakan untuk mencakup karakteristik ulkus yang berbeda (yaitu situs, mendalam, kehadiran neuropati, infeksi, dan iskemia, dan lain-lain (Oyibo dkk, 2012). Klasifikasi ulkus diabetik diperlukan untuk berbagai tujuan. Di antara yang paling penting adalah untuk menggambarkan lesi yang dapat digunakan untuk mempermudah pengobatan pasien serta untuk lebih memahami tentang ulkus diabetik. Dokter dan peneliti telah menggunakan berbagai skema klasifikasi untuk ulkus diabetik selama 30 tahun. Kegunaan sistem ini dibuktikan oleh fakta bahwa lebih dari selusin rancangan sejak awal sistem penilaian Meggitt-Wagner. Beberapa klasifikasi seperti klasifikasi *Kings College Hospital*, klasifikasi *University of Texas*, klasifikasi *Pedis*, dan lain-lain. Namun, kedua

sistem klasifikasi yang paling sering digunakan adalah *Meggitt-Wagner* dan *University of Texas system* (Jain, 2012).

Tabel 2.1. Klasifikasi Ulkus Diabetik Berdasarkan *University of Texas Classification System* (Sjamsuhidajat dan Jong, 2014)

Stage	Klasifikasi			
	0	1	2	3
A	Lesi atau pre ulkus yang mengalami pretipilasi sempurna	Lesi superfisial yang tidak sampai pada tendon, kapsul atau tulang	Luka sampai pada tendon atau kapsul	Luka sampai tulang atau sendi
B	Lesi pre atau post ulkus yang mengalami epitelisasi sempurna, mengalami infeksi	Lesi superfisial yang tidak sampai pada tendon, kapsul atau tulang, mengalami infeksi	Luka sampai pada tendon kapsul mengalami infeksi	Luka sampai tulang atau sendi mengalami infeksi
C	Lesi pre atau post ulkus yang mengalami epitelisasi sempurna dengan iskemia	Lesi superfisial yang tidak sampai pada tendon, kapsul atau tulang mengalami iskemia	Luka sampai pada tendon kapsul mengalami iskemia	Luka sampai tulang atau sendi mengalami iskemia

Tabel 2.2. Klasifikasi Ulkus Diabetik Menurut Wagner-Meggitt (Jain, 2012)

Grade	Klasifikasi
0	Gejala kaki seperti nyeri, hanya
1	Ulkus superfisial
2	Ulkus dalam
3	Ulkus sampai tulang
4	Ulkus dikaki depan
5	Ulkus diseluruh kaki

## B. Etiologi

Etiologi ulkus diabetik ada 4 yaitu infeksi, iskemik, tekanan abnormal dan kontaminasi. Perubahan patofisiologi pada tingkat biomolekuler menyebabkan neuropati perifer, penyakit vascular perifer dan penurunan system imunitas yang berakibat terganggunya proses penyembuhan luka. Deformitas kaki sebagaimana terjadi pada neuroartropi charcot terjadi sebagai akibat adanya neuropati motoris. Faktor lingkungan terutama adalah trauma akut maupun kronis (akibat tekanan sepatu, benda tajam dan sebagainya) merupakan faktor yang memulai terjadinya ulkus. Ulkus diabetik akibat infeksi sangat bervariasi. Pola bakteri bisa berbeda-beda tiap waktu dan tempat, pola mikroba yang dijumpai di Medan dari penelitian terhadap 50 sampel adalah *Enterobacter aerogenes* 12 (24%), *Escherichia coli* 7 (14%), *Enterobacter cloacae* 6 (12%), *Proteus mirabilis* 6 (12%), *Pseudomonas aeruginosa* 5 (10%), *Citrobacter freundii* 4 (8%), *Proteus vulgaris* 3 (6%), *Staphylococcus aureus* 2 (4%), *Staphylococcus epidermidis* 2 (4%), *Providencia rettgeri* 1 (2%), *Staphylococcus á haemolyticus* 1 (2%),

*Staphylococcus β haemolyticus* 1(2%) (Aulia, 2008). Sedangkan di Pekan baru dari 23 sampel penelitian semua sampel merupakan bakteri gram negatif. Bakteri gram negatif ini yaitu *A. baumannii* 8 (34,8%), *K. pneumoniae* 6 (26,2%), *E. coli* 4 (17,4%), *E. cloacae* 2 (8,7%), *P. stuartii*, *R. ornithinolytica*, *P. aeruginosa*, masing-masing 1 (4,3%). Tidak ditemukan adanya bakteri gram positif. Namun beberapa penelitian, golongan *Enterobacteriaceae* merupakan bakteri terbanyak yang ditemukan. Pada penelitian Decroli dkk. di RSUP dr. M Djamil Padang dari April – September 2007 yang mana didapatkan *K. pneumoniae* merupakan bakteri terbanyak yang ditemukan yaitu sebanyak 28,2%. *P. Mirabilis* yang juga merupakan bakteri golongan *Enterobacteriaceae* yang pada penelitian Decroli dkk. banyak ditemukan, yakni sebanyak 25,6%.

Penelitian yang dilakukan di Padang, pasien ulkus lebih banyak didominasi oleh laki-laki. Perbedaan hasil ini dapat disebabkan oleh karakteristik pasien perempuan di penelitian ini yaitu pasien perempuan yang memiliki rata-rata usia diatas 55 tahun. Usia ini merupakan usia menuju dewasa tua dan dikaitkan pada usia tersebut perempuan mulai memasuki masa menopause yang menyebabkan terjadinya penurunan hormon estrogen. Estrogen merupakan faktor protektif terhadap penyakit atherosklerosis sehingga perempuan pada usia tersebut lebih rentan terkena ulkus diabetikum. Faktor rata-rata usia pasien DM pada penelitian ini menyebabkan pasien ulkus lebih banyak didapatkan pada perempuan dibandingkan laki-laki.  $DM \geq 5$  tahun merupakan faktor risiko terjadinya ulkus diabetik karena neuropati cenderung terjadi sekitar 5 tahun lebih atau sama dengan setelah menderita DM. Hal tersebut dikarenakan semakin lama menderita DM maka kemungkinan terjadinya hiperglikemia kronik semakin besar. Hiperglikemia kronik dapat menyebabkan komplikasi DM yaitu Retinopati, Nefropati, PJK, dan ulkus diabetikum. Risiko terjadinya ulkus diabetikum adalah lama

DM, neuropati, perawatan kaki, *peripheral artery disease* (PAD) dan trauma. Faktor risiko yang paling berpengaruh adalah PAD dan trauma (Roza, Afriant, dan Edward, 2015).

Studi terbaru menunjukkan beberapa faktor risiko yang terkait dengan perkembangan ulkus diabetik. Faktor risiko ini adalah sebagai berikut: jenis kelamin (laki-laki), durasi diabetes lebih dari 10 tahun, usia lanjut pasien, indeks massa tubuh tinggi, dan komorbiditas lain seperti retinopati, neuropati perifer diabetes, penyakit pembuluh darah perifer, tingkat hemoglobin terglikasi (HbA1C), kelainan bentuk kaki, kebiasaan terkena tekanan tinggi pada plantar, infeksi, dan perawatan kaki yang tidak baik. Meskipun beberapa literatur telah mengidentifikasi sejumlah diabetes berkaitan faktor risiko yang berkontribusi untuk menurunkan ulkus ekstremitas dan amputasi, sampai saat ini sebagian besar ulkus diabetik disebabkan oleh Iskemik, Neuropatik atau gabungan kelainan neuroiskemik (Aarvhisi, Yazdanpanah, dan Nasiri, 2015).

### **C. Epidemiologi**

Di luar negeri berdasarkan data epidemiologi didapatkan angka kejadian amputasi terkait DM sekitar 40-70 % dan di beberapa tempat mencapai 70-90%. Di Amerika Serikat 50.000 kasus amputasi terkait DM pertahunnya. 85% amputasi kaki terkait DM didahului ulkus. Di California 13% dari mereka yang diamputasi akan memerlukan amputasi lagi dalam waktu 1 tahun dan 30-50% pasien yang diamputasi akan memerlukan tindakan amputasi kaki sebelahnya dalam waktu 1-3 tahun. Di RSCM pada tahun 2003 di ruang perawatan kelas 2 dan 3 didapatkan 119 kasus rawat inap ulkus diabetik dan hanya 32,5 % kasus dapat diselamatkan tanpa amputasi (Decroli dkk, 2008).

## **D. Patogenesis**

### **1) Faktor Neuropati**

Neuropati yang terjadi merupakan kombinasi otonomik dengan sensorik yang berat. Hal ini menyebabkan berkurangnya sensasi nyeri yang sangat penting dalam reflek menghindar terhadap trauma. Neuropati otonomik pada kaki menyebabkan fungsi kelenjar keringat berkurang sehingga kulit menjadi kering, elastisitas kulit menurun, dan sering menimbulkan retak dengan infeksi. Selain itu neuropati otonomik juga dapat menyebabkan edema dan bertambahnya *shunting arterovenosus* sehingga memudahkan timbulnya lesi. Neuropati motoris yang sering mengenai bagian ujung pada kaki menyebabkan atrofi otot dan hal ini selanjutnya akan menyebabkan deformitas telapak kaki sehingga juga berperan dalam timbulnya lesi pada kaki (Tambunan, 2004).

### **2) Faktor Mekanis**

Tekanan ringan pada kaki secara terus menerus akan menyebabkan nekrosis iskemik seperti pemakaian kaus kaki atau sepatu yang ketat yang cukup lama. Nekrosis iskemik selanjutnya akan menjadi ganggren atau jaringan tersebut digantikan dengan jaringan tersebut digantikan dengan jaringan ikat dan pembentukan kallus yang merupakan salah satu predisposisi terjadinya ulserasi. Tekanan yang terjadi pada waktu berjalan tanpa alas kaki dapat menyebabkan autolisis. Bila hal ini terjadi pada satu tempat secara kronis maka akan terjadi pelepasan enzim lisosomal yang selanjutnya menyebabkan rusaknya jaringan dan terjadi ulserasi. Tekanan berat secara langsung akan menyebabkan perlukaan jaringan misalnya terpijak benda tajam (Tambunan, 2004).



### 3) Faktor Infeksi

Kurangnya perasaan sakit menyebabkan pasien tidak menyadari kalau ada luka dan dengan luka terbuka tanpa perawatan akan mengundang infeksi, baru akan disadari kalau infeksi cukup berat seperti Sellulitis yan luas bahkan kadang sampai terjadi Osteomielitis (Tambuan, 2004).

### E. Penatalaksanaan

Pencegahan dan perawatan kaki profilaksis telah dianjurkan untuk menurunkan angka kesakitan pasien, mengurangi biaya, serta risiko amputasi. Intervensi ini, yang meliputi identifikasi faktor risiko, pendidikan pasien, dan perawatan intensif, telah terbukti atau bahkan penghematan biaya (Wu dkk, 2007). Pencegahan adalah hal yang paling utama dari ulkus diabetik, semua infeksi harus diobati untuk mengurangi resiko kehilangan jaringan. (Borley dan Grace, 2006). Standar emas untuk pengobatan ulkus ulkus diabetik meliputi debridemen luka, pengelolaan infeksi, revaskularisasi bila terdapat indikasi, dan mengurangi tekanan pada ulkus. Metode lain yang disarankan sebagai terapi tambahan seperti terapi oksigen hiperbarik, penggunaan produk perawatan luka canggih, dan *negative epressure wound therapy* (NPWT). Namun data sejauh ini belum memberikan bukti yang cukup dari khasiat dan efektivitas metode pengobatan tersebut (Doupis dan Alexiadou, 2012).

Pada pasien dengan lesi pada telapak kaki, diperlukan *offloading* melalui beberapa metode atau alat untuk menggeser titik tumpu berat badan menjauhi sisi ulkus. Tujuan dari *offloading* ini adalah untuk mencegah trauma jaringan dan memfasilitasi penyembuhan luka. Beberapa metode yang dapat dilakukan meliputi tirah baring, penggunaan kursi roda, alat bantu jalan hingga sepatu yang didesain khusus (Wesnawa, 2012).

Penelitian mengenai penggunaan antibiotika sebagai terapi ulkus diabetes masih sedikit, sehingga sebagian besar didasarkan pada pengalaman klinis. Terapi antibiotik harus didasarkan pada hasil kultur bakteri dan kemampuan toksistas antibiotika tersebut (Doupis dan Veves, 2008).

### 3. Pembedahan atau *Debridement*

*Debridement* dilakukan untuk membuang jaringan mati dan terinfeksi dari ulkus, kallus hipertropik. Pada *debridement* juga ditentukan kedalaman dan adanya tulang atau sendi yang terinfeksi. Pembedahan revisional dilakukan pada tulang untuk memindahkan titik beban. Tindakan tersebut meliputi reseksi metatarsal atau ostektomi.

Pembedahan Vaskuler Indikasi pembedahan vaskuler apabila ditemukan adanya gejala dari kelainan pembuluh darah, yaitu nyeri hebat, luka yang tidak sembuh, adanya gangren. *Autologous skin graft* merupakan ukuran standar penutupan luka partial thickness. *Skin allograft* memungkinkan penutupan luka yang luas dan dalam, dimana dasar luka tidak mencukupi untuk dilakukannya *autologous skin graft* Jaringan pengganti kulit, Dermagraft, Apligraf, Penutupan dengan flap (Doupis dan Veves, 2008).

### 4. Perawatan Luka

Penggunaan balutan yang efektif dan tepat menjadi bagian yang penting untuk memastikan penanganan ulkus diabetes yang optimal. Pendapat mengenai lingkungan sekitar luka yang bersih dan lembab telah diterima luas. Keuntungan pendekatan ini yaitu mencegah dehidrasi jaringan dan kematian sel, akselerasi angiogenesis, dan memungkinkan interaksi antara faktor pertumbuhan dengan sel target. Pendapat yang menyatakan bahwa keadaan yang lembab dapat meningkatkan kejadian infeksi tidak pernah ditemukan. Beberapa jenis balutan telah

banyak digunakan pada perawatan luka serta didesain untuk mencegah infeksi pada ulkus (antibiotika), membantu debridement (enzim), dan mempercepat penyembuhan luka. Balutan basah-kering dengan normal salin menjadi standar baku perawatan luka. Selain itu dapat digunakan *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), dimana akan meningkatkan penyembuhan luka, PDGF telah menunjukkan dapat menstimulasi kemotaksis dan mitogenesis neutrofil, fibroblast dan monosit pada proses penyembuhan luka. Penggunaan pengganti kulit/ dermis dapat bertindak sebagai balutan biologis, dimana memungkinkan penyaluran faktor pertumbuhan dan komponen matrik ekstraseluler. *Recombinant Human Platelet Derived Growth Factors* (rhPDGF-BB) (becplpermin) adalah satu-satunya faktor pertumbuhan yang disetujui oleh US Food and Drug Administration (FDA). Living skin equivalen (LSE) merupakan pengganti kulit biologis yang disetujui FDA untuk penggunaan pada ulkus diabetes.

#### **5. Terapi Tekanan Negatif dan Terapi Oksigen Hiperbarik**

Penggunaan terapi tekanan negatif berguna pada perawatan diabetik ulkus karena dapat mengurangi edema, membuang produk bakteri dan mendekatkan tepi luka sehingga mempercepat penutupan luka. Terapi oksigen hiperbarik juga dapat dilakukan, hal itu dibuktikan dengan berkurangnya angka amputasi pada pasien dengan ulkus diabetes. (Doupis dan Veves, 2008).

Antibiotik yang dipilih untuk mengobati infeksi berat atau anggota tubuh yang mengancam harus mencakup organisme gram positif, gram negatif dan menyediakan baik cakupan aerobik dan anaerobik. Pasien dengan luka tersebut harus dirawat di rumah sakit dan diobati dengan antibiotik intravena. Infeksi ringan sampai sedang dengan selulitis lokal dapat diobati

secara rawat jalan dengan antibiotik oral seperti Cephalexin, Amoksisilin klavulanat dengan kalium, Moksifloksasin, atau Klindamisin. Antibiotik harus diberikan setelah dilakukan biakan dan diberikan seperlunya (Edelman dan Kruse, 2006)

### 2.1.2 Bakteri

Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit DR Muhammad Hoesin Palembang mendapatkan jenis bakteri penyebab infeksi ulkus DM yang terbanyak adalah *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* dan *Proteus mirabilis* (Decroli dkk, 2008).

#### A. *Staphylococcus*

Menurut (Jawetz, Melnick, dan Adelberg, 2013). *Staphylococcus* adalah sel sferis gram-positif, biasanya tersusun dalam kelompok ireguler seperti anggur. Organisme ini mudah tumbuh pada banyak jenis medium dan aktif secara metabolis, memfermentasi karbohidrat dan menghasilkan pigmen yang bervariasi dari putih sampai kuning tua. Beberapa anggotanya adalah flora normal kulit dan membran mukosa manusia lainnya menyebabkan supurasi, pembentukan abses, berbagai infeksi piogenik dan bahkan septikemia yang fatal.

Genus *Staphylococcus* mempunyai paling sedikit 40 spesies. Tiga spesies yang paling sering dijumpai yang mempunyai kepentingan klinis adalah *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus saprophyticus*. *S. aureus* bersifat koagulase positif, yang membedakannya dari spesies yang lain (Jawetz, Melnick dan Adelberg, 2012).

#### 1) Organisme Khas

*Staphylococcus* adalah sel sferis berdiameter sekitar 1  $\mu\text{m}$  tersusun dalam kelompok ireguler. Kokus tunggal berpasangan, berempatan, dan membentuk rantai juga tampak pada kultur liquid. Kokus muda berwarna gram

positif kuat pada proses penuaan, banyak sel menjadi gram negatif. *Staphylococcus* bersifat nonmotil dan tidak membentuk spora. Dalam pengaruh obat, seperti Penisilin, *Staphylococcus* mengalami lisis. (Jawetz, Melnick dan Adelberg, 2012).

