

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi DM

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kumpulan gangguan metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia. Kondisi ini disebabkan abnormalitas pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Kondisi ini dapat mengakibatkan komplikasi kronik antara lain mikrovaskular, makrovaskular, dan gangguan neurophati (Dipiro, 2008).

2.1.2 Epidemiologi DM

Diabetes mellitus merupakan penyakit dengan prevalensi tinggi di dunia. Pada jurnal "*Global Estimates of the Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030*" yang ditulis oleh J.E.Shaw pada tahun 2009, menyebutkan bahwa diperkirakan pada tahun 2010 sekitar 6,4 % dari populasi dunia mengidap DM dan dimungkinkan bisa berkembang menjadi 7,7 % pada tahun 2030 (dari 285 juta di tahun 2000 menjadi 439 juta di 2030). Di Indonesia pengidap diabetes pada tahun 2000 diperkirakan mencapai 8,4 juta jiwa dan dimungkinkan akan terjadi peningkatan menjadi 21,3 juta jiwa pada Tahun 2030 (Wild, 2004).

2.1.3 Faktor risiko DM

Pada pasien Diabetes mellitus terdapat 2 faktor risiko, yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah faktor-faktor yang menjadi penyebab munculnya DM yang tidak dapat dirubah dengan berjalannya waktu. Faktor tersebut antara lain: riwayat keluarga DM (khususnya orang tua), Usia, Memiliki riwayat gestational diabetes atau pernah melahirkan bayi dengan berat lebih dari 4,09 kg dan sebelumnya diidentifikasi dengan pra-diabetes (Fauci, 2008).

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah suatu penyebab-penyebab diabetes yang masih dapat dimodifikasi atau diubah dengan berjalannya waktu. Faktor tersebut antara lain: *Overweight* atau obesitas, Kurang beraktifitas khususnya aktifitas fisik, Hiperlipidemia (Fauci, 2008).

2.1.4 Klasifikasi DM

Diabetes mellitus dibagi menjadi beberapa jenis yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe spesifik lainnya. DM tipe 1 merupakan hasil dari destruksi autoimun pada sel beta pankreas. DM tipe 2 ditandai dengan resistensi dari reseptor insulin dan penurunan sekresi insulin secara progresif. DM gestasional merupakan intoleransi glukosa pada saat kondisi kehamilan. Sedangkan DM tipe lainnya dikarenakan kelainan genetik, penyakit pankreas, endokrinopati, obat, infeksi, dan lain-lain (Fauci, 2008).

DM tipe 1 ditandai dengan defisiensi fungsi sel beta pankreas. Hal ini terjadi disebabkan faktor genetik, lingkungan, atau infeksi. Sel beta pankreas berfungsi untuk memproduksi insulin dan insulin bertugas untuk memasukkan glukosa kedalam sel. Ketika sel beta pankreas menurun fungsinya maka glukosa

akan gagal untuk memasuki sel. Akibatnya adalah glukosa akan banyak terdapat di darah, sehingga terjadi suatu kondisi hiperglikemia (Dipiro, 2008).

DM tipe 2 ditandai dengan turunnya sekresi insulin dan resistensi insulin. Hal ini dikarenakan reseptor insulin resisten terhadap sinyal yang diberikan oleh insulin, sehingga glukosa tidak bisa masuk ke dalam sel. Resistensi insulin terjadi karena kenaikan permintaan terhadap sel beta untuk mensekresi insulin dalam jumlah besar yang mempengaruhi kerusakan sel beta secara progresif pada DM tipe 2. Menurut hipotesis, resistensi insulin bertanggung jawab secara langsung terhadap kerusakan sel beta, seperti *lipotoxicity*. Hal ini mengakibatkan penumpukan glukosa di plasma, sehingga terciptalah kondisi hiperglikemia. Peningkatan konsentrasi glukosa dan asam lemak dalam darah akan berdampak negatif pada sekresi insulin dan resistensi insulin (Fauci, 2008).