## 2) Kultur

*Staphylococcus* tumbuh dengan mudah pada sebagian besar media bakteriologis dengan kondisi aerob atau mikro aerofilik. Tumbuh paling cepat pada 37° C, tetapi membentuk pigmen paling baik pada temperatur ruang (20-25° C). Koloni pada media solid berbentuk bulat, halus, timbul. *Staphylococcus aureus* biasanya membentuk berwarna abu-abu hingga kuning emas pekat. *Epidermidis* biasanya berwarna abu-abu hingga putih pada isolasi primer; banyak koloni menghasilkan pigmen hanya pada inkubasi yang berkepanjangan. Tidak ada pigmen yang terbentuk secara anaerob atau pada kaldu. Berbagai tingkat hemolisis ditimbulkan oleh *Staphylococcus aureus* dan kadang-kadang oleh spesies lainnya.

## 3) karakteristik Pertumbuhan

*Staphylococcus* relatif resisten terhadap pengeringan, pemanasan (dapat tahan pemanasan 50° C selama 30 menit), dan natrium klorida 9%, tetapi dengan mudah dihambat oleh zat kimia tertentu, seperti Heksaklorofen 3%. *Staphylococcus* mempunyai sensitivitas bervariasi terhadap banyak obat antimikroba. Resistensi digolongkan dalam beberapa kelas:

a) produksi laktamase- $\beta$  terjadi, dibawah kontrol plasmid, dan membuat organisme resisten terhadap banyak Penisilin (Penisilin G, Ampisilin, Tikarsilin, Piperasilin, dan obat-obat serupa). Plasmid ditransmisi melalui transduksi dan mungkin juga melalui konjugasi.

- b) Resistensi terhadap Nafsilin (dan terhadap Oksasilin dan Metisilin) tidak tergantung pada lactamase- $\beta$ . Resistensi terhadap Nafsilin disandi dan diatur oleh suatu uutan gen yang ditemukan pada region kromosom yang disebut *staphylococcal cassette chromosome mec* (SCCmec). Secara spesifik, gen *mecA* pada lokus ini menyandi protein pengikat penisilin berafinitas rendah (PBP2a) yang bertanggung jawab aas resistensi.
- c) Mekanisme resistensi berkaitan dengan peningkatan sintesis dinding sel dan perubahan pada dinding sel dan bukan karena gen *van* yang ditemukan dalam enterokok.
- d) Beberapa isolat *S. aureus* yang resisten vankomisin (*vancomycin-resistant S. aureus*, VRSA) diisolasi dari pasien di Amerika Serikat. Isolat mengandung gen resistensi vankomisin *vanA* dari enterokok dan gen resistensi nafsilin *mecA*. Kedua galur VRSA inisial rentan terhadap antibiotik lainnya. Resistensi vankomisin pada *S. aureus* merupakan kekhawatiran utama di seluruh dunia.
- e) Resistensi yang diperantarai plasmid terhadap tetrasiklin, eritromisin, Aminoglikosida, dan obat-obat lainnya sering ada pada *Staphylococcus* (Jawetz, Melnick dan Adelberg, 2012).

#### 4) Struktur Antigen

*Staphylococcus* mengandung protein dan polisakarida antigenik dan juga zat lain yang penting di dalam struktur dinding sel. Peptidoglikan, polimer polisakarida yang mengandung subunit yang terhubung, menyediakan eksoskeleton dinding sel yang rigid. Peptidoglikan dihancurkan oleh asam kuat atau pemaparan pada lisozim. Ini penting dalam patogenesis infeksi: Peptidoglikan memunculkan pengeluaran interleukin-1.

### 5) Enzim & Toksin

*Staphylococcus* dapat menimbulkan penyakit melalui dua hal kemampuan bermultiplikasi dan menyebar luas dalam jaringan, dan melalui produksi banyak zat ekstraseluler. Katalase *Staphylococcus* menghasilkan katalase yang mengubah hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen. Eksotosin Toksin- $\alpha$  adalah protein heterogen yang bekerja pada spektrum luas membran sel eukariot. Toksin- $\alpha$  merupakan hemolysis protein. Toksin- $\beta$  mendegradasi sfingomielin dan karena itu bersifat toksik untuk banyak jenis sel, termasuk sel darah merah manusia.

### 6) Patogenesis

*Staphylococcus aureus* terdapat di hidung pada 20-50% manusia. *Staphylococcus* juga sering ditemukan pada pakaian, seprai tempat tidur, dan barang lain yang terkontaminasi pada lingkungan manusia. Kapasitas patogenik suatu galur *S. aureus* adalah efek kombinasi faktor ekstraseluler dan toksin bersama dengan sifat invasif galur itu. Di satu sisi spektrum penyakit adalah keracunan makanan oleh *Staphylococcus*, berkaitan secara eksklusif dengan ingesti enterotoksin yang belum terbentuk; pada sisi lainnya adalah bakteremia *Staphylococcus* dan abses diseminata pada semua organ. *Staphylococcus aureus* yang invasif dan patogenik menghasilkan koagulase dan cenderung menghasilkan pigmen kuning serta bersifat hemolitik (Jawetz, Melnick, dan Adelberg, 2012).

### 7) Uji Laboratorium Diagnostik

#### a) spesimen

Swab permukaan pus, darah, aspirat trakea, atau cairan spinal untuk kultur, tergantung dari lokasi proses, semuanya merupakan spesimen yang tepat untuk pengujian.

#### b) Apusan

*Staphylococcus* tipikal tampak sebagai kokus gram-positif berkelompok pada apusan pus atau sputum dengan pewarnaan gram.

c) Kultur

Spesimen yang ditanam pada cawan agar darah menghasilkan koloni tipikal dalam 18 jam pada 37° C, tetapi hemolisis dan produksi pigmen dapat tidak terjadi hingga beberapa hari kemudian dan optimal pada temperatur ruang. *Staphylococcus aureus* memfermentasi manitol, sedangkan *Staphylococcus* lainnya tidak. Spesimen yang terkontaminasi dengan flora campuran dapat dikultur pada media yang mengandung NaCl 7,5%; garam ini , menghambat sebagian besar flora normal lain, tetapi tidak *Staphylococcus aureus* (Jawaetz, Melnick, Adelberg, 2012).

d) Uji Katalase

Uji ini digunakan untuk mendeteksi adanya enzim sitokrom oksidase. Setelah larutan hidrogen peroksida 3% diteteskan pada kaca objek, dan sejumlah kecil pertumbuhan bakteri diletakkan pada larutan. Pembentukan gelembung (pelepasan oksigen) menunjukkan basil tes positif.

8) Epidemiologi Pengendalian

Di rumah sakit, area dengan risiko tertinggi untuk infeksi *Staphylococcus* berat adalah ruang perawatan neonatus, unit perawatan intensif, ruang operasi, dan bangsal kemoterapi kanker. Untuk mengurangi penularan di dalam rumah sakit, pasien berisiko tinggi, seperti yang dirawat di unit perawatan intensif dan pasien yang dipindahkan dari fasilitas perawatan kronis tempat dengan prevalensinya tinggi, sering diperiksa untuk kolonisasi lubang hidung. Pasien dengan hasil tes positif melalui kultur atau PCR ditempatkan dengan



kewaspadaan kontak sehingga dapat meminimalisasi penyebaran pada tangan petugas kesehatan. Petugas kesehatan harus secara ketat menerapkan kebijaksanaan pengendalian infeksi dengan memakai sarung tangan dan mencuci tangan sebelum dan sesudah kontak dengan pasien (Jawetz, Melnick dan Adelberg, 2013).

## **B. *Enterobacteriaceae***

*Enterobacteriaceae* adalah suatu kelompok besar, heterogen bakteri batang gram-negatif yang habitat alaminya di saluran cerna manusia dan hewan. Famili tersebut mencakup banyak genus (*Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *klebsiella*, *Proteus*, dan lain-lain). *Enterobacteriaceae* bersifat anaerob fakultatif atau aerob, memfermentasi berbagai karbohidrat, memiliki struktur antigen yang kompleks, dan menghasilkan beragam toksin dan faktor virulensi lain. *Enterobacteriaceae*, batang gram-negatif enterik, dan bakteri enterik merupakan istilah yang digunakan, tetapi bakteri ini juga dapat disebut koliformis (Jawetz, Melnick dan Adelberg, 2012).

### 1) Klasifikasi

*Enterobacteriaceae* merupakan kelompok batang gram-negatif yang paling lazim dibiakkan di laboratorium klinis, dan bersama *Staphylococcus* dan streptokok termasuk bakteri yang paling umum menyebabkan penyakit. Taksonomi *Enterobacteriaceae* bersifat kompleks dan terus berubah dengan cepat sejak diperkenalkan teknik yang sangat evolusioner, seperti hibridasi dan peruntunan asam nukleat. Famili *Enterobacteriaceae* memiliki ciri-ciri berikut. Merupakan batang gram-negatif, bersifat motil dengan flagella peretriks maupun nonmotil tumbuh pada medium pepton atau ekstrak daging tanpa penambahan natrium klorida atau suplemen lainnya tumbuh dengan baik pada agar *Mc Conkey* dapat tumbuh pada keadaan

aerobik maupun anaerobik (merupakan anaerob fakultatif) memfermentasi dan tidak mengoksidasi glukosa (Jawetz, Melnick dan Adelberg, 2012).

## 2). Morfologi Identifikasi

### a) Organisme

Enterobacteriaceae merupakan batang pendek gram-negatif. Morfologi yang khas tampak pada pertumbuhan di medium solid *in vitro*, tetapi morfologi tampak sangat beragam dalam spesimen klinis. Kapsul besar dan reguler lazim ditemukan pada *Klebsiella*, kapsul yang lebih kecil dan ireguler dijumpai pada *Enterobacter*, dan kapsul biasanya tidak ditemukan pada spesies yang lain.

### b) Kultur

*Escherichia coli* dan sebagian besar bakteri enterik lainnya membentuk koloni bundar, cembung, permukaan halus dan tepi yang tegas. Koloni *Enterobacter* memperlihatkan tampilan serupa, tetapi sedikit lebih mukoid. Koloni *Klebsiella* berukuran besar dan sangat mukoid, serta cenderung bersatu pada inkubasi yang berkepanjangan. Salmonellae dan shigellae membentuk koloni yang serupa dengan *E. coli*, tetapi tidak memfermentasi laktosa. Beberapa galur *Escherichia coli* memperlihatkan hemolisis pada agar darah.

## 3). Karakteristik Pertumbuhan

Pola fermentasi karbohidrat serta aktivitas asam amino dekarboksilase dan enzim lainnya digunakan untuk membedakan bakteri enterik secara biokimia. Beberapa pemeriksaan, misalnya, produksi indol dari triptofan, lazim digunakan pada sistem identifikasi cepat, sedangkan

pemeriksaan lain, misalnya, reaksi Voges Proskauer (produksi asetilmetil karbinol dari dekstrosa), lebih jarang digunakan. Biakan pada medium "diferensial" yang mengandung karbohidrat dan pewarna khusus (Jawetz, Melnick dan Adelberg, 2012).

#### 4). Antigen

*Enterobacteriaceae* memiliki struktur antigen yang kompleks. Hasil penelitian yang dilakukan Anggriawan, Endriani, dan Sembiring, (2014) gambaran bakteri batang Gram negatif penghasil ESBL pada ulkus diabetikum di bangsal penyakit dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, didapatkan bakteri penghasil ESBL sebanyak 16 sampel (69,57%) diantaranya adalah *Citrobacter freundii*, *Enterobacter sp*, *Proteus Sp*, *Klebsiella Sp* masing – masing sebanyak 3 sampel (18,75%), dan *Pseudomonas sp*, *Salmonella sp* masing – masing sebanyak 2 sampel (12,5%). Bakteri batang Gram negatif penghasil ESBL memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap Amikacin dan Meropenem yaitu sebanyak 16 sampel (100%).

Salah satu problem resistensi terhadap antimikroba terutama di rumah sakit adalah kelompok *Enterobacteriaceae* yang memproduksi *Extended-Spectrum Beta-Lactamases* (ESBLs). Tingginya prevalensi ESBLs terutama karena penggunaan antibiotik yang tidak rasional. Selain itu faktor resiko terjadinya kolonisasi bakteri ESBLs akibat lamanya perawatan di Intensive Unit Care (ICU) dan rumah sakit, instrumentasi/kateter dan penyakit berat termasuk HIV-AIDS turut berkontribusi. Pasien infeksi galur ESBLs akan mengalami peningkatan resiko kegagalan terapi menggunakan expanded-spectrum  $\beta$ -lactam antibiotik (yuwono, 2013)

#### 5). Uji Laboratorium Diagnostik

1) Spesimen

Spesimen meliputi urine, darah, pus, cairan spinal, sputum, atau materi lain, sesuai dengan lokasi proses penyakit.

2) Apusan

Anggota Enterobacteriaceae secara morfologis mirip satu sama lain. Adanya kapsul yang besar menunjukkan *Klebsiella*.

3) Kultur

Spesimen diinokulasi pada agar darah dan media diferensial. Dengan menggunakan media diferensial, identifikasi praduga cepat bakteri gram-negatif enterik sering dapat dilakukan.

4) Imunitas

Antibodi spesifik terbentuk pada infeksi sistemik, tetapi belum jelas apakah hal tersebut diikuti oleh timbulnya imunitas yang bermakna terhadap organisme yang terkait.

5) Terapi

Tidak ada terapi spesifik tunggal. Efek antibakteri Sulfonamida, ampicilin, Sefalosporin, fluorokuinolon, dan Aminoglikosida bermakna terhadap bakteri enterik, tetapi sensitivitasnya sangat bervariasi, dan uji sensitivitas antibiotik di laboratorium penting dilakukan (Jawetz, Melnick dan Adelberg, 2012).

6). Epidemiologi, Pencegahan, dan Pengendalian

Bakteri enterik mulai menetap di saluran cerna normal dalam beberapa hari pasca kelahiran dan sejak saat itu menjadi bagian utama flora mikroba aerobik (anaerobik fakultatif) normal. *Escherichia coli* merupakan prototipe bakteri enterik. Ditemukannya bakteri enterik dalam air atau susu dianggap sebagai bukti adanya kontaminasi feses

dari tempat pembuangan kotoran atau sumber lain. Tindakan pengendalian sulit dilakukan menyangkut bakteri enterik merupakan flora normal endogen. Serotip *Escherichia coli* enteropatogenik harus dikendalikan. Beberapa bakteri enterik menimbulkan masalah besar dalam infeksi nosokomial. Sangat penting diketahui bahwa banyak bakteri enterik merupakan "oportunis" yang menyebabkan penyakit pada pasien dengan kelemahan umum. Di Rumah Sakit atau institusi lain, bakteri tersebut umumnya disebarkan melalui petugas, alat, atau pengobatan parenteral. Pengendalian bakteri ini tergantung pada kebiasaan mencuci tangan tindakan aseptis yang cermat, sterilisasi peralatan, disinfeksi, pembatasan terapi intravena, dan tindakan dalam menjaga sterilitas saluran kemih (misalnya drainase tertutup) (Jawetz, Melnick, dan Adelberg, 2013).

### **2.1.3. Antibiotik**

Antibiotik adalah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain. Banyak antibiotik dewasa ini dibuat secara semisintetik atau sintetik penuh. Namun dalam praktek sehari antibiotik sintetik yang tidak diturunkan dari produk mikroba (misalnya Sulfonamide dan Kuinolon) juga sering digolongkan dengan antibiotik. Obat yang sering digunakan untuk membasmi mikroba penyebab infeksi pada manusia harus memiliki sifat toksisitas selektif setinggi mungkin. Artinya, obat tersebut harus sangat toksik untuk mikroba tetapi relatif tidak toksik untuk hospes. Dibagi menjadi dua kelompok, yaitu berspektrum sempit, umpamanya benzil Penisilin dan Streptomisin, dan berspektrum luas umpamanya Tetrasiklin dan Kloramfenikol. Batas antara kedua jenis spektrum ini terkadang tidak jelas. Antimikroba berspektrum luas cenderung menimbulkan superinfeksi oleh mikroba atau jamur yang resisten. Di lain pihak pada

septikemia yang penyebabnya belum diketahui diperlukan anti-mikroba yang berspektrum luas sementara menunggu hasil pemeriksaan mikrobiologik (Setiabudy, 2012)

Penelitian Decroli dkk. pada hasil swab pasien ulkus diabetik di RSUP dr. M. Djamil Padang didapatkan nilai sensitivitas tertinggi pada Meropenem 94,7%. Sedangkan Ceftriaxon yang merupakan golongan Cephalosporin generasi ketiga 31,5%, Cefepime yang merupakan golongan Cephalosporin generasi keempat 28,9% Gentamicin 13%, dan Ciprofloxacin 15,7% memiliki nilai sensitivitas terendah. Uji sensitifitas dilakukan pada mikroba patogen terbanyak yang ditemukan pada Ulkus diabetik adalah *Klebsiella sp*, *Proteus mirabilis* dan *Staphylococcus aureus*.

Tabel 2.3 Distribusi Persentase Antibiotik yang Sensitif

Jenis antibiotika	Sensitif (%) n = 38
Meropenem	36 (94,7)
Sulbaktam+Sefoferazon	33 (86,8)
Netilmisin sulfat	23 (60,5)
Imipenem + silastatin	16 (42,1)
Sefotaxim	15 (39,4)
Seftriaxon	12 (31,5)
Sefpirom	12 (31,5)
Sefepim	11 (28,9)
Sefoperazon	11 (28,9)
Ampisilin + Sulbaktam	9 (23,6)
Siprofloksacin	6 (15,7)
Gentamisin	5 (13,1)
Eritromisin	3 (7,8)
Kloramfenikol	1 (2,6)

Penelitian di RSUD Arifin Achmad didapatkan semua sampel merupakan bakteri gram negatif. Bakteri gram negatif ini yaitu *A. baumannii* 8 (34,8%), *K. pneumoniae* 6 (26,2%), *E coli* 4 (17,4%), *E. cloacae* 2 (8,7%), *P. stuartii*, *R. ornithinolytica*, *P. aeruginosa*, masing-masing 1 (4,3%). Tidak ditemukan adanya bakteri gram positif. Dari hasil penelitian didapatkan resistensi bakteri terhadap antibiotik pada 23

pasien ulkus diabetik grade dua didapatkan Amoxicillin dan Ampicillin memiliki nilai sensitivitas terendah yaitu sebesar 0% diikuti Trimethoprim/ Sulfamethoxazole sebesar 17,4%, Cefotaxime yang merupakan golongan Cephalosporin generasi ketiga serta Ciprofloxacin masing-masing sebesar 21,7%, dan Cefepime yang merupakan golongan Cephalosporin generasi keempat sebesar 34,8%. Sedangkan sensitivitas tertinggi yaitu Meropenem, Imipenem, dan Ertapenem yang merupakan golongan Carbapenem masing-masing sebesar 100%, 95,6%, dan 91,3%. Amikacin dan Colistin masing-masing sebesar 95,6% (Akbar, karimi, Anggraini, 2014).

Antibiotik digolongkan menjadi beberapa golongan yaitu golongan Penisilin, Sefalosporin, Makrolid, Tetrasiklin, Aminoglikosid, Quinolon, Metronidazole.

#### A. Golongan Aminoglikosid

##### 1. Penggolongan

Aminoglikosid dapat dibagi atas dasar rumus kimianya sebagai berikut :

- a. Streptomisin mengandung satu molekul gula-amino dalam molekulnya
- b. Kanamisin dengan turunan Amikacin, Dibekasin, Gentamisin, dan turunannya Netilmisin dan Tobramisin, semuanya mempunyai dua molekul gula yang dihubungkan oleh sikloheksan
- c. Neomisin, Framisetin dan Paramomisin dengan tiga gula-amino

##### 2. Mekanisme Kerja

Aktifitasnya adalah bakterisid, berdasarkan dayanya untuk menembus dinding bakteri dan mengikat diri pada ribosom (partikel partikel kecil dalam protoplasma sel yang kaya akan RNA, tempat terjadinya sintesa protein) didalam sel. Proses translasi (RNA dan DNA) diganggu sehingga biosintesa protein

dikacaukan. Untuk menembus dinding bakteri mencapai ribosom, Aminoglikosid yang bermuatan kation positif akan berikatan secara pasif dengan membran luar dinding mikroba gram negatif yang mengandung muatan negatif. Terjadinya reaksi kation antibiotik akibat adanya potensial listrik transmembrane sehingga menimbulkan celah atau lubang pada membran luar dinding mikroba selain mengakibatkan kebocoran dan keluarnya kandungan intraseluler mikroba memungkinkan penetrasi antibiotik semakin dalam hingga menembus membran sitoplasma, ini merupakan efek bakteriosid Aminoglikosid (Pangalila, 2012).

Aktifitas potensial listrik transmembran ini sangat tergantung pada ketersediaan oksigen (*energy dependent*) dan mempunyai korelasi yang kuat terhadap efek bakteriosid Aminoglikosid, oleh karena itu pada keadaan anaerob, keasaman yang tinggi (asidosis) atau hiperosmolalitas akan mengurangi aktifitas potensial transmembran. Bila ditemukan adanya infeksi disertai pembentukan abses atau mikroba penyebab gram positif (dinding lebih tebal dibanding gram negatif) akan mengurangi keefektifan Aminoglikosid akibat menurunnya aktifitas potensial listrik transmembran dikarenakan gangguan suplai oksigen.

### 3. Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Semua golongan Aminoglikosid mempunyai sifat farmakokinetik yang hampir sama. 15–30 menit paska pemberian intravena mengalami distribusi ke ruang ekstraseluler dan konsentrasi puncak dalam plasma dialami setelah 30-60 menit paska pemberian. Waktu paruh (*half-life*) Aminoglikosid rerata antara 1.5 hingga 3.5 jam pada fungsi ginjal yang normal, waktu paruh ini akan memendek pada keadaan demam dan akan memanjang pada penurunan fungsi ginjal. Ikatan Aminoglikosid dan protein sangat lemah (protein binding < 10%) dan eliminasi obat ini terutama melalui filtrasi glomerulus. Lebih 90% dari



dosis Aminoglikosid yang diberikan secara intravena akan terdeteksi pada urin dalam bentuk utuh pada 24 jam pertama, sebagian kecil secara perlahan akan mengalami re-siklus kedalam lumen tubulus proksimalis, akumulasi dari resiklus ini yang akan mengakibatkan toksik ginjal. Volume distribusi (Vd) Aminoglikosid 0.2-0.3 L/kg, setara dengan cairan ekstraseluler sehingga akan mudah tercapai konsentrasi terapeutik dalam darah, tulang, cairan sinovia dan peritonium tetapi mempunyai konsentrasi distribusi yang rendah pada paru dan otak. Dua prinsip utama farmakodinamik Aminoglikosid yaitu: *concentration-dependent killing* dan *postantibiotic effect* (PAE) (Pangalila, 2012).

#### 4. Spektrum Aktifitas Aminoglikosid

Aminoglikosid mempunyai spektrum yang luas terhadap mikroba aerob dan fakultatif basil gram negatif, terutama terhadap Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, dan spesies *Klebsiella*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Serratia* dan *Enterobacter*), spesies *Pseudomonas*, spesies *Acinetobacter* dan *Haemophilus influenza*. Hasil surveillance yang melibatkan beberapa ICU di Amerika dan Eropa mendapatkan bahwa Amikacin mempunyai efek paling aktif dari golongan Aminoglikosid terhadap isolat *P. aeruginosa* kemudian diikuti oleh Tobramisin dan Gentamisin, demikian pula terhadap *E.coli* dan spesies, *Klebsiella* didapatkan kecenderungan yang sama yaitu Amikacin memiliki tingkat kepekaan lebih baik, kemudian diikuti oleh Tobramisin dan Gentamisin. Terhadap spesies *Enterobacter*, kepekaannya Amikacin masih yang terbaik diikuti oleh Gentamisin dan Tobramisin, secara keseluruhan tingkat kepekaan Aminoglikosid terhadap Enterobacteriaceae masih melebihi 90%, sedangkan untuk tingkat kepekaan *P. aeruginosa* terhadap Amikacin bervariasi antara 87% hingga 93%,

Tobramisin dan Gentamisin lebih rendah dari Amikacin.. Efek bakterisid Aminoglikosid sangat terbatas terhadap mikroba gram positif seperti *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (kecuali *methicillin-sensitif Staphylococcus aureus*), spesies *Streptococcus* dan *Enterococcus*. Keterbatasan Aminoglikosid terhadap gram positif, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, ini dikarenakan dinding yang tebal dari gram positif sehingga aktifitas metabolisme anaerob lebih menonjol akibatnya aktifitas potensial listrik transmembran yang mendasari efek bakterisid Aminoglikosid berjalan tidak efektif (Pangalila, 2012).

##### 5. Dosis dan strategi pemberian

Dosis rekomendasi Aminoglikosid yaitu terbagi dalam sehari dengan menyesuaikan keadaan fungsi ginjal. Bila fungsi ginjal normal (klirens kreatinin  $> 90$  ml/menit) maka dosis empiris Gentamisin dan Tobramisin seharusnya antara 1.2-2 mg/kg setiap 8 jam, Amikacin 5-7.5 mg/kg setiap 8 atau 12 jam. Dosis harus disesuaikan atau jarak pemberian harus diperpanjang bila didapatkan gangguan fungsi ginjal, misalnya pemberian Gentamisin dan Tobramisin jarak pemberian diperpanjang (dalam jam) menjadi 8 kali dan Amikacin 9 kali dari konsentrasi serum kreatinin. Cara pemberian dengan dosis terbagi ini merupakan cara tradisional, sejak tahun 1980 dengan mengikuti prinsip farmakokinetik farmakodinamik dikembangkan cara pemberian yang disebut *Extended Interval Aminoglycoside Dosing* (EIAD) atau dosis pemberian sekali sehari. Farmakodinamik Aminoglikosid, sebagaimana yang telah dijelaskan sebelumnya bersifat *concentration-dependent kill* dan *post antibiotic effect* maknanya adalah efek bakterisid Aminoglikosid ditentukan dari perbandingan antara konsentrasi obat dalam plasma dan MIC, efek *bacterial killing* akan optimal, termasuk seleksi mutan resisten berkurang bila konsentrasi puncak plasma ( $C_{max}$ )  $> 10$

kali MIC mikroba ( $C_{max} > 20 \text{ mg/l}$ ), disamping itu  $C_{max}$  makin besar mengakibatkan periode PAE makin memanjang. Konsentrasi yang tinggi dalam plasma didapatkan aktifitas invitro-invivo PAE Aminoglikosid terhadap *P. aeruginosa* antara 1–3 jam sedangkan *Enterobacteriaceae* 0.9–2 jam tanpa diikuti dengan peningkatan efek toksis. Risiko toksisitas Aminoglikosid (nefrotoksik dan ototoksik) dapat dikurangi karena dibuktikan dengan cara pemberian EIAD sekurang kurangnya selama 4 jam berada dalam periode bebas pengaruh obat (konsentrasi plasma serum  $< 0.5 \text{ mg/l}$ ) walaupun efek bakterisid pada periode ini tetap berjalan karena adanya efek PAE Aminoglikosid. Dilihat dari aspek farmakodinamik ini jelaslah bahwa semakin besar dosis Aminoglikosid diberikan maka efek bakterisid makin optimal dan telah banyak penelitian yang dilakukan untuk menilai efikasi dari EIAD, salah satunya oleh More dkk (1987) (Pangalila, 2012).

#### 6. Efek samping

Efek samping Aminoglikosid yang tersering adalah nefrotoksik, angka kejadiannya bervariasi antara 5%-25%, angka kejadian nefrotoksik yang bervariasi ini dikarenakan tidak menggunakan kriteria definisi yang sama. Beberapa faktor risiko untuk terjadinya nefrotoksik yang perlu diketahui oleh para klinisi sebelum memberikan Aminoglikosid yaitu : usia tua, komorbid penyakit ginjal dan gangguan hati, penggunaan Aminoglikosid multidosis atau menggunakan lebih dari 3 hari, menggunakan obat bersifat nefrotoksik secara bersamaan seperti Vancomycin, manitol, Amfoterisin B dan radiokontras untuk diagnostik atau penderita rawat ICU dengan hipotensi akibat hipovolemik mempunyai risiko tinggi untuk terjadi nefrotoksik. Renal tubular nekrosis yang mendasari nefrotoksik, umumnya bersifat ringan dan reversibel. Recovery akan mengalami secara spontan beberapa hari setelah penghentian obat, selama tidak didapatkan hipotensi

berkepanjangan, dan tidak menggunakan obat nefrotoksik yang lain secara bersamaan dan terjadi renal nekrosis kortek akibat penyakit yang lain. Efek toksik yang lain adalah kerusakan cochlear dan vestibular sehingga mengakibatkan tuli bilateral yang bersifat permanen. Angka kejadian tuli (*ototoxicity*) bervariasi antara 3%-14% tetapi permasalahannya efek samping ini umumnya baru terdeteksi setelah pemberian Aminoglikosid selesai diberikan. Faktor faktor risiko terjadinya efek samping ini sama halnya dengan faktor risiko pada nefrotoksik. Salah satu efek samping Aminoglikosid yang lebih jarang terjadi tetapi mengancam jiwa (*lifethreatening*) yaitu kelumpuhan otot (*neuromuscular blockade*), manifestasi klinis ditandai dengan kelemahan otot, penekanan sistem pernapasan hingga apnea dan paralisis flaccid. Faktor risiko akan komplikasi ini adalah penderita myasthenia gravis,

Hipomagnesemia, hipokalcemia berat dan penggunaan obat pelumpuh otot secara bersamaan. Untuk menghindari efek samping ini selain mengidentifikasi faktor faktor risiko dan cara penggunaan Aminoglikosid harus diperhatikan yaitu bila akan diberikan secara multidosis maka pemberian bolus diberikan dalam waktu 30 menit, sedangkan pemberian EIAD (dosis besar) melalui infusio n pump selama satu jam. Beberapa penelitian menganjurkan untuk menghindari efek samping terutama nefrotoksik, sebaiknya pemberian Aminoglikosid hindari pemberian pada periode malam hari hingga menjelang pagi, karena pada periode ini secara fisiologis terjadi penurunan filtrasi glomerulus (Pangalila, 2012).

#### B. Golongan Kotrimoksazol

Kombinasi Trimetoprim dan Sulfonamid dikenal dengan nama kotrimoksazol. Kombinasi kedua obat ini menghambat reaksi enzimatik obligat pada dua tahap yang berurutan pada mikroba,

sehingga kombinasi kedua obat memberikan efek sinergis (Setiabudy, 2012).

#### 1) Farmakokinetik

##### a) Absorpsi

Kotrimoksazol tersedia dalam bentuk peroral (tablet, suspensi), intravena dan infus intravena. Absorpsi Sulfonamid terjadi melalui saluran cerna dengan mudah dan cepat. Kira-kira 70-100% dosis oral Sulfonamid diabsorpsi melalui saluran cerna dan dapat ditemukan dalam urin 30 menit setelah pemberian. Absorpsi melalui tempat-tempat lain seperti vagina, saluran nafas, kulit yang terluka pada umumnya kurang baik tetapi cukup menyebabkan reaksi toksik atau hipersensitivitas.

##### b) Distribusi

Trimetoprim bersifat lipofilik sehingga memiliki volume distribusi yang lebih besar daripada Sulfonamid. Rasio kadar Sulfonamid dan Trimetoprim dalam darah yang dibutuhkan yaitu sekitar 20:1. Pemberian Sulfonamid 800 mg Trimetoprim 160 mg akan memberikan rasio tersebut 20:1. Trimetoprim cepat didistribusi ke dalam jaringan. Volume distribusi Trimetoprim hampir 9 kali lebih besar daripada Sulfonamid. Resorpsi kotrimoksazol baik dan cepat, mampu mencapai puncaknya dalam darah setelah 4 jam. Obat juga masuk ke cairan serebrospinal, semua jaringan dan saliva dengan mudah dan lancar. Masing – masing komponen juga ditemukan dengan kadar tinggi di empedu. Kira-kira 65% Sulfonamid dan 45% Trimetoprim terikat pada protein plasma (Setiabudy 2012).

##### c) Metabolisme

Sulfonamid mengalami asetilasi dan oksidasi di hepar. Hasil oksidasi inilah yang menyebabkan reaksi toksik sistemik berupa lesi pada kulit dan hipersensitivitas. Hasil asetilasi menyebabkan hilangnya aktivitas obat.

anti mikroba Sefalosporin ialah menghambat sintesis dinding sel mikroba. Yang dihambat ialah reaksi transpeptidase tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel. Sefalosporin aktif terhadap mikroba Gram-positif maupun Gram-negatif, tetapi spektrum anti-mikroba masing-masing derivat bervariasi.

a) Sefalosporin Generasi Pertama (SG I)

In vitro, Sefalosporin generasi pertama memperlihatkan spectrum antimikroba yang terutama aktif terhadap mikroba Gram-positif. Keunggulannya dari Penisilin ialah aktivitasnya terhadap bakteri penghasil Penisilinase. *Staphylococcus aureus* dan streptococcus termasuk *S. viridans* dan *S. pneumoniae*. Bakteri Gram-positif yang juga sensitif ialah *S. anaerob*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes* dan *Corynebacterium diphtheriae* (Setiabudy, 2012).

b) Sefalosporin Generasi Kedua (SG II)

Golongan ini kurang aktif terhadap bakteri Gram-positif dibandingkan dengan generasi pertama, tetapi lebih aktif terhadap mikroba Gram-negatif; misalnya *H. influenzae*, *P. mirabilis*, *Escherichia coli* dan *Klebsiella*. Terhadap *P. aeruginosa* dan *Enterokokus* golongan ini tidak aktif. Untuk infeksi saluran empedu golongan ini tidak dianjurkan karena dikhawatirkan *Enterokokus* termasuk salah satu penyebab infeksi. Sefoksitin aktif terhadap mikroba anaerob.

c) Sefalosporin Generasi Ketiga (SG III)

Golongan ini umumnya kurang aktif dibandingkan dengan generasi pertama terhadap kokus Gram-positif, tetapi jauh lebih aktif terhadap *Enterobacteriaceae*, termasuk strain penghasil penisilinase. Sefotazidim dan Sefoperazon aktif terhadap *P. aeruginosa*.

d) Sefalosporin Generasi Keempat (SG IV)

Antibiotika golongan ini (misalnya Sefepim, Sefpirom)

mempunyai spectrum aktivitas lebih luas dari generasi ketiga dan lebih stabil terhadap hidrolisis oleh betalaktamase. Antibiotika tersebut dapat berguna untuk mengatasi infeksi mikroba yang resisten terhadap generasi ketiga (Setiabudy, 2012).

### 3). Farmakokinetik

Dari sifat farmakokinetiknya Sefalosporin dibedakan dalam 2 golongan. Sefaleksil, Sefradin, Sefaklor, Sefadroksil, Lorakarbef, Sefprozil, Sefiksim, Sefpodoksim proksetil, Seftibuten dan Sefuroksim aksetil yang dapat diberikan per oral karena diabsorpsi melalui saluran cerna. Sefalotin dan Sefapirin umumnya diberikan secara IV karena menyebabkan iritasi local dan nyeri pada pemberian IM. Sefalosporin lain yang diberikan secara suntikan IM atau IV. Beberapa Sefalosporin generasi ketiga misalnya Sefuroksim, Seftriakson, Sefepim, Sefotaksim dan Seftizoksim mencapai kadar yang tinggi di cairan serebrospinal (CSS), sehingga dapat bermanfaat untuk pengobatan meningitis purulenta. Selain itu Sefalosporin juga melewati sawar darah uri, mencapai kadar tinggi di cairan sinovial dan cairan perikardium. Pada pemberian sistemik, kadar Sefalosporin generasi ketiga di cairan mata relative tinggi, tetapi tidak mencapai vitreus. Kadar Sefalosporin dalam empedu umumnya tinggi, terutama sefoperazon. Kebanyakan Sefalosporin diekskresi dalam bentuk utuh melalui ginjal, dengan proses sekresi tubuli, kecuali sefoperazon yang sebagian besar diekskresi melalui empedu. Karena itu dosis Sefalosporin umumnya harus dikurangi pada pasien insufisiensi ginjal. Probenesid mengurangi ekskresi Sefalosporin, kecuali moksalaktam dan beberapa lainnya. Sefalotin, Sefapirin dan Sefotaksim mengalami deasetilasi; metabolit yang aktivitas antimikrobanya lebih rendah juga diekskresi melalui ginjal (setiabudy, 2012).