2.1.5 Komplikasi DM

Komplikasi kronis dari DM dapat mempengaruhi ke beberapa organ. Komplikasi kronis diabetes dibagi menjadi komplikasi vaskular dan komplikasi non-vaskular. Komplikasi vaskular sendiri dibagi menjadi sub bagian yaitu mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular merupakan komplikasi yang terjadi pada pembuluh darah mikro, sehingga organ yang dipengaruhinya adalah mata, syaraf dan ginjal. Pada mata komplikasi yang terjadi adalah retinopathy, dan *macullar edema*. Sedangkan pada syaraf terjadi neuropati yang mempengaruhi fungsi sensoris, motoris, dan otonom. Pada ginjal terjadi gagal ginjal, karena fungsi filtrasi menurun akibat banyaknya glukosa dalam darah. Komplikasi makrovaskular merupakan komplikasi pada pembuluh yang berukuran besar yaitu kelainan pada arteri koroner, kelainan

pada arteri perifer, dan penyakit serebrovaskular. Komplikasi non vaskular antara lain gastroparesis, diare, uropati, dermatologis, resiko infeksi, katarak, glaukoma dan penyakit periodontal. Komplikasi-komplikasi ini bisa mengarahkan ke kondisi tukak diabetik (Fauci, 2008).

2.2 Tinjauan Tukak diabetik

2.2.1 Prevalensi dan Definisi Tukak Diabetik

Di negara-negara industri, Diabetes adalah penyebab utama non-traumatik, amputasi ekstremitas bawah. Sekitar 15% dari semua orang dengan diabetes (PWD : *patient with diabetes*) akan mengembangkan ulkus kaki pada beberapa waktu selama perjalanan penyakit mereka. Delapan puluh lima persen dari amputasi tungkai bawah yang diawali dengan ulkus kaki. Dari jumlah tersebut, 14% sampai 24% akan melanjutkan ke amputasi mayor (RNAO, 2005).

Tukak diabetik adalah suatu manifestasi dan komplikasi dari diabetes yang mempunyai resiko potensial secara konsekuensi patologi antara lain infeksi, ulserasi, dan atau destruksi pada jaringan dalam yang dipicu oleh abnormalitas neurologis, penyakit vaskular perifer, dan atau komplikasi metabolik di tungkai bagian bawah (Frykberg, 2000).

2.2.2 Faktor Resiko Tukak diabetik

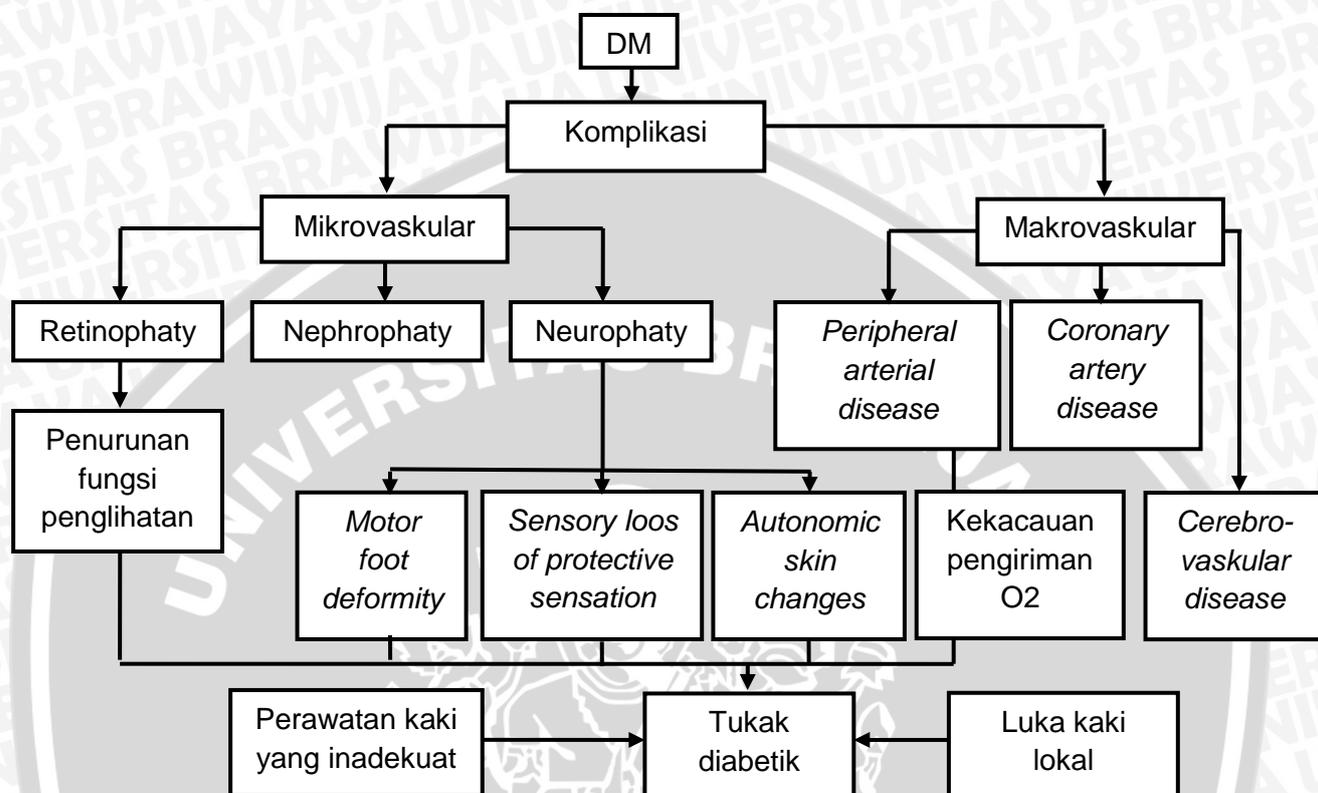
Tabel 2.1 Faktor resiko dari *Tukak diabetik* (Lipsky, 2004, 887)