#### 4). Efek Samping

Reaksi alergi merupakan efek samping yang paling sering terjadi, gejalanya mirip dengan reaksi alergi yang ditimbulkan oleh penisilin. Reaksi mendadak yaitu anafilaksis dengan spasme bronkus dan urtikaria dapat terjadi. Reaksi silang umumnya terjadi pada pasien dengan alergi penisilin berat, sedangkan pada alergi Penisilin ringan atau sedang kemungkinannya kecil. Dengan demikian pada pasien dengan pasien alergi Penisilin berat, tidak dianjurkan penggunaan Sefalosporin atau apabila sangat diperlukan harus diawasi dengan ketat (Setiabudy, 2012).

#### D. Golongan Kuinolon

Antibiotika golongan kuinolon, bekerja dengan menghambat satu atau lebih enzim topoisomerase yang bersifat esensial untuk replikasi dan transkripsi DNA bakteri. Asam Nalidiksat adalah prototip antibiotika golongan Kuinolon lama yang dipasarkan sekitar tahun 1960. Walaupun obat ini mempunyai daya antibakteri yang baik terhadap mikroba gram negatif, tetapi eliminasinya melalui urin berlangsung terlalu cepat sehingga sulit dicapai kadar pengobatan dalam darah. Karena itu penggunaan obat Kuinolon lama ini terbatas sebagai antiseptik saluran kemih saja.

##### 1). Mekanisme Kerja Kuinolon

Pada saat perkembang biakkan mikroba ada yang namanya replikasi dan transkripsi dimana terjadi pemisahan double helix dari DNA mikroba menjadi 2 utas DNA. Pemisahan ini akan selalu menyebabkan puntiran berlebihan pada double helix DNA sebelum titik pisah. Hambatan mekanik ini dapat diatasi mikroba dengan bantuan enzim DNA girase. Peranan antibiotika golongan Kuinolon menghambat kerja enzim DNA girase pada mikroba dan bersifat bakterisidal, sehingga mikroba mati (Setiabudy, 2012)..

##### 2). Kontraindikasi



Riwayat gangguan tendon berhubungan dengan penggunaan kuinolon. Riwayat epilepsy atau kondisi yang memicu kejang, defisiensi G6PD, miastenia gravis (risiko eksaserbasi), kehamilan, menyusui, anak atau dewasa; hindari paparan sinar matahari yang berlebihan (hentikan jika muncul fotosensitif) jarang kerusakan tendon gangguan ginjal hindari alkalinisasi urin yang berlebih dan pastikan asupan cairan yang adekuat untuk mencegah kristaluria.

### 3). Efek Samping dan Interaksi Obat

Golongan antibiotika Kuinolon umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Efek sampingnya yang terpenting ialah pada saluran cerna dan susunan saraf pusat. Manifestasi pada saluran cerna, terutama berupa mual dan hilang nafsu makan, merupakan efek samping yang paling sering dijumpai. Efek samping pada susunan syaraf pusat umumnya bersifat ringan berupa sakit kepala, vertigo, dan insomnia. Efek samping yang lebih berat dari Kuinolon seperti psikotik, halusinasi, depresi dan kejang jarang terjadi. Penderita berusia lanjut, khususnya dengan arteriosklerosis atau epilepsi, lebih cenderung mengalami efek samping ini (Setiabudy, 2012).

### 4). Farmakokinetik

#### a). Absorpsi

Pada pemberian dosis tunggal per oral pada sukarelawan sehat, kadar serum Ofloxacin meningkat sesuai dengan peningkatan dosis. Pada pemberian dosis 100 mg, kadar serum puncak rata-rata adalah 1.0 *mcg/ml* setelah 2 jam. Sedang pada dosis 200 mg dan 300 mg, kadar puncak rata-rata berturut-turut adalah 1.65 *mcg/ml* dan 2.8 *mcg/ml*.

#### b). Distribusi

Pada pemberian per oral, Ofloxacin didistribusi dengan baik kedalam berbagai jaringan termasuk kulit, saliva, tonsila palatina, sputum, prostat, cairan prostat, kandung empedu,

empedu, air mata, uterus, ovarium, dan duktus ovarii. Ofloxacin juga didistribusikan ke dalam ASI.

c). Metabolisme

Pada pemberian per oral ofloxacin hanya sebagian kecil yang dimetabolisme menjadi metabolit *N-demethylated Ofloxacin* dan *Ofloxacin N-oxide*.

e). Ekskresi

Pada pemberian per oral Ofloxacin terutama diekskresikan melalui urin dalam bentuk tidak berubah. Kadar Ofloxacin dalam urin meningkat sesuai dengan peningkatan dosis. Pada pemberian oral 100 mg kadar puncak urin 115 mcg/ml pada 24 jam dan menurun menjadi 36 mcg/ml setelah 12-24 jam. Sebagian besar ofloxacin tidak dimetabolisme dalam tubuh, > 90% dosis per oral diekskresikan dalam urin dalam (Setiabudy, 2012).

## E. Golongan Kloramfenikol

### 1. Asal dan Kimia

Kloramfenikol merupakan Kristal putih yang sukar larut dalam air (1:400) dan rasanya sangat pahit. Semula diperoleh dari sejenis *Streptomyces* (1947), tetapi kemudian dibuat secara sintesis. Antibiotikum broadspectrum ini berkhasiat terhadap hamper semua mikroba Gram-Positif dan sejumlah mikroba Gram-negatif, juga terhadap *spirokhaeta*, *Chlamydia trachomatis* dan *Mycoplasma*. Tidak aktif terhadap kebanyakan suku *Pseudomonas*, *Proteus*, dan *Enterobacter*. Khasiatnya bersifat bakteriostatik terhadap *Enterobacter* dan *S. aureus* berdasarkan perintangannya sintesa polipeptida mikroba. Kloramfenikol bekerja bakterisid terhadap *Str. Pneumonia*, *Neiss. Meningitides*, dan *H. Influenzae* (Setiabudy, 2012).

### 2. Farmakodinamik

Kloramfenikol bekerja dengan menghambat sintesis protein mikroba. Obat ini terikat pada ribosom subunit 50s dan menghambat enzim peptidil transferase sehingga ikatan peptide tidak terbentuk pada proses sintesis protein mikroba. Efek toksis Kloramfenikol pada sel mamalia terutama terlihat pada sistem hemopoetik/darah dan diduga berhubungan dengan mekanisme kerja Kloramfenikol. Kloramfenikol umumnya bersifat bakteriostatik. Pada konsentrasi tinggi Kloramfenikol kadang-kadang bersifat bakterisid terhadap mikroba-mikroba tertentu. Spektrum antibakteri Kloramfenikol meliputi *D. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridians*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Bacillus spp*, *Listeria*, *Bartonella*, *Brucella*, *P. multocida*, *C. diphtheria*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Treponema*, dan kebanyakan mikroba anaerob (Setiabudy, 2012).

### 3. Farmakokinetik

Setelah pemberian oral, Kloramfenikol diserap dengan cepat. Kadar puncak dalam darah tercapai dalam 2 jam. Untuk anak biasanya diberikan bentuk ester Kloramfenikol palmitat atau stearat yang rasanya tidak pahit. Bentuk ester ini akan mengalami hidrolisis dalam usus dan membebaskan Kloramfenikol. Untuk pemberian secara parenteral digunakan Kloramfenikol suksinat yang akan dihidrolisis dalam jaringan dan membebaskan Kloramfenikol. Masa paruh eliminasinya pada orang dewasa kurang lebih 3 jam, pada bayi berumur kurang dari 2 minggu sekitar 24 jam, kira-kira 50% Kloramfenikol dalam darah terikat dengan albumin. Obat ini didistribusikan secara baik ke berbagai jaringan tubuh, termasuk jaringan otak, cairan serebrospinal dan mata.

Di dalam hati Kloramfenikol mengalami konjugasi dengan asam glukuronat oleh enzim glukuronil transferase. Oleh karena itu waktu paruh Kloramfenikol memanjang pada pasien gangguan faal

hati. Dalam waktu 24 jam , 80-90% Kloramfenikol yang diberikan oral telah diekskresi melalui ginjal. Dari seluruh Kloramfenikol yang diekskresi melalui urin, hanya 5-10% dalam bentuk aktif. Sisanya terdapat dalam bentuk glukuronat atau hidrosilat lain yang tidak aktif. Bentuk aktif Kloramfenikol diekskresi terutama melalui filtrate glomerulus sedangkan metabolitnya dengan sekresi tubulus. Pada gagal ginjal, masa paruh Kloramfenikol bentuk aktif tidak banyak berubah sehingga tidak diperlukan pengurangan dosis. Dosis perlu dikurangi bila terdapat gangguan fungsi hepar (Setiabudy, 2012).

#### 4. Penggunaannya

Berhubung risiko anemia aplastis fatal, Kloramfenikol di Negara barat sejak tahun 1970-an jarang digunakan lagi per oral untuk terapi manusia. Dewasa ini hanya dianjurkan pada beberapa infeksi bila tidak ada kemungkinan lain, yaitu pada infeksi tifus (*Salmonella typhi*) dan meningitis (khusus akibat *H. influenzae*), juga pada infeksi anerob yang sukar dicapai obat, khususnya abses otak oleh *B. fragilis*. Untuk infeksi tersebut juga tersedia antibiotika lain yang lebih aman dengan efektifitas sama.

#### 5. Efek Samping

Efek samping umum berupa antara lain gangguan lambung-usus, neuropati optis dan perifer, radang lidah dan mukosa mulut. Tetapi, yang sangat berbahaya adalah depresi sumsum tulang (*myelodepresi*) yang dapat tampak dalam dua bentuk anemia, yaitu sebagai :

- a. Penghambatan pembentukan sel-sel darah (eritrosit, trombosit, dan granulosit) yang timbul dalam waktu 5 hari sesudah dimulainya terapi. Gangguan ini tergantung dari dosis serta lamanya terapi dan bersifat reversible.
- b. Anemia aplastis, yang dapat timbul sesudah beberapa minggu sampai beberapa bulan pada penggunaan oral, parenteral, dan

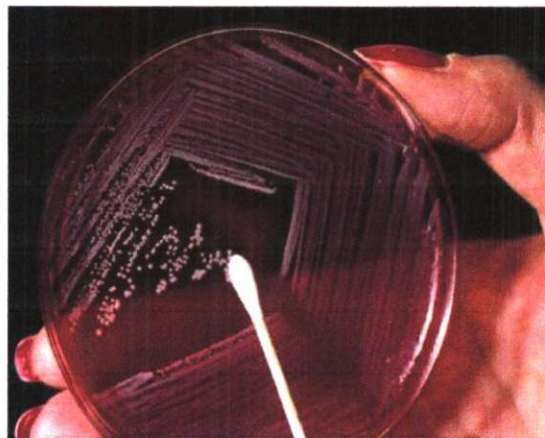
difusi-agar cakram kertas merupakan teknik yang paling sering digunakan untuk menentukan kepekaan bahan antimikroba sampai senyawa kemoterapi. Dalam metode ini, ada beberapa cara yaitu cara Kirby Bauer, cara sumuran dan cara pour plate (Pratiwi, 2008).

### 1) Metode Kirby-Bauer

Untuk menentukan aktivitas agen antimikroba. Piringan yang berisi agen antimikroba diletakkan pada media agar yang telah ditanami mikroorganisme yang akan berdifusi pada media agar tersebut. Area jernih mengindikasikan adanya hambatan pertumbuhan mikroorganisme oleh agen antimikroba pada permukaan media agar.

Cara kerja pengujian antimikroba dengan metode Kirby-Bauer:

1. Tanam mikroba dalam media agar padat yang sesuai. Celupkan cotton bud (cotton swab) dalam biakan bakteri kemudian tekan kapas ke sisi tabung agar air tiris. Bakteri ditumbuhkan pada media agar miring dan diinkubasi pada suhu 37<sup>0</sup> C. Kemudian pembuatan suspensi bakteri dengan menumbuhkan bakteri pada media cair Natrium Klorida fisiologis dan diinkubasi pada suhu 37<sup>0</sup>C



Gambar 2.1. penumbuhan bakteri  
Sumber: Pratiwi (2008)

2. Ulaskan pada seluruh permukaan cawan Mueller-Hinton Agar secara merata Biarkan cawan selama 5 menit.



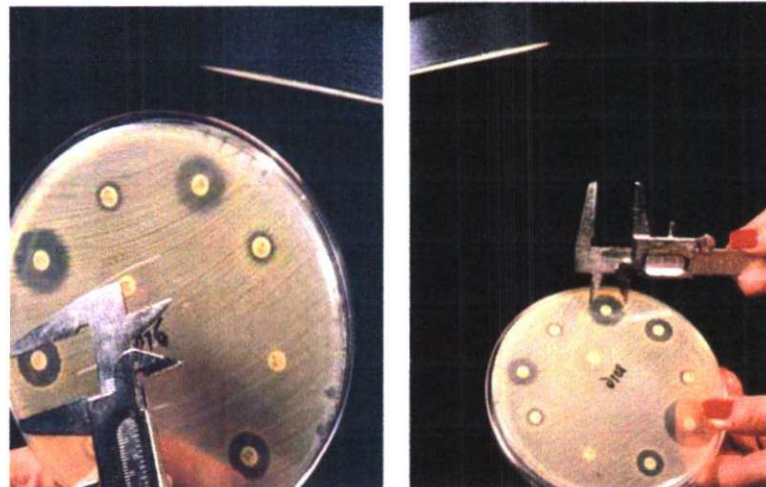
Gambar 2.2. pengulasan media MHA petri  
Sumber: Pratiwi (2008)

3. Kertas cakram dicelupkan dalam larutan antibiotik dengan konsentrasi tertentu. Angkat, biarkan sejenak agar tiris, selanjutnya letakkan kertas cakram pada permukaan agar. Kertas cakram ditekan menggunakan pinset supaya menempel sempurna di permukaan agar.



Gambar 2.3. meletakkan disc antibiotik pada petri  
Sumber: Pratiwi (2008)

4. Inkubasi pada suhu 36- 37 °C selama 24-48 jam.
5. Aktivitas antimikroba dilihat dengan mengukur daerah di sekitar cakram, lubang, atau cangkir agar yang tidak ditumbuhi mikroba.



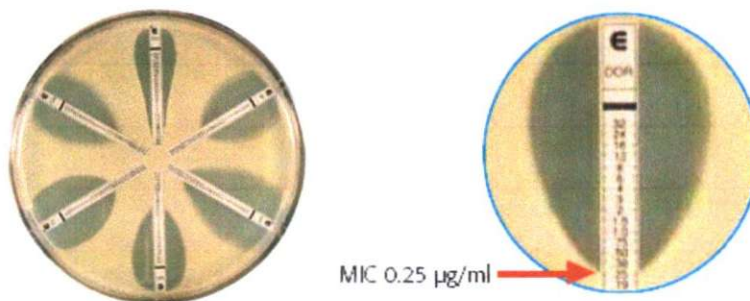
Gambar 2.4. pengukuran zona bening  
Sumber: Pratiwi (2008)

6. Ukur diameter zona hambat (mm) dengan jangka sorong, kemudian bandingkan dengan tabel sensitivitas antibiotik. Makin besar diameter hambatan pertumbuhan tersebut berarti aktivitas bahan yang diuji terhadap mikroba makin baik. Metode Kirby-Bauer tidak bisa digunakan untuk mengukur derajat antimikroba suatu zat sehingga metode ini tidak menjamin diidentifikasinya bahan pembunuh antimikroba yang efektif untuk terapi (bakterisida atau fungisida). Hal ini disebabkan adanya perbedaan kecepatan difusi dari senyawa antimikroba yang dipengaruhi berat molekulnya. Ukuran zona untuk suatu zat dapat dibandingkan dengan standar, asalkan perbenihan, ukuran inokulum, dan keadaan lain diatur secara seksama. Hal ini memungkinkan ditetapkan suatu diameter zona penghambat minimum yang menunjukkan kepekaan dari suatu zat antimikroba. Pada pengukuran standar seperti

konsentrasi antimikroba berkorelasi dengan diameter zona hambat sehingga bisa digunakan untuk menentukan tingkat kepekaan, yaitu peka (*sensitive, susceptible*), cukup peka (*moderately sensitive, intermediate*), dan resisten (*resistant.*) Nilai kadar hambat minimum (KHM) berbanding terbalik secara proporsional (linear) dengan diameter zona hambat (Pratiwi, 2008).

## 2) Metode E- Test

Pada E-test digunakan strip plastik yang mengandung gradien konsentrasi antibiotik. Pada strip tercetak nilai konsentrasi yang memungkinkan secara langsung membaca konsentrasi minimum yang dibutuhkan untuk menghambat pertumbuhan. Titik dimana mulai terjadi hambatan pertumbuhan menunjukkan KHM untuk obat herbal yang memiliki potensi antibiotik yang diujikan.



Gambar 2.5. Cawan Petri dan kertas reagen metode E-Test  
Sumber: Pratiwi (2008)

Jamur yang bertipe koloni ragi atau tidak berfilamen (*yeast-like growth, non-mycelial growth*) biasanya ditanam secara usapan atau gores-coret (*agar surface streak*) Penanaman jamur berfilamen yang tumbuh tidak merata pada media menggunakan teknik gores silang (Pratiwi, 2008).

## 3) Metode Ditch – Plate Technique

Pada metode ini sampel uji berupa agen antimikroba diletakkan pada parit yang dibuat dengan cara memotong pada



media agar dalam cawan petri pada bagian tengah secara membujur dan mikroba uji (maksimum 6 macam) digoreskan ke arah parit yang berisi agen antimikroba.

#### **4). Metode Cup – Plate Technique (Metode Sumuran)**

Metode ini serupa dengan metode disc diffusion, di mana dibuat sumur pada media agar yang telah ditanami dengan mikroorganisme dan pada sumur tersebut diberi agen antimikroba yang akan diuji.

#### **5). Metode Gradient – Plate Technique**

Pada metode ini konsentrasi agen antimikroba pada media agar secara teoritis bervariasi dari 0 hingga maksimal. Media agar dicairkan dan larutan uji ditambahkan. Campuran kemudian dituang ke dalam cawan petri dan di letakkan dalam posisi miring. Nutrisi kedua selanjutnya ditung di atasnya.

Plate diinkubasi selama 24 jam untuk memungkinkan agen antimikroba berdifusi dan permukaan media mengering. Mikroba uji (maksimal 6 macam) digoreskan pada arah mulai dari konsentrasi tinggi ke rendah. Hasil diperhitungkan sebagai panjang total pertumbuhan mikroorganisme maksimum yang mungkin di bandingkan dengan panjang pertumbuhan hasil goresan (Pratiwi, 2008).

### **B. Metode Pengenceran/Dilusi (Dilution Methods)**

Metode pengenceran/dilusi dapat digunakan untuk menguji beberapa zat antimikroba secara simultan, tetapi memakan waktu dan mahal. Metode ini memungkinkan dilakukannya uji kedua untuk menilai daya antimikroba suatu zat. Kegunaan dari metode dilusi ini adalah untuk mencari KHM (Kadar Hambat Minimum) yaitu kadar obat terendah yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Kadar terkecil yang menunjukkan hambatan terhadap pertumbuhan bakteri ditandai oleh kejernihan media merupakan KHM. Data sifat kimia fisika dan data aktivitas antibakteri

(KHM) dianalisis secara statistik dengan uji regresi linier dan non linier. Uji ini mampu dengan tepat mengukur konsentrasi antimikroba yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan suatu inokulum terstandarisasi di bawah kondisi yang ditentukan. Metode dilusi dibedakan menjadi dua yaitu dilusi cair (broth dilution) dan dilusi padat (solid dilution).

### **1). Metode Dilusi Cair (Broth Dilution) Test (Serial Dilution)**

Metode ini mengukur MIC (minimum inhibitory concentration atau kadar hambat minimum, KHM) dan MBC (minimum bactericidal concentration atau kadar bunuh minimum, KBM).

Cara kerja metode dilusi cair:

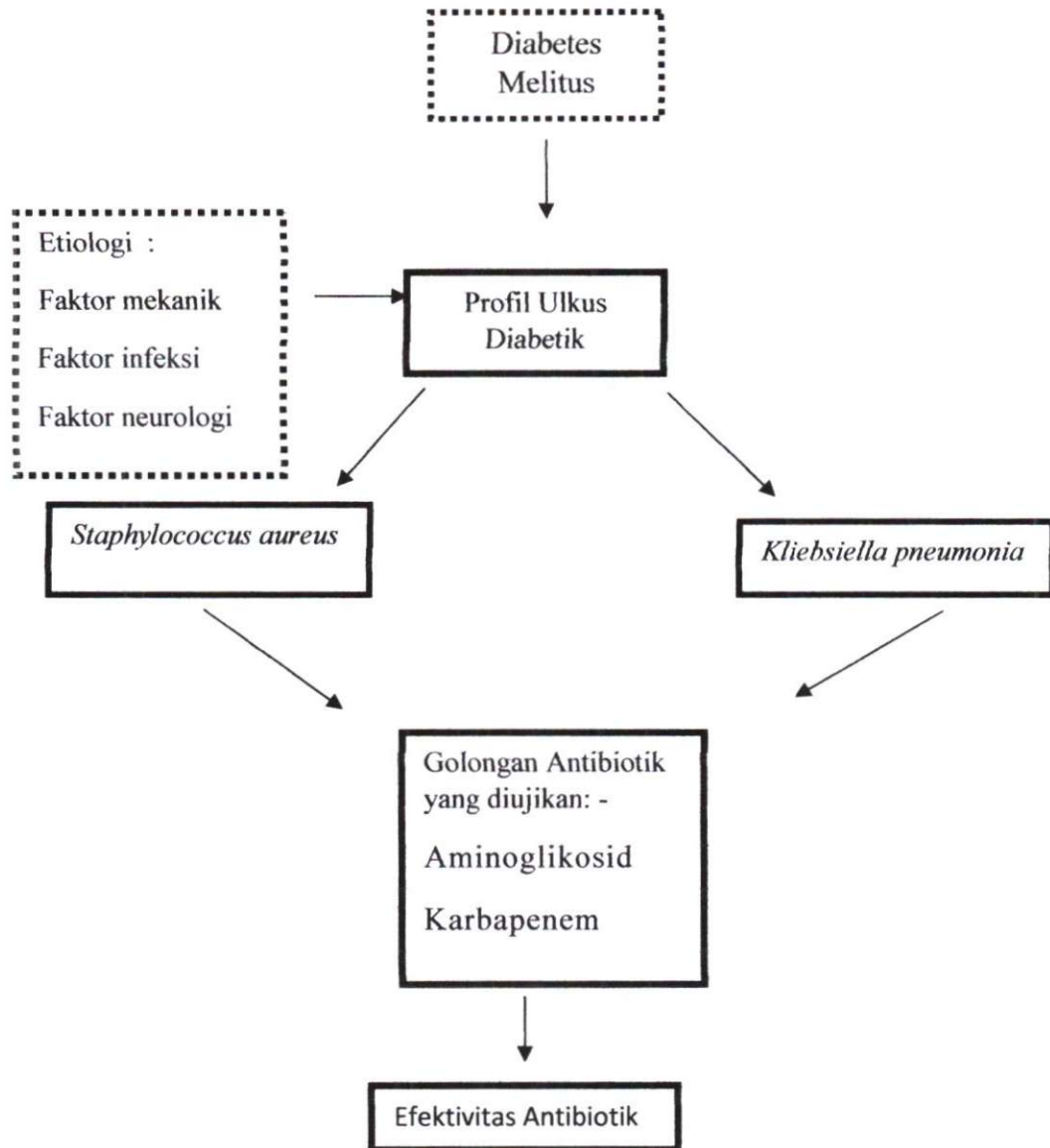
1. Buat seri pengenceran agen antimikroba pada medium cair yang di tambahkan dengan mikroba uji. Cara pengenceran dilakukan dalam tabung dengan mengencerkan bahan uji dengan media cair menjadi kelipatan dua secara bertahap sehingga didapatkan konsentrasi dengan kelipatan setengahnya
2. Inokulasi dengan suspensi bakteri dan diinkubasi selama 24 jam pada temperatur 36-37°C dan kemudian diamati hambatan pertumbuhan mikroba dengan membandingkan kekeruhan atau pertumbuhannya dengan kontrol yang mengandung media.
3. Larutan uji agen antimikroba pada kadar terkecil yang terlihat jernih tanpa adanya pertumbuhan mikroba uji ditetapkan sebagai KHM.
4. Larutan yang ditetapkan sebagai KHM tersebut selanjutnya dikultur ulang pada media cair tanpa penambahan pada mikroba uji ataupun agen antimikroba, dan diinkubasi selama 18–24 jam.

5. Media cair yang tetap terlihat jernih setelah inkubasi ditetapkan sebagai KBM (Pratiwi, 2008).

## **2). Metode Dilusi Padat (Solid Dilution Tes )**

Metode ini serupa dengan metode dilusi cair namun menggunakan media padat (solid). Keuntungan metode ini adalah satu konsentrasi agen antimikroba yang diuji dapat digunakan untuk menguji beberapa mikroba uji. Pengujian terhadap jamur menggunakan media cair kurang bagus karena sebagian besar jamur tidak tumbuh dan terdispersi dengan baik kecuali beberapa jamur dengan pertumbuhan seperti ragi (yeast-like growth). Jamur yang tumbuh seperti ragi antara lain *Candida* spp (Pratiwi, 2008).

## 2.2. Kerangka Teori



Variabel yang diteliti



Variabel yang tidak diteliti

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis Penelitian**

Penelitian ini dilakukan dengan metode eksperimental murni (*true eksperimental*), dengan desain penelitian laboratorim. Data penelitian diambil dari pasien ulkus diabetik dari Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang yang masuk dalam kriteria inklusi.

#### **3.2. Waktu dan Tempat Penelitian**

##### **3.2.1. Waktu Penelitian**

Penelitian dilaksanakan pada bulan Oktober – Desember 2015

##### **3.2.2. Tempat**

Penelitian dilaksanakan di bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang dan laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang.

#### **3.3. Sampel Penelitian**

##### **3.3.1. Sampel**

Seluruh pasien ulkus diabetik di bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.

##### **3.3.2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

###### **A. Kriteria Inklusi**

- a. Pasien bersedia untuk ikut dalam penelitian.
- b. Pasien diabetes dengan ulkus/ gangren.
- c. Pasien ulkus yang sudah diberikan terapi
- d. Pasien ulkus yang belum mendapatkan terapi

###### **B. Kriteria Eksklusi**

- a. Pasien diabetes dengan ulkus/gangren yang tidak bersedia untuk ikut dalam penelitian.
- b. Pasien ulkus yang sudah sembuh

### 3.3.3. Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel dari penelitian ini adalah dengan teknik *total sampling* yaitu pengambilan sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi.

### 3.4. Variabel Penelitian

#### 3.4.1. Variabel Dependent

- a. Zona bening setelah pemberian lempeng antibiotik dengan waktu pengamatan 24 jam.
- b. Resistensi koloni bakteri setelah pemberian lempeng antibiotik dengan waktu pengamatan 24 jam.

#### 3.4.2. Variabel Independent

- a. Perlakuan dengan pemberian antibiotik golongan Aminoglikosida (Amikacin 30 µg).
- b. Perlakuan dengan pemberian antibiotik golongan Karbapenem (Meropenem 10 µg ).

### 3.5. Definisi Operasional

Tabel 3.1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara ukur	Hasil	Skala
1. Zona bening lebar	Jumlah bakteri yang mati disekitar lempeng antibiotik setelah perlakuan	Penggaris ukur	Observasi		Nominal
2. Resistensi koloni bakteri	Bakteri yang tetap tumbuh di sekitar lempeng antibiotik setelah perlakuan	Penggaris ukur	Observasi		Nominal
3. Profil pasien ulkus diabetik	Informasi lengkap tentang pasien ulkus diabetik	Wawancara	Observasi		Nominal
4. Derajat luka ulkus	Tingkat luka pada pasien ulkus diabetik	Klasifikasi luka Meggit-wagner	Observasi		Nominal

### **3.6. Cara Pengumpulan data**

#### **3.6.1. Alat dan Bahan**

##### **A. Alat dan Bahan**

###### **1. Alat**

- a. Pinset
- b. *Incubator*
- c. Lampu spiritus
- d. Jarum Ose
- e. Kertas label
- f. Lidi kapas
- g. Objek glass

###### **2. Bahan**

*Cultur Swab*

###### **3. Media**

- a. *BBLTM Culture Swab*
- b. *Salt Agar Manitol*
- c. *Mueller Hinton*
- d. *MacConcey*

##### **B. Pengambilan Sampel dari Pasien Ulkus Diabetik**

1. Orang yang hendak diambil sampel dilakukan *inform consent* terlebih dahulu.
2. Pengambilan dilakukan dengan menggunakan tangan kanan.
3. Bersihkan luka dengan kain kasa yang telah dibasahi dengan NaCl 0.9%, dlakukan tiga kali tunggu sampai mengering
4. Buka kultur swab dari pembukanya kemudian usapkan bagian kapasnya pada ulkus tanpa menyentuh bagian tepi luka.
5. Dimasukkan lidi kapas ke dalam media BBLTM sampai tertanam kedalam media.
6. Dipotong lidi kapas sehingga botol bisa ditutup dengan rapat.
7. Diberi label kemudian di bawa ke laboratorium.

8. Setelah itu sampel yang telah diberi label di lakukan inokulasi bakteri

### **C. Enrichment bakteri**

1. Siapkan tabung reaksi yang berisi BHI sebagai enrichment sederhana dan biakan kuman
2. Sebelumnya pada mulut tabung reaksi di pijarkan sebentar di nyala api .
3. Sterilkan ose dengan api bunsen
4. Ose yang telah disterilkan ditusukkan pada tabung reaksi biakan yang berisi kuman
5. Selanjutnya dimasukkan kedalam tabung reaksi medium cair (BHI)
6. Selanjutnya di inkubasi selama 6-8 jam pada suhu 37<sup>0</sup>C

### **D. Persiapan pembuatan media selektif**

1. *Salt Agar manitol* dan *MacConcey*
2. Timbang bahan untuk membuat media selektif salt agar manitol
3. Masukkan dalam beaker gelas 50 ml dan larutkan dengan aquades dan masukkan dalam erlenmeyer.
4. Homogenkan dengan cara di panaskan di dalam pemanas selama 15 menit , kemudian mulut erlenmeyer di sumbat menggunakan kapas , yang dilapisi kertas, kemudian sumbatan tersebut di tutup kembali dengan menggunakan kertas, lalu diikat
5. Sterilkan media tersebut di dalam autoclave pada suhu 121 derajat celsius selama 15 menit
6. Dinginkan dengan tuangkan ke dalam petri disc dan simpan dalam lemari es

### **E. Penanaman pada media agar**

1. Disiapkan media *Salt Agar Manitol* dan *MacConcey*. Diberi label sesuai dengan sampel yang akan ditanam.



2. Sampel (lidi kapas) pada media BBLTM diambil dengan menggunakan pinset secara aseptis dengan memutarnya dan dioleskan pada media *Salt Agar Manitol* dan *MacConcey*
3. Diambil ose, dipanaskan sampai membara kemudian didinginkan dengan cara menempelkan pada media, setelah itu dibuat goresan pada masing-masing media.
4. Semua media yang telah digores diinkubasi pada inkubator pada suhu 35<sup>0</sup>C-37<sup>0</sup>C selama 18 – 24 jam.

#### **F. Uji efektifitas antibiotik pada media Mueller Hinton**

1. Ambil tiga sampai lima koloni kuman yang tumbuh pada media biakan dengan ose dan masukkan kedalam cairan NaCl 0,9 % ( $\pm$  5 ml) bandingkan suspensi kuman dengan standart kekeruhan Mc Farlan 0,5
2. Suspensi kuman 1cc disebarakan secara merata pada permukaan media agar Mueller Hinton
3. Letakkan disk antibiotik yang akan di uji pada agar Mueller Hinton dan sedikit ditekan dengan pinset agar melekat dengan sempurna
4. Petri disk dimasukkan dan diletakkan secara terbalik ke dalam inkubator 37<sup>0</sup> C selama 24 jam
5. Keesokan harinya dibaca zona hambatan pertumbuhan bakteri berdasarkan kriteria CLSI untuk menentukan apakah sensitifitas, intermediet, atau resisten.

#### **3.6.2. Data Primer**

Data primer penelitian ini diperoleh melalui pengambilan pus, cairan atau debridemen dari pasien ulkus diabetikum di bagian penyakit dalam Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.

### **3.7. Cara Pengolahan Data**

#### **3.7.1. Pengolahan Data**

Menurut Notoadmodjo (2010), cara pengolahan data yaitu :

#### A. *Editing*

Secara umum, *editing* merupakan pengecekan dan perbaikan data. Pada tahap ini, data yang telah dikumpulkan diperiksa kembali apakah sudah lengkap dan tidak ada kekeliruan.

#### B. *Coding*

Setelah semua data diedit, selanjutnya dilakukan pengkodean atau "*coding*", yakni mengubah data yang berbentuk kalimat menjadi data angka atau bilangan tertentu oleh peneliti secara manual sehingga memudahkan dalam melakukan analisis data.

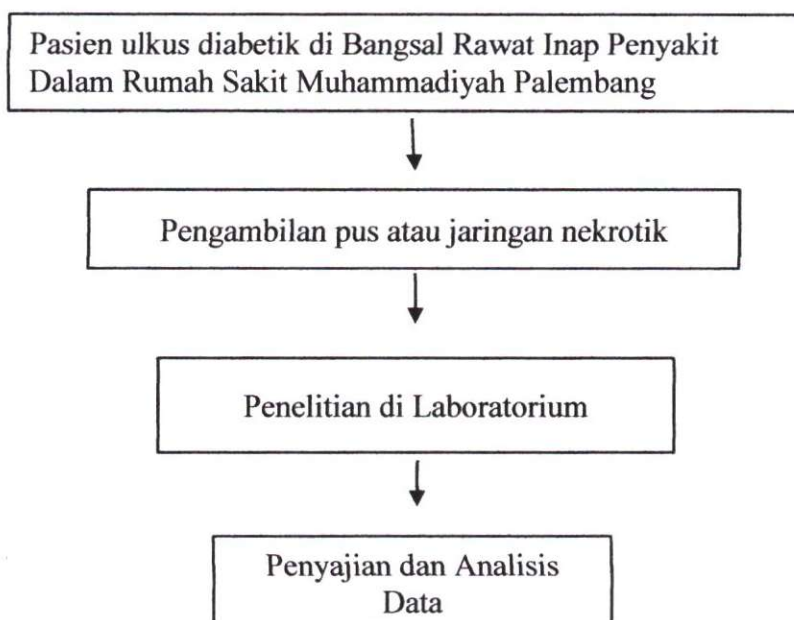
#### C. Memasukkan Data (*Data Entry*) atau *Processing*

Data dari masing-masing responden dimasukkan ke dalam kolom-kolom atau kotak-kotak lembar kode sesuai dengan variabel penelitian.

#### D. Tabulasi

Apabila semua data dari setiap sumber telah selesai diisi, dilakukan pembuatan tabel-tabel data, sesuai dengan tujuan penelitian atau yang diinginkan oleh peneliti.

### 3.8. Alur Penelitian



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil

Pada penelitian yang dilakukan dari 10 September sampai 31 Desember 2015 didapatkan total 10 sampel pasien dengan ulkus diabetik di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang. Lima pasien masuk kriteria eksklusi, 5 lainnya masuk kriteria inklusi. Sebelum dilakukan pengambilan spesimen pada pasien tersebut, terlebih dahulu dilakukan wawancara mengenai profil pasien dan dilakukan *inform consent*. Profil pasien yang menjadi sampel disajikan dalam bentuk tabel berikut:

Tabel 4.1. Profil pasien Ulkus diabetik

Variabel	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Umur		
12-21	0	0%
22-59	4	80%
60-65	1	20%
>65	0	0%
Jenis kelamin		
Laki-laki	0	0%
Perempuan	5	100%
Lama DM		
<5 tahun	4	80%
>5 tahun	1	20%
Derajat luka Ulkus (Meggitt-Wagner)		
Derajat 0	0	0%
Derajat 1	1	20%
Derajat 2	1	20%
Derajat 3	1	20%
Derajat 4	2	40%
Derajat 5	0	0%

Dari tabel 4.1 diatas terlihat 5 pasien yang mengalami ulkus diabetik, didapatkan kelompok umur terbanyak adalah berusia 22-59 tahun sebanyak 4 pasien (80%). Pada penelitian ini seluruh sampel adalah perempuan. Lama DM bervariasi dari 2 tahun sampai 6 tahun. Klasifikasi luka ulkus berdasarkan kriteria

Wagner-Meggitt luka paling berat yaitu kriteria 4, dan luka paling ringan yaitu kriteria 1.