Faktor resiko	Mekanisme perburukan luka
Neuropati motor perifer	Anatomi dan biomekanik kaki yang abnormal, memicu dengan pembentukan <i>claw toe</i> , perlengkungan jari kaki, dan sendi

	<i>metatarsophalangeal</i> yang menjadi goyang, menyebabkan tekanan berlebih pada kaki, pembentukan kalus, dan ulkus
Neurophati sensoris perifer	Penurunan sensasi protektif
Neurophati otonom perifer	Defisiensi dalam berkeringat sehingga memicu kekeringan dan keretakan kulit
Deformitas neuro-osteoarthriphatic	Anatomi dan biomekanik kaki yang abnormal, memicu peningkatan tekanan khususnya area <i>midplantar</i>
Insufisiensi vaskular	Kerusakan viabilitas jaringan, <i>wound healing</i> , dan pengiriman neutrofil
Hiperglkemia dan kekacauan metabolik lainnya	Kerusakan fungsi imun (khususnya neutrofil), <i>wound healing</i> , dan <i>cross-linking</i> kolagen yang berlebihan
Disabilitas pasien	Penurunan fungsi penglihatan, mobilitas yang terbatas, dan (mungkin) riwayat amputasi
Kebiasaan maladaptif pasien	Kepatuhan yang kurang bagus dalam tindakan pencegahan, pemeriksaan kaki dan prosedur higienitas, kepatuhan buruk dalam perawatan medis, kegiatan yang tidak sesuai, menahan beban berlebihan, dan alas kaki yang buruk
Kesalahan sistem pelayanan kesehatan	Edukasi pasien yang dan monitoring dari kontrol gula dan perawatan kaki yang inadkuat.

2.2.3 Patofisiologi Tukak Diabetik

Pasien diabetes berada pada risiko yang lebih besar daripada populasi umum untuk infeksi, terutama infeksi kaki. Lima belas sampai 25% dari pasien diabetes mengembangkan ulkus kaki pada beberapa waktu selama hidup mereka dan 40-80% dari luka menjadi terinfeksi. Mekanisme patofisiologi infeksi kaki diabetik masih menjadi subyek kontroversi (Chidiac, 2008). Meskipun spektrum lesi kaki bervariasi di berbagai wilayah dunia, jalur patofisiologi untuk ulserasi mungkin identik pada kebanyakan pasien di dunia. Tukak diabetik sering dihasilkan dari dua atau lebih faktor risiko yang terjadi bersama-sama. Pada sebagian besar pasien, neuropati perifer diabetes memainkan peran sentral: sampai dengan 50% dari orang dengan diabetes tipe 2 memiliki neuropati dan beresiko mengalami kaki diabetik (Apelqvist, 2008, 181-187).



Gambar 2.1 Skema patofisiologi Tukak diabetik

Terlepas dari jenis klasifikasi diabetes, dari waktu ke waktu, kegagalan untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh kecil dan besar tubuh darah dan saraf. Kerusakan pembuluh dan saraf dapat mempengaruhi semua organ dalam tubuh, namun mata, jantung, ginjal, dan kulit adalah organ yang paling sering menerima kerugian pada pasien dengan diabetes (Grinspun, 2005).