Kelima spesimen yang diperoleh selanjutnya diidentifikasi dan di isolasi bakteri penyebab infeksi luka pada pasien ulkus. Hasil uji tersebut disajikan dalam bentuk tabel berikut:

Tabel 4.2. Hasil Bakteri Penyebab Ulkus

No	Kode sampel	Jenis bakteri		
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichiae coli</i>
1.	Sampel 1	+		+
2.	Sampel 2	+		+
3.	Sampel 3		+	+
4.	Sampel 4		+	+
5.	Sampel 5		+	+
Jumlah		2 (40%)	3 (60%)	5 (100%)

Berdasarkan tabel 4.2 dari 5 subjek penelitian, berhasil diidentifikasi bakteri *Klebsiella pneumoniae* pada 3 sampel, dan diidentifikasi bakteri *Staphylococcus aureus* pada 2 sampel, serta ditemukan bakteri *Escherichiae coli* pada semua sampel.

Berdasarkan tujuan penelitian hasil isolasi bakteri yang diperoleh dilanjutkan dengan uji efektivitas antibiotik terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae* dan *Staphylococcus aureus*, uji efektifitas antibiotik menggunakan 9 jenis antibiotik yaitu Ampicilin (10 µg), Cefadroxil 30 µg), Cefotaxime (30 µg), Chloramphenicol (10 µg), Ciprofloxacin (5 µg), Erytromicin (10 µg), Doxycycline (30 µg), Metronidazole (5 µg), dan Trimetoprim/Sulfametoxazole (25 µg). Hasil uji tersebut dapat dilihat dalam tabel berikut:

Tabel 4.3. Tabel Hasil

Kode sampel	Jenis bakteri	Disk antibiotik	Range zona bening (mm)*	Jumlah pasien		
				Resistensi	Intermediet	sensitif
<i>Staphylococcus aureus</i>						
Sampel 1		1. Ampicilin	0	2	0	0
		2. Cefadroxil	0	2	0	0
Sampel 2		3. Cefotaxime	0	2	0	0
		4. Cloramphenicol	0-28	1	0	1
		5. Ciprofloxacin	28-33	0	0	2
		6. Erytromicin	0-23	1	0	1
		7. Doxycycline	16-19	0	0	2
		8. Metronidazole	0	2	0	0
		9. Trimetoprim/ Sulfametoxazole	16-17	0	0	2
<i>Klebsiella pneumonia</i>						
Sampel 3		1. Ampicilin	0	3	0	0
		2. Cefadroxil	0	3	0	0
Sampel 4		3. Cefotaxime	0-15	2	1	0
		4. Cloramphenicol	0-25	2	0	1
Sampel 5		5. Ciprofloxacin	0-30	1	1	1
		6. Erytromicin	0-20	2	1	0
		7. Doxycycline	0-15	2	0	1
		8. Metronidazole	0	3	0	0
		9. Trimetoprim/ Sulfametoxazole	0-30	1	0	2

\* Keterangan: Ukuran zona bening dapat dilihat pada lampiran

Berdasarkan tabel 4.3 bakteri *Staphylococcus aureus* yang berhasil di isolasi dari 2 sampel, 2 isolat masih sensitif terhadap antibiotik Doxycycline, Ciprofloxacin, dan Trimetoprim/ Sulfametoxazole, sementara itu 1 isolat masih sensitif terhadap antibiotik Erytromicin dan Cloramphenicol. Ketiga isolat lain yang terinfeksi bakteri *Klebsiella pneumoniae*, 2 isolat masih sensitif terhadap antibiotik Trimetoprim/ Sulfametoxazole, 1 isolat masih sensitif terhadap antibiotik Doxycycline, Ciprofloxacin dan Cloramphenicol. Persentase antibiotik yang sensitif dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4.4 Persentase Uji Efektifitas Antibiotik

Jenis antibiotik	Sensitif (%) N = 5
Ampicilin	0 (0 %)
Cefadroxil	0 (0%)
Cefotaxime	0 (0%)
Ciprofloxacin	3 (60%)
Cloramphenicol	2 (40%)
Doxycycline	3 (60%)
Erytromicin	1 (20%)
Metronidazole	0 (0%)
Trimetoprim/ Sulfametoxazole	4 (80%)

Berdasarkan tabel 4.4 diatas antibiotik Trimetoprim/ Sulfametoxazole memiliki nilai sensitifitas tertinggi yaitu 80%, dikuti Doxycycline dan Ciprofloxacin masing-masing 60 %, sedangkan Ampicilin, Cefadroxil, Cefotaxime, dan Metronidazole memiliki nilai sensitifitas terendah yaitu 0%.

#### 4.2. Pembahasan

Sampel pada penelitian ini adalah pasien dengan Ulkus diabetik, di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang. Pengambilan spesimen dilakukan dengan menggunakan *cotton bud* steril dengan cara usapkan bagian kapas pada luka tanpa menyentuh tepi luka, setelah itu masukan *cotton bud* ke dalam media *Carry and blair* sebagai media pembawa. Media ini termasuk media transport yang memiliki fungsi melindungi mikroorganisme tetap hidup apabila pemeriksaan terpaksa ditunda atau untuk pengiriman bahan pemeriksaan bakteriologis. Selanjutnya isolat di *Enrichment* kedalam media BHI (*brain heart infusion*) di inkubasi 24 jam diletakan pada suhu 37° C. BHI adalah medium cair yang digunakan untuk pengayaan bakteri yang aerob maupun anaerob. Cara kerja media ini akan berubah menjadi keruh apabila terdapat bakteri yang sedang tumbuh. Setelah 24 jam suspensi bakteri di inokulasi pada media selektif.

Setelah bakteri di *Enrichment* dimedia BHI selanjutnya dilakukan inokulasi pada media MSA dengan cara menggores sejajar menggunakan ose pada 4 kuadran petri, lalu di inkubasi selama 24 jam letakkan pada suhu 37° C kemudian amati

koloni bakteri yang tumbuh. koloni bakteri *Staphylococcus aureus* koloni berwarna kuning mengkilap, halus, tidak bergranul. Bakteri *Klebsiella pneumonia* berbentuk bulat, mukoid, cembung. MSA (*mannitol salt agar*) adalah media selektif dan diferensial untuk mengidentifikasi bakteri *Staphylococcus aureus*. Media MSA mengandung NaCl 7.5%, kebanyakan bakteri tidak dapat bertahan hidup di lingkungan yang memiliki kadar garam sangat tinggi (hipertonik). genus *Staphylococcus* sudah beradaptasi dengan lingkungan tinggi kadar garam dan tumbuh dengan baik di media ini. Produk yang dihasilkan bakteri adalah asam organik mengubah indikator pH di MSA dari merah kekuning cerah. *Staphylococcus* patogen seperti *Staphylococcus aureus* adalah fermentor manitol dan ketika tumbuh pada media MSA dapat merubah warna merah menjadi kuning cerah. Sebaliknya *Staphylococcus* non-patogen seperti *Staphylococcus epidermidis* merupakan flora normal yang tumbuh pada kulit manusia, tidak memfermentasi manitol, dan apabila *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) tumbuh di MSA maka warna alami dari agar-agar tidak berubah (tetap orange-merah muda).

*Staphylococcus* tumbuh dengan mudah pada sebagian besar media bakteriologis dengan kondisi aerob atau mikro aerofilik. Tumbuh paling cepat pada 37° C, tetapi membentuk pigmen paling baik pada temperatur ruang (20-25° C). Koloni pada media solid berbentuk bulat, halus, timbul. *Staphylococcus aureus* biasanya membentuk berwarna abu-abu hingga kuning emas pekat. *Epidermidis* biasanya berwarna abu-abu hingga putih pada isolasi primer banyak koloni menghasilkan pigmen hanya pada inkubasi yang berkepanjangan. Tidak ada pigmen yang terbentuk secara anaerob atau pada kaldu. *Staphylococcus* dapat menimbulkan penyakit melalui dua hal kemampuan bermultiplikasi dan menyebar luas dalam jaringan, dan melalui produksi banyak zat ekstraseluler. Katalase *Staphylococcus* menghasilkan katalase yang mengubah hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen. Eksotosin Toksin- $\alpha$  adalah protein heterogen yang bekerja pada spektrum luas membran sel eukariot. Toksin- $\alpha$  merupakan hemolysis protein. Toksin- $\beta$  mendegradasi sfingomielin dan karena itu bersifat toksik untuk banyak jenis sel, termasuk sel darah merah manusia (Jawaetz, Melnick, Adelberg, 2012). Bakteri ini juga

koagulase, enzim yang menyebabkan fibrin berkoagulasi dan menggumpal. Koagulasi diasosiasikan dengan patogenesis karena penggumpalan fibrin yang disebabkan oleh enzim ini terakumulasi disekitar bakteri sehingga agen pelindung inang kesulitan mencapai bakteri dan fagositosis terhambat (Madigan dkk, 2008). Pengendalian infeksi dengan memakai sarung tangan dan mencuci tangan sebelum dan sesudah kontak dengan pasien (Jawetz, Melnick dan Adelberg, 2013).

*Enterobacter* memperlihatkan tampilan serupa, tetapi sedikit lebih mukoid. Koloni *Klebsiella* berukuran besar dan sangat mukoid, serta cenderung bersatu pada inkubasi yang berkepanjangan (Jawaetz, Melnick, Adelberg, 2012). Salah satu problem resistensi terhadap antimikroba terutama di rumah sakit adalah kelompok *Enterobacteriaceae* yang memproduksi Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs). Tingginya prevalensi ESBLs terutama karena penggunaan antibiotik yang tidak rasional. Selain itu faktor resiko terjadinya kolonisasi bakteri ESBLs akibat lamanya perawatan di Intensive Unit Care (ICU) dan rumah sakit, instrumentasi/kateter dan penyakit berat termasuk HIV-AIDS turut berkontribusi. Pasien infeksi galur ESBLs akan mengalami peningkatan resiko kegagalan terapi menggunakan expanded-spectrum  $\beta$ -lactam antibiotik (yuwono, 2013). Pengendalian bakteri ini tergantung pada kebiasaan mencuci tangan tindakan asepsis yang cermat, sterilisasi peralatan, disinfeksi, pembatasan terapi intravena, dan tindakan dalam menjaga sterilitas saluran kemih (misalnya drainase tertutup) (Jawetz, Melnick, dan Adelberg, 2013).

Setelah bakteri tumbuh, ambil 3-5 koloni dari media biakan masukkan kedalam cairan luria broth inkubasi selama 24 jam, lalu bandingkan suspensi bakteri dengan standard kekeruhan *Mc Farlan* 0,5. *Mc Farlan* adalah penyetaraan konsentrasi mikroba dengan menggunakan larutan  $BaCl_2$  1% dan  $H_2SO_4$  1%. Standar kekeruhan *MC Farlan* ini dimaksudkan untuk mengganti perhitungan bakteri satu persatu dan memperkirakan kepadatan sel yang digunakan mengandung  $1,5 \times 10^8$  CFU / ml pada prosedur pengujian antimikroba. Selanjutnya ambil suspensi bakteri dengan menggunakan ose oleskan pada bagian media MH (*Mueller hinton*) secara merata ulangi sampai 5 kali. *Mueller hinton* adalah media yang digunakan untuk menumbuhkan berbagai mikroorganisme dan digunakan



yang digunakan untuk menumbuhkan berbagai mikroorganisme dan digunakan juga untuk tes sensitifitas antibiotik. Selanjutnya cakram antibiotik Metronidazol, Erythromycin, Doxycyclin, Ampicilin, Cefadroxil, Ciprofloxacin, Cefotaxim, Cloramfenikol, Timetoprim/sulfametoxazol diletakkan pada permukaan agar dengan sedikit ditekan menggunakan pinset supaya melekat dengan sempurna. Petri diletakkan secara terbalik dan diinkubasi pada suhu 37 ° C selama 24 jam. Tujuan peletakan petri secara terbalik adalah apabila terdapat ada air pada petri tidak menetes pada permukaan yang dilakukan uji antibiotik. Keesokan harinya amati zona bening dan ukur berdasarkan standard CLSI (*clinical and laboratory standards institute*).

Penyebab ulkus diabetik baik yang mengenai jari kaki atau meluas sampai punggung kaki adalah gangguan darah perifer, gangguan saraf perifer dan infeksi. Infeksi sering menjadi penyakit kulit dan menjadi pintu gerbang masuknya bakteri yang biasanya polimikrobal meliputi bakteri gram negatif dan bakteri gram positif yang menyebar cepat dan menimbulkan kerusakan berat pada jaringan. Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental (*true eksperimental*).

Pada penelitian ini distribusi kelompok umur terbanyak pasien ulkus diabetik adalah umur 22-59 tahun. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian Akbar, Karimi dan Anggraini (2014) didapatkan hasil distribusi kelompok umur pasien ulkus diabetik adalah 40-59 tahun. Hasil yang sama dengan penelitian Decroli dkk. di RSUP dr. M Djamil Padang dari bulan April – September 2007 di mana didapatkan kelompok umur pasien ulkus diabetik terbanyak adalah 40-59 tahun. Penelitian lain oleh Meta, Indriani dan Sembiring (2014), Rentang umur pasien ulkus yang terbanyak adalah rentang 45-54 tahun sebanyak 12 orang (46,15%), diikuti oleh rentang umur 55-64 tahun sebanyak 8 orang (30,77%), 35-44 tahun sebanyak 3 orang (11,54%), 65-74 tahun sebanyak 2 orang (7,69%), dan paling sedikit rentang 25-34 sebanyak 1 orang (3,85%). Menurut Frykberb (2002) ulkus diabetik sering terjadi pada usia >50 tahun diduga disebabkan karena fungsi tubuh fisiologis menurun seperti penurunan sekresi atau resistensi insulin, sehingga kemampuan fungsi tubuh terhadap pengendalian glukosa darah yang tinggi kurang optimal. Kadar gula darah yang tidak terkontrol akan mengakibatkan komplikasi

kronik jangka panjang, baik makrovaskuler maupun mikrovaskuler salah satunya yaitu ulkus diabetik.

Jenis kelamin merupakan salah satu faktor resiko terjadinya ulkus diabetik, pada penelitian ini didapatkan hasil dari 5 sampel semuanya adalah perempuan. Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan Roza, Afriant, dan Edward (2014), pasien yang mengalami ulkus lebih banyak diderita oleh perempuan, dimana pasien DM wanita yang mengalami ulkus sebanyak 67%. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Akbar, Karimi, dan Anggraini (2014) menggambarkan bahwa insidensi ulkus diabetik lebih sering pada perempuan yaitu sebanyak 18 (78,3%), sedangkan laki-laki sebanyak 5 (21,7%). Pada penelitian lain didapatkan pasien perempuan sebanyak 16 orang (61,54%), dan laki-laki 10 orang (38,46%) (Anggriawan, Endriani, Sembiring, 2014). Penelitian Kahuripan dkk (2009) dari 98 sampel sebanyak 64 pasien (65,3%) dari sampel adalah pasien perempuan dan sisanya (34,7%) adalah pasien laki-laki. Hasil yang berbeda pada penelitian Decroli dkk, Pada penelitian ini didapatkan 38 subjek penelitian dengan distribusi jenis kelamin yaitu laki-laki 27 orang (71%) dan perempuan 11 orang (29%). Perempuan mulai memasuki masa menopause yang menyebabkan terjadinya penurunan hormon estrogen. Estrogen merupakan faktor protektif sehingga menyebabkan penurunan elastisitas pembuluh darah yang selanjutnya akan mengakibatkan terjadinya aterosklerosis dan hipertensi. Aterosklerosis akan mengakibatkan aliran darah terhambat, selain itu tekanan darah yang tinggi akan merusak pembuluh darah dan menyebabkan lesi pada endotel. Kejadian selanjutnya akan terjadi makroangiopati dan hipoksia jaringan dan apabila terdapat luka infeksi akan membentuk ulkus diabetik (Frykberb, 2002).

Pada penelitian ini kelompok distribusi lama DM didapatkan terbanyak adalah kurang dari 5 tahun sebanyak 4 (80%). Hasil ini sama dengan penelitian Akbar, Karimi, dan Anggraini (2014) distribusi kelompok lama DM didapatkan terbanyak adalah < 5 tahun yaitu sebanyak 14 (60,9%). Pada penelitian yang dilakukan Decroli, dkk. menunjukkan hasil yang sama, distribusi lama menderita diabetes melitus terbanyak yang menyebabkan ulkus adalah < 5 tahun yakni sebanyak 17 (44,8%). Hasil tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan Roza, Afriant,

dan Edward (2014), lama DM < 5 tahun yaitu sebanyak 10 (33,3%), sedangkan lama DM >5 tahun didapatkan sebanyak 20 (63,7%). DM  $\geq$  5 tahun merupakan faktor risiko terjadinya ulkus diabetikum karena neuropati cenderung terjadi sekitar 5 tahun lebih atau sama dengan 5 tahun setelah menderita DM. Hal tersebut dikarenakan semakin lama menderita DM maka kemungkinan terjadinya hiperglikemia kronik semakin besar (Frykerb, 2002). Semakin lama seseorang mengalami DM maka semakin beresiko mengalami komplikasi terutama pada penderita diabetes melitus yang memiliki kontrol glukosa yang buruk (Butarbutar, Heswani dan Jemadi, 2013). Perbedaan ini diduga pasien kurang menjaga kebersihan kaki serta mempunyai komorbiditas lain seperti Retinopati, Neuropati perifer diabetes, penyakit pembuluh darah perifer, tingkat hemoglobin terglikasi (HbA1C ), kelainan bentuk kaki, kebiasaan terkena tekanan tinggi pada plantar, infeksi, dan sehingga komplikasi DM berupa ulkus diabetik terjadi lebih awal (Adarvhisi, Yazdanpanah, dan Nasiri, 2015).

Hasil identifikasi bakteri yang diperoleh pada penelitian ini ada 3 jenis bakteri, bakteri *Staphylococcus aureus* pada 3 isolat (60%) sampel dan bakteri *Klebsiella pneumoniae* pada 2 isolat (40%) dan bakteri *Escherichiae coli* 100% pada semua isolat. Media yang digunakan adalah MSA (oxid) dan Chromagar™ *E. coli*. Hasil uji efektivitas antibiotik Trimetoprim/ Sulfametoxazole memiliki nilai sensitifitas tertinggi yaitu 80%, diikuti Doxycycline dan Ciprofloxacin masing-masing 60 %, antibiotik Ampicilin, Cefadroxil, Cefotaxime, dan Metronidazole memiliki nilai sensitifitas terendah yaitu 0%. Hasil ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Meta, Indriani dan Sembiring di RSUD Arifin Achmad tahun 2014, hasil penelitian mereka antibiotik Trimetoprim-Sulfametoxazole, Gentamycin dan Chloramphenicol memiliki sensitifitas tertinggi yaitu 100% sensitif terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*, antibiotik Cefotaxime dan Ceftriaxone memiliki nilai sensitifitas terendah yaitu 0%. Hasil yang sama dengan penelitian Kahuripan dkk. di RSUD dr. H. Abdul Moelok Lampung pada hasil swab pasien ulkus diabetik selama tahun 2005-2008 antibiotik Ceftazidime dan Cefotaxime, memiliki tingkat sensitifitas yaitu 50 %, 2,56%, diikuti dengan antibiotik Ampicilin dan Meropenem masing-masing 0 %. Penelitian Aulia (2008) antibiotik Ampicilin, Amoxycicilin,

Erytromicin, Gentamicin, dan Streptomycin memiliki sensitifitas terendah yaitu 0% terhadap *S. aureus*. Penelitian Akbar, Karimi, dan Anggraini antibiotik Ertapenem, Imipenem, Meropenem dan Amikasin memiliki sensitifitas tertinggi yaitu 100 %, sedangkan antibiotik Ampicilin, Amoxicylin, Cefotaxim, Ceftazidim dan Ceftriaxon memiliki sensitivitas terendah masing-masing 0 % terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae*.

Antibiotik Trimetoprim-Sulfametoxazole lebih dikenal dengan nama *Cotrimoxazole*, antibiotik ini bekerja menghambat reaksi enzimatis obligat pada dua tahap yang berurutan pada bakteri, sehingga kombinasi kedua obat memberikan efek sinergis. Antibiotik Kotrimoksazol menghambat dua 2 tahap berurutan reaksi enzimatis untuk membentuk asam Tetrahydrofolat. Sulfonamid menghambat masuknya PABA (*p-aminobenzoat*) ke dalam molekul asam folat. PABA merupakan metabolit esensial yang dibutuhkan untuk sintesis asam folat di sel mikroba. Asam folat tersebut dibutuhkan untuk sintesis asam amino dan purin pada bakteri. Trimetoprim menghambat enzim dihidrofolat reduktase secara selektif sehingga menghambat reduksi dihidrofolat menjadi tetrahydrofolat. Selektifitas penting karena enzim tersebut juga dimiliki oleh mamalia. Tetrahydrofolat berperan dalam pembentukan basa purin dan beberapa asam amino pembentuk DNA. Maka dapat disimpulkan Trimetoprim dan Sulfonamid bekerja sama dengan tujuan menghambat pembentukan DNA. (Setiabudy dan Mariana, 2012).

Pada bakteri yang diberi antibiotik Golongan Sefalosporin Seperti halnya antibiotik betalaktam lain, mekanisme kerja anti mikroba Sefalosporin ialah menghambat sintesis dinding sel mikroba. Proses bakteri yang dihambat ialah reaksi transpeptidase tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel (Istiantoro dan Gan 2012). Proses pembentukan dinding sel, terjadi reaksi tranpeptidasi yang dikatalis oleh enzim transpeptidase dan menghasilkan ikatan silang antara dua rantai peptido-glikan. Enzim transpeptidase yang terletak pada membran sitoplasma bakteri tersebut juga dapat mengikat antibiotik beta-laktam sehingga menyebabkan enzim ini tidak mampu reaksi transpeptidasi walaupun dinding sel tetap terus terbentuk. Dinding sel yang terbentuk tidak memiliki ikatan silang dan petidoglikan yang terbentuk tidak sempurna sehingga lebih lemah dan

Giardia, dan Entamoeba. Satu dekade kemudian, antibiotik ini diakui sebagai antibiotik yang memiliki aktivitas antimikroba anaerobik penting. Metronidazol dianggap salah satu agen paling penting dalam pengobatan anaerobik serius dan infeksi polymicrobial. Metronidazol masuk ke dalam sel melalui difusi pasif dan diaktifkan oleh proses reduktif (Kasten, 1999). Setelah berdifusi ke dalam bakteri berinteraksi dengan DNA menyebabkan hilangnya struktur helix DNA dan kerusakan untaian DNA. Hal ini menyebabkan hambatan pada sintesis protein dan kematian sel organisme (Tjay, Hoan dan Raharja, 2002). Metronidazole masih dianggap sebagai antibiotik baku emas sehingga antibiotik yang memiliki aktifitas anaerob harus dibandingkan dengan metronidazole baik dari segi aktifitas antimikroba, farmakokinetik, farmakodinamik, profil efek samping dan dari segi pembiayaan. Kelebihan antibiotik ini adalah tingginya presentase bakteri gram negatif anaerob yang sensitif. (Freeman, Klutman, dan Lamp, 1997). Cara kerja antibiotik ini membutuhkan potensial oksidasi-reduksi rendah. Ini mengapa Metronidazol tidak aktif terhadap bakteri aerobik (Kasten, 1999).

#### **4.4. Keterbatasan Penelitian**

Berdasarkan proses penelitian yang telah dijalani, maka ada beberapa hal mengenai keterbatasan penelitian, yaitu:

1. Waktu penelitian yang terbatas sehingga jumlah sampel yang didapatkan sedikit.
2. Pemesanan bahan membutuhkan waktu yang cukup lama
3. Bahan yang dibutuhkan sulit didapat

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

Dari hasil penelitian mengenai efektivitas antibiotik terhadap bakteri dari pasien ulkus diabetik dapat disimpulkan bahwa:

1. Pada penelitian ini didapatkan 5 pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi, dengan jenis kelamin semua sampel adalah perempuan, kelompok distribusi lama DM <5 tahun diperoleh sebanyak 4 pasien (80%). Kelompok umur pasien ulkus diabetik didapatkan umur 22-59 tahun.
2. Bakteri yang ditemukan dari kelima sampel adalah *Staphylococcus aureus* 3 (60%) dan bakteri *Klebsiella pneumoniae* 2 (40%).
3. Antibiotik Trimetoprim/ Sulfametoxazole memiliki nilai sensitifitas tertinggi yaitu 80%, diikuti Doxycycline dan Ciprofloxacin masing-masing 60 %, sedangkan Ampicilin, Cefadroxil, Cefotaxime, dan Metronidazole memiliki nilai sensitifitas terendah yaitu 0%.

#### **5.2. Saran**

1. Penelitian lebih lanjut pengambilan sampel dapat dilakukan pada beberapa Rumah Sakit agar sampel yang didapatkan lebih banyak.
2. Penelitian lebih lanjut pada identifikasi gen pathogen bakteri yang menyebabkan infeksi pada pasien ulkus diabetik.
3. Penelitian selanjutnya dapat digunakan bermacam-macam golongan antibiotik untuk mengetahui efektivitas antibiotik.
4. Pemberian antibiotik pada pasien ulkus diabetik seharusnya diidentifikasi dan diuji terlebih dahulu sensitifitasnya terhadap bakteri, sehingga dapat diberikan pengobatan yang rasional.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adarvhisi, S., Yazdanpanah, L., and Nasiri, M. 2015. Literature Review on the Management of Diabetic Foot Ulcer. *World journal of Diabetes*. 6(1) hlm: 37-53
- Anggriawan, F., Endriani, R., Sembiring, L.P. Identifikasi Bakteri Gram Negatif Penghasil Extended Spectrum  $\beta$  Lactamase (ESBL) dari Ulkus Diabetikum Derajat I dan II Wagner di Bangsal Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Riau. Skripsi (tidak dipublikasikan). hlm:
- Akbar, G. T., Karimi, J., dan Anggraini, D. 2014. Profil Kultur dan Uji Sensitifitas Bakteri Aerob dari Infeksi Luka Operasi Laparatomi di Bangsal Bedah RSUP DR. M. Djamil Padang. *JOM*. 1(2) hlm: 1-15.
- Aulia, N.F. 2008. Pola Kuman Aerob dan Sensitifitas pada Gangren Diabetik. Tesis. Patologi klinik USU. (tidak dipublikasikan). Hal. 56-98.
- Borley, N. R., dan Grace, P. A. 2006. *At a Glance Ilmu Bedah*. Ed.3. Terjemahan oleh: Umami, V. (editor) Safitri Amilia. Airlangga medical series. Jakarta, Indonesia.
- Butarbutar F., Hiswani, dan Jemadi. 2013. Karakteristik penderita diabetes melitus dengan komplikasi yang di rawat inap Di RSUD Deli Serdang tahun 2012. Skripsi. Jurusan kedokteran. USU. Hal. 45-53.
- Cahyono, B., dan Suharjo, J. B. 2007. Manajemen Ulkus Kaki Diabetik. *Dexa Media*. 20(3) hlm: 103-108.
- Cain, A. K. C. 2012. A New Classification of Diabetic Foot Complicatins: A Simple and Effective Teaching Tool. *The journal of diabetic complication*. 4(1) hlm: 1-5.
- CLSI. 2007. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement*. M100-S17. 27(1).
- Decroli dkk. 2008. Profil Ulkus Diabetik pada Penderita Rawat Inap di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr M. Djamil Padang. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 58(1) hlm: 3-7.
- Doupis J., and Veves A. 2008. Classification, Diagnosis, and Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Wound. Diabetes Ther*. Vol. 20. hlm 117-126
- Doupis, J., and Alexiadou, K. 2012. Management of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Ther*. 3(4) hlm: 1-15.

- Edelman, S., and Kruse, I. 2006. Evaluation and Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Clinical Diabetes*. 24(2) hlm: 91-93
- Fontana, R., Canepari, P., Lleo, M.M., and Satta, G. 1990. Mechanism of Resistance of Enterococci to Beta-lactam Antibiotics. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*. 9 (2) hlm 103-105.
- Freeman C.D., Klutman N.E., and Lamp K.C., 1997. Metronodazol a Therapeutic Review and Update. *drugs*. 54 (5) hlm 679-708.
- Frykber R.G. 2002. Risk Factor, Pathogenesis and Management of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*.26 (1) hlm: 34–38.
- Giguere, S. 2007. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Wiley-blackwell.
- Jawetz, Melnick, dan Adelberg. 2008. *Mikrobiologi Kedokteran*. Adiyaputri,dkk (editor), Terjemahan oleh: Nugroho, A. W. dkk. Ed. 25.EGC: Jakarta.
- Kahuripan A., Andrajati R., dan Syafridani T. 2009. Analisis Pemberian Antibiotik Berdasarkan Hasil Uji Sensitivitas Terhadap Pencapaian Clinical Outcome Pasien Infeksi Ulkus Diabetik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung. *Majalah Ilmu Kefarmasian*; 2009. Vol 6 (2) hlm 75-87
- Kasten M.J., 1999. Clindamycin, Metrinidazole, Chloramphenicol. Symposium on Antimicrobial Agents Part X1. Mayo Clinic Proceeding. Minnesota. Agust 1999
- Madigan M.T., Martinko J.M., and Dunlap P.V., Clark D.P., 2008. *Biology of Microorganisms* ed. 12. Pearson. San Francisco
- Meta, D.T., Endriani R., Sembiring, L.P. Identifikasi dan Resistensi Bakteri Methicilin Resisten *Staphylococcus aureus* (MRSA) dari Ulkus Diabetikum Derajat I dan II Wagner di Bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad. Skripsi. Jurusan Kedokteran Unri. (tidak di publikasikan). hal: 45-55
- McPhee SJ & Ganong WF. 2010. *Patofisiologi Penyakit Pengantar Menuju Kedokteran Klinis*. Edisi 5. Terjemah: Brahm, U. Pt. Jakarta: EGC.
- Novelni, R. 2011. Identifikasi dan Uji Resistensi bakteri Penyebab Infeksi Nosokomial Pada pasien Rawap Inap Pengguna Kateter Pada Bangsal Saraf RSUP DR M. Djamil Padang. skripsi. Jurusan Farmasi. Unand. (tidak di publikasikan). hlm 45-50
- Oyibo, S., O. dkk. 2001. A Comparison of Two Diabetic Foot Ulcer Classification Systems: The Wagner and the University of Texas Wound Classification Systems. *Diabetes Care*.24(1) hlm: 84–88.



- Pangalia, F.J.V. 2012. Peranan Aminoglikosid Dalam Mengatasi Infeksi Serius. *Medicinus: Scientific Journal of Pharmaceutical of Development and Medical Application*. Vol. 25, No.2, hlm 5-18
- Pratiwi, T. 2008. *Mikrobiologi Farmasi*. Penerbit Erlangga. Yogyakarta
- Puruhio, 2013. *Buku Ajar Primer Ilmu Bedah Torak, Kardiak, dan Vaskular*. Airlangga University Press: Surabaya.
- Raiha, N. 2011. Profil Kultur dan Uji Sensitifitas Bakteri Aerob dari Infeksi Luka Operasi Laparatomi di Bangsal Bedah RSUP DR. M. Djamil Padang . Tesis. Jurusan Farmasi Unand (tidak dipublikasikan. hlm. 15-20).
- Roza . L., Afriant, R., dan Edward, Z. 2015. Faktor Risiko Terjadinya Ulkus Diabetikum pada Pasien Diabetes Mellitus yang Dirawat Jalan dan Inap di RSUP Dr. M. Djamil dan RSI Ibnu Sina Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 4(1) hlm: 243-248.
- Sastroasmoro, Sudigdo .2011. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi Ke-4*. Jakarta : Sagung Seto. Jakarta.
- Setiaudy, R. 2012. *Farmakologi dan Terapi*. Badan Penerbit FKUI. Jakarta.
- Setiabudy, R., dan Mariana Y. 2012 *Farmakologi dan Terapi*. Badan Penerbit FKUI. Jakarta.
- Istantoro Y.H., dan Gan V. 2012. *Farmakologi dan Terapi*. Badan Penerbit FKUI. Jakarta.
- Smsuhidajat, R., dan Jong, D. W. 2012. *Buku Ajar Ilmu Bedah*. EGC: Jakarta.
- Syarif A, dan Elysbeth. Amubisid. 2012. *Farmakologi dan Terapi* Badan Penerbit FKUI. Jakarta
- Tambunan, M. 2004. *Perawatan Kaki Diabetes, Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu, Pusat Diabetes dan Lipid*. Balai Penerbit FKUI.
- Tjay., Hoan T., dan Raharja K. 2002. *Obat-Obat Amebiasis dan Trichomoniasis dalam Obat-Obat Penting: Penggunaan dan Efek Sampingnya*. Ed ke-5. PT. elex Media Komputindo: Jakarta .
- Wesnawa, M.A.2012. *Debridemen Sebagai Tatalaksana Ulkus Kaki Diabetik*. Skripsi. Fakultas kedokteran Udayana. (tidak di publikasikan). hlm.34-37.
- Yuwono. 2013. Identifikasi Gen SHV pada Enterobacteriaceae Produsen Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs). *Syifa Medika*. 4(1) hlm: 4 – 7.
- Yuwono., Sunarjati, S.A., Masria, S., dan Supardi, I., 2011 *Identifikasi Staphylococcal Cassette Chromosome Mec Methicillin Resistant*

Staphylococcus aureus dengan Polymerase Chain Reaction. MKB 43 (2).  
hlm: 60-65

Wu, S. C. 2007. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment.  
Vascular Health and Risk Management: 3(1) hlm: 65-76.

SURAT PERSETUJUAN PENELITIAN

Nama peneliti : Muhammad Muamin

Judul penelitian : Uji Efektivitas Antibiotik Terhadap Bakteri Isolat Dari Pasien  
Ulkus Diabetikum Di Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit  
Muhammadiyah Palembang

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Sufy A.....(L/P)

Alamat : 6 D.....

Telp : .....

Menyatakan dengan sesungguhnya dari saya sendiri sebagai orang tua/ keluarga/  
wali dari :

Nama : Muamin.....(L/P)

Usia : 32.....

Dengan ini menyatakan setuju untuk dilakukan penelitian.

Peneliti ,

Ttd



(Muhammad Muamin)

15 November....., 2016

Yang membuat pernyataan, ttd



(.....)

Lampiran 2

Tabel *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Tahun 2012*

A. *Staphylococcus sp*

Antibiotik	Kriteria Penafsiran Diameter Zona (mm)		
	Sensitif	Intermediet	Resisten
Penicillin	≥ 29	-	≤ 28
Oxacillin (untuk <i>S. aureus</i> dan <i>S. lugdunensis</i> )	≥ 13	11-12	≤ 10
Ampicillin	≥ 29	-	≤ 28
Methicillin	≥ 14	10-13	≤ 9
Nafcillin	≥ 13	11-12	≤ 10
Amoxicillin-clavulanic acid	≥ 20	-	≤ 19
Ampicillin-sulbactam	≥ 15	12-14	≤ 11
Piperacillin-tazobactam	≥ 18	-	≤ 17
Ticarcillin-clavulanic acid	≥ 23	-	≤ 22
Cefamandole	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefazolin	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefepime	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefmetazole	≥ 16	13-15	≤ 12
Cefonicid	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefoperazone	≥ 21	16-20	≤ 15
Cefotaxime	≥ 23	15-22	≤ 14
Cefotetan	≥ 16	13-15	≤ 12
Ceftazidime	≥ 18	15-17	≤ 14
Ceftizoxime	≥ 20	15-19	≤ 14
Ceftriaxone	≥ 21	14-20	≤ 13
Cefuroxime (parenteral)	≥ 18	15-17	≤ 14
Cephalothin	≥ 18	15-17	≤ 14
Moxalactam	≥ 23	15-22	≤ 14
Cefacior	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefdinir	≥ 20	17-19	≤ 16
Cefpodoxime	≥ 21	18-20	≤ 17
Cefprozil	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefuroxime (oral)	≥ 23	15-22	≤ 14
Loracarbef	≥ 18	15-17	≤ 14
Doripenem	≥ 30	-	-
Ertapenem	≥ 19	16-18	≤ 15
Imipenem	≥ 16	14-15	≤ 13
Meropenem	≥ 16	14-15	≤ 13
Teicoplanin	≥ 14	11-13	≤ 10
Gentamicin	≥ 15	13-14	≤ 12
Amikacin	≥ 17	15-16	≤ 14
Kanamycin	≥ 18	14-17	≤ 13
Netilmicin	≥ 15	13-14	≤ 12
Tobramycin	≥ 15	13-14	≤ 12

Azithromycin	≥ 18	14-17	≤ 13
Clarithromycin	≥ 18	14-17	≤ 13
Erythromycin	≥ 23	14-22	≤ 13
Telithromycin	≥ 22	19-21	≤ 18
Dirithromycin	≥ 19	16-18	≤ 15
Tetracycline	≥ 19	15-18	≤ 14
Doxycycline	≥ 16	13-15	≤ 12
Minocycline	≥ 19	15-18	≤ 14
Ciprofloxacin	≥ 21	16-20	≤ 15
Levofloxacin	≥ 19	16-18	≤ 15
Ofloxacin	≥ 18	15-17	≤ 14
Moxifloxacin	≥ 24	21-23	≤ 20
Lomefloxacin	≥ 22	19-21	≤ 18
Norfloxacin	≥ 17	13-16	≤ 12
Enoxacin	≥ 18	15-17	≤ 14
Gatifloxacin	≥ 23	20-22	≤ 19
Grepafloxacin	≥ 18	15-17	≤ 14
Sparfloxacin	≥ 19	16-18	≤ 15
Fleroxacin	≥ 19	16-18	≤ 15
Nitrofurantoin	≥ 17	15-16	≤ 14
Clindamycin	≥ 21	15-20	≤ 14
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≥ 16	11-15	≤ 10
Sulfonamides	≥ 17	13-16	≤ 12
Trimethoprim	≥ 16	11-15	≤ 10
Chloramphenicol	≥ 18	13-17	≤ 12
Rifampin	≥ 20	17-19	≤ 16
Quinupristin-dalfopristin	≥ 19	16-18	≤ 15
Linezolid	≥ 21	-	≤ 20

## B. *Enterobacteriaceae*

Antibiotik	Kriteria Penafsiran Diameter Zona (mm)		
	Sensitif	Intermediet	Resisten
Ampicillin	≥ 17	14-16	≤ 13
Piperacillin	≥ 21	18-20	≤ 17
Mecillinam	≥ 15	12-14	≤ 11
Amoxicillin-clavulanic acid	≥ 18	14-17	≤ 13
Ampicillin-sulbactam	≥ 15	12-14	≤ 11
Piperacillin-tazobactam	≥ 21	18-20	≤ 17
Ticarcillin-clavulanate	≥ 20	15-19	≤ 14
Cefazolin	≥ 23	20-22	≤ 19
Cephalotin	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefepime	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefotaxime	≥ 26	23-25	≤ 22
Ceftriaxone	≥ 23	20-22	≤ 19
Cefotetan	≥ 16	13-15	≤ 12
Cefoxitin	≥ 18	15-17	≤ 14

Cefuroxime (parenteral)	≥ 18	15-17	≤ 14
Ceftazidime	≥ 21	18-20	≤ 17
Cefamandole	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefmetazole	≥ 16	13-15	≤ 12
Cefonicid	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefoperazone	≥ 21	16-20	≤ 15
Ceftizoxime	≥ 25	22-24	≤ 21
Moxalactam	≥ 23	15-22	≤ 14
Cefuroxime (oral)	≥ 23	15-22	≤ 14
Loracarbef	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefacior	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefdinir	≥ 20	17-19	≤ 16
Cefixime	≥ 19	16-18	≤ 15
Cefpodoxime	≥ 21	18-20	≤ 17
Cefprozil	≥ 18	15-17	≤ 14
Cefetamet	≥ 18	15-17	≤ 14
Ceftibuten	≥ 21	18-20	≤ 17
Aztreonam	≥ 21	18-20	≤ 17
Doripenem	≥ 23	20-22	≤ 19
Ertapenem	≥ 22	19-21	≤ 18
Imipenem	≥ 23	20-22	≤ 19
Meropenem	≥ 23	20-22	≤ 19
Gentamicin	≥ 15	13-14	≤ 12
Tobramycin	≥ 15	13-14	≤ 12
Amikacin	≥ 17	15-16	≤ 14
Kanamycin	≥ 18	14-17	≤ 13
Netilmicin	≥ 15	13-14	≤ 12
Streptomycin	≥ 15	12-14	≤ 11
Tetracycline	≥ 15	12-14	≤ 11
Doxycycline	≥ 14	11-13	≤ 10
Minocycline	≥ 16	13-15	≤ 12
Ciprofloxacin	≥ 21	16-20	≤ 15
Levofloxacin	≥ 17	14-16	≤ 13
Lomefloxacin	≥ 22	19-21	≤ 18
Ofloxacin	≥ 16	13-15	≤ 12
Norfloxacin	≥ 17	13-16	≤ 12
Enoxacin	≥ 18	15-17	≤ 14
Gatifloxacin	≥ 18	15-17	≤ 14
Gemifloxacin	≥ 20	16-19	≤ 15
Grepafloxacin	≥ 18	15-17	≤ 14
Fleroxacin	≥ 19	16-18	≤ 15
Cinoxacin	≥ 19	15-18	≤ 14
Nalidixid acid	≥ 19	14-18	≤ 13
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≥ 16	11-15	≤ 10
Sulfonamides	≥ 17	13-16	≤ 12
Trimethoprim	≥ 16	11-15	≤ 10
Chloramphenicol	≥ 18	13-17	≤ 12

Fosfomicin	$\geq 16$	13-15	$\leq 12$
Nitrofurantoin	$\geq 17$	15-16	$\leq 14$

### Lampiran 3

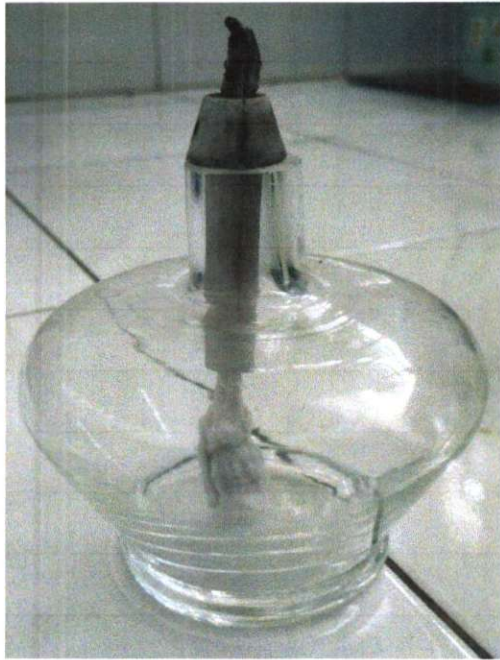
Tabel 4.3. Tabel Hasil

Nama	Jenis bakteri	Disk antibiotic	Hasil penelitian	Jenis resistensi			Hasil
				Resistensi	Intermediet	sensivitas	
Al	<i>Stafilococcus aureus</i>	1.Metronidazol	<b>0 mm</b>	+			
		2.Erytromicin	<b>23 mm</b>			+	
		3.Doxyciclin	<b>19 mm</b>				+
		4.Ampicilin	<b>0 mm</b>	+			
		5.Cefadroxil	<b>15 mm</b>				
		6.Ciprofloxacine	<b>33 mm</b>				+
		7. Cefotaxime	<b>0 mm</b>	+			
		8. Cloramphenicol	<b>28 m</b>				+
		9.timetoprim/Sulfametoxazole	<b>17 mm</b>				+
Sr	<i>Kliebsiella pneumonia</i>	1. metronidazole	0 mm	+			
		2. Erytromicin	0 mm	+			
		3. Doxyciclin	15 mm				+
		4. Ampicilin	0 mm	+			
		5. Cefadroxil	9 mm				
		6. Ciprofloxacine	30 mm				+
		7. Cefotaxime	8 mm	+			
		8. Cloramphenicol	25 mm				+
		9.timetoprim/Sulfametoxazole	18 mm				+



Nama	Jenis bakteri	Disk antibiotic	Hasil penelitian	Jenis reistensi			Hasil
				Resistensi	Intermediet	Sensivitas	
Kt	<i>Stafilococcus aureus</i>	1.Metronidazol	0 mm	+			
		2.Erytromicin	0 mm	+			
		3.Doxyciclin	16 mm				+
		4.Ampicilin	0 mm	+			
		5.Cefadroxil	0 mm	+			
		6.Ciprofloxacine	28 mm				+
		7. Cefotaxime	0 mm	+			
		8. Cloramphenicol	0 mm	+			
		9.timetoprim/Sulfametoxazole	16 mm				+
Mp	<i>Kliebsiella pneumonia</i>	1. metronidazole	0 mm	+			
		2. Erytromicin	0 mm	+			
		3. Doxyciclin	0 mm	+			
		4. Ampicilin	0 mm	+			
		5. Cefedroxil	0 mm	+			
		6. Ciprofloxacine	20 mm			+	
		7. Cefotaxime	15 mm			+	
		8. Cloramphenicol	0 mm	+			
		9.timetoprim/Sulfametoxazole	0 mm	+			

Nama	Jenis bakteri	Disk antibiotic	Hasil penelitian	Jenis resistensi			Hasil
				Resistensi	Intermediet	sensivitas	
Nh	<i>Kliebsiella pneumonia</i>	1.Metronidazol	0 mm	+			
		2.Erytromicin	20 m		+		
		3.Doxyciclin	0 mm	+			
		4.Ampicilin	0 mm	+			
		5.Cefadroxil	0 mm	+			
		6.Ciprofloxacine	0 mm	+			
		7. Cefotaxime	8 mm	+			
		8. Cloramphenicol	0 mm	+			
		9.timetoprim/Sulfametoxazole	30 mm				+



5. Api bunsen



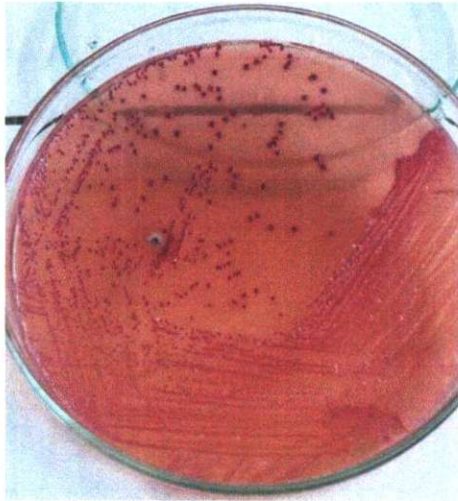
6. Tabung Erlenmeyer



7. Disc antibiotik



8. Media selektif



9. Penumbuhan bakteri



10. Penumbuhan bakteri



11. Bakteri pada media BHI



12. Hasil uji bakteri



13. Hasil uji bakteri



14. Ulkus Diabetik



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

# KARTU AKTIVITAS BIMBINGAN SKRIPSI

NAMA MAHASISWA : MUHAMMAD MUHAMMAD  
 NIM : 702012002

PEMBIMBING I : Erdani Suarni SSI M-Im. Apt  
 PEMBIMBING II : dr. Yessi Istha M. Kes

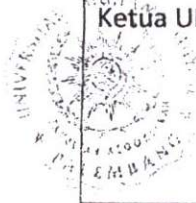
JUDUL SKRIPSI : Uji efektivitas antibiotik terhadap bakteri isolat dari pasien ulkus diabetikum di poli Penyakit dalam Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang

NO	TGL/BLN/THN KONSULTASI	MATERI YANG DIBAHAS	PARAF PEMBIMBING		KETERANGAN
			I	II	
1	1/9	Konsul Bab 4 dan 5		Jha	
2	4	Konsul hasil dan pembahasan		Jha	
3	30/10 2015	metode & cara uji	Jha		
4	5/11 2015	Konsultasi penoma sampel	Jha		
5	10/11 2015	Konsultasi penanaman pd media selektif	Jha		
6	2/12 2015	Konsultasi penempatan antibiotik			
7	10/12 15	Konsultasi hasil penelitian			
8	20/12 2015	Analisis hasil uji antimikroba	Jha		
9	13/01 2016	Bab Hasil & pembahasan	Jha		
10	14/01	Konsultasi Bab 4 dan 5		Jha	
11	15/01	Konsultasi abstrak dan <u>discre</u>		Jha	
12	16/01		Jha		
13					
14					
15					
16					

CATATAN :

Dikeluarkan di : Palembang  
 Pada Tanggal : 16 / 1 / 2016.

a.n. Dekan  
 Ketua UPK,



*Jha*  
 dr. Nyayu Fitriani



UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG  
**FAKULTAS TEKNIK**  
**PRODI TEKNIK KIMIA**

Status Terakreditasi "B" Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi  
Nomor : 396/SK/BAN-PT/Akred/S/X/2014 Tanggal 11 Oktober 2014

an Jenderal Ahmad Yani 13 Ulu Palembang 30263; Telp. (0711) 510820; Fax. (0711) 519408 E-mail: ftump@plg.mega.net.i

*Bismillahirrahmannirrahim*

**SURAT KETERANGAN SELESAI PENELITIAN**  
NOMOR: 005/H-5/FT-K/I/2016

Bersama ini kami menerangkan Bahwa:

Nama : Muhammad Mu'amin  
NIM : 70 2012 002  
Jurusan : Ilmu Kedokteran

Benar mahasiswa tersebut telah selesai melakukan Penelitian dari Bulan 01 November 2015 sampai 10 Januari 2016 di Laboratorium di Program Studi Teknik Kimia Fakultas Teknik Universitas Muhammadiyah Palembang dengan Judul Penelitian:

**“Profil efektivitas antibiotik terhadap bakteri isolat dari pasien uikus diabetik di bagian penyakit dalam Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang Periode Oktober – Desember 2015”**

Yang bersangkutan berhak mendapatkan surat keterangan selesai melakukan Penelitian di Laboratorium Program Studi Teknik Kimia Fakultas Teknik Universitas Muhammadiyah Palembang.

Demikian surat keterangan ini dibuat sehingga dapat dipergunakan sebagaimana mestinya, Atas kerjasama yang baik diucapkan terima kasih

Palembang, 12 Januari 2016  
Ketua Program Studi

  
Dr. Eko Ariyanto, M.Chem.Eng  
NBM/NIDN:856363/0217067504

**SURAT KETERANGAN**

No: 033 /KET/D-3/RSMP/I/2016

***Assalamu'alaikum Wr.Wb***

Menindaklanjuti surat dari Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang Nomor : 1012/I-13/FK-UMP/X/2015 tertanggal 19 Oktober 2015 perihal Permohonan Izin Penelitian.

Yang bertanda tangan dibawah ini menerangkan bahwa :

Nama : Muhammad Muamin  
NIM : 702012002  
Jurusan : Ilmu Kedokteran  
Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Palembang

Benar telah melakukan Pengambilan Data dan Penelitian di Rumah Sakit Muhamadiyah Palembang dari tanggal 24 – 31 Desember 2015 dengan judul Penelitian "Profil Efektifitas Antibiotik Terhadap Bakteri Isolat Dari Pasien Ulkus Diabetik di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang Periode Oktober – Desember 2015. "

Demikianlah surat keterangan ini dibuat sebenar-benarnya, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya

***Nasrunminallah Wafathun Qarib  
Wassalamu'alaikum Wr.Wr***

Palembang, 02 Rabiul Akhir 1437 H  
12 Januari 2016 M

Direktur,

**dr. Pangestu Widodo, MARS**  
NBP. 08.67.0307





# FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PALEMBANG

SK. DIRJEN DIKTI NO. 2130 / D / T / 2008 TGL. 11 JULI 2008 : IZIN PENYELENGGARA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKT

Kampus B : Jl. KH. Bhalqi / Talang Banten 13 Ulu Telp. 0711 - 520045  
Fax : 0711 516899 Palembang ( 30263 )

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Palembang, 19 Oktober 2015.

Nomor : /*da*/I-13/FK-UMP/X/2015  
Lampiran : -  
Perihal : Mohon izin Pengambilan Data

Kepada : Yth. Direktur  
Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang  
Di  
Palembang.

Assalamu'alaikum. Wr. Wb.

Ba'da salam, semoga kita semua mendapatkan rahmat dan hidayah dari Allah SWT, Amin Ya Robbal Alamin.

Sehubungan dengan rencana pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang, atas nama :

Nama : Muhammad Muamin.  
NIM : 702012 002  
Jurusan : Ilmu Kedokteran  
Judul Skripsi : Profil Efektivitas Antibiotik Terhadap Bakteri Isolat dari Pasien Ulkus Diabetik Di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang Periode Oktober – Desember 2015.

Maka dengan ini kami mohon kepada Saudara agar kiranya berkenan memberikan ijin pengambilan data yang dibutuhkan dalam penyusunan skripsi kepada nama tersebut diatas di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang.

Demikian, atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.

Billahittaufiq Walhidayah.

Wassalamu'alaikum. Wr. Wb.

Dekan  
  
Dr. HM. Ali Muchtar, M.Sc.  
NBM/NIDN. 1062484/0020084707

Tembusan :

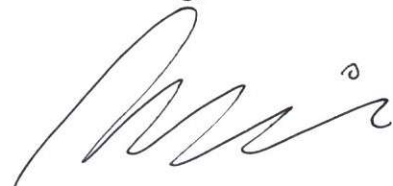
1. Yth. Wakil Dekan I, II, III, IV FK UMP.
2. Yth. Ka. UPK FK UMP.
3. Arsip.

## BIODATA

Nama : Muhammad Muamin  
Tempat, Tanggal Lahir : Oku Timur, 20 juli 1994  
Alamat : Jl. KI. Anwar Mangku Lr. Sriraya 7 No. 89 RT. 042  
RW. 015 Kec. Plaju Palembang Sumatera Selatan  
Hp : 085366664208  
Email : [Muamin21@gmail.com](mailto:Muamin21@gmail.com)  
Agama : Islam  
Nama Orang Tua  
    Ayah : Mujio  
    Ibu : Murtiah  
Jumlah Saudara : 4 Orang  
Anak ke : 4  
Riwayat Pendidikan : • TK Nurul A'la 1999  
                          • MI Nurul A'la 2000-2006  
                          • MTs Nurul A'la 2006-2009  
                          • MA Nurul Huda 2009-2012  
                          • Fakultas Kedokteran UMP 2012-sekarang



Palembang, 29 Januari 2016



(Muhammad Muamin)