Perubahan ini menyebabkan kaskade kejadian yang pada akhirnya mengakibatkan perubahan pada kondisi kaki itu sendiri. Faktor utama yang mempengaruhi resiko Tukak diabetik adalah tiga serangkai neuropati, deformitas dan trauma, ketiga kondisi ini selalu hadir di hampir dua pertiga pasien dengan

ulkus kaki. Selain itu, insufisiensi pembuluh darah, munculnya infeksi dan tekanan pada daerah kaki merupakan faktor predisposisi orang dengan diabetes untuk mengembangkan tukak diabetik (Lihat Gambar 1) (Gripsun,2005).

Neuropati paling sering dikaitkan dengan perkembangan tukak diabetik. Neuropati memicu gangguan pada fungsi sensorik, motorik, dan otonom, sehingga menyebabkan timbulnya ulserasi akibat penurunan kontrol kaki karena fungsi motorik menurun, serta sensitifitas terhadap paparan atau tekanan pada kaki yang juga menurun mengakibatkan kaki sangat rawan untuk terluka. Setelah terjadi luka, maka dapat muncul kolonisasi bakteri yang dapat memicu infeksi pada jaringan dan dapat masuk ke jaringan yang lebih dalam lagi. Urutan kejadian ini bisa terjadi secara cepat (selama beberapa hari atau bahkan jam), terutama di tungkai iskemik. (Lipsky, 2004, 888).

Adapun faktor-faktor lainnya adalah defisiensi sel yang dimediasi penurunan sistem imun yang diperparah oleh kondisi hiperglikemia sehingga dapat mengubah fungsi leukosit. Hipoksia, juga dapat menjadi faktor penyebab karena miskinnya perfusi lokal dan diperparah oleh daerah hipermetabolik host dan metabolisme sel mikroba. Hipoksia memicu infeksi bakteri anaerob subkutan dan menurunkan aktivitas bakterisidal neutrofil. Selain itu, penyakit arteri yang dapat mengurangi pasokan darah ke luka dan akibatnya masuknya faktor endogen dan eksogen. Perubahan anatomi kaki, juga dapat memicu terjadinya infeksi (Chidiac, 2008).

2.2.4 Manifestasi Klinis Tukak diabetik

Pada tukak diabetik terdapat delapan gejala klinis utama, yaitu Neurophati, iskemia, deformitas, kallus, bengkak, kerusakan kulit, dan nekrosis (Edmonds, 2005).

2.2.4.1 Neurophati

Neurophati merupakan komplikasi utama yang menyebabkan 50% tukak diabetik pada pasien diabetes. Meskipun mungkin hadir dengan kesemutan dan perasaan mati rasa, itu adalah gejala pada sebagian besar pasien dan neuropati hanya akan terdeteksi oleh pemeriksaan klinis. Indikasi penting dari neuropati adalah pasien yang gagal mengeluh sakit, bahkan ketika lesi kaki signifikan yang hadir. Ulserasi tanpa rasa sakit merupakan bukti pasti dari neuropati perifer. Keberadaan neuropati perifer berhubungan dengan disfungsi saraf sensorik, motorik, dan otonom. Pemeriksaan sederhana biasanya akan menunjukkan tanda-tanda neuropati motorik dan otonom, tetapi neuropati sensorik harus terdeteksi oleh pemindaian atau pemeriksaan sensorik yang sederhana (Edmonds, 2005).

2.2.4.1.1 Neurophati Motorik

Tanda klasik dari neuropati motorik adalah lengkungan longitudinal tinggi pada bagian medial, yang mengarah ke tonjolan metatarsal dan titik-titik tekan pada bagian atas kaki depan plantar (Gambar 2). Dalam kasus yang parah, titik-titik tekan juga berkembang di atas apeks dan sendi interphalangeal dorsal jari kaki kuku terkait. Namun, kaki cakar adalah cacat umum dan tidak selalu terkait dengan neuropati motorik. Ini mungkin disebabkan oleh memakai sepatu yang tidak cocok atau trauma atau mungkin bawaan (Edmunds, 2005).



Gambar 2.2 Lengkungan longitudinal tinggi pada bagian medial ditunjukkan pada pasien dengan neurophati, khususnya motor neuropati

2.2.4.1.2 Neurophati Otonom

Tanda-tanda klasik dari neuropati otonom adalah Kulit kering dengan fissuring (Gambar 3), dan Distensi vena pada bagian atas dorsum kaki dan pergelangan kaki (Gambar 4) (Edmunds, 2005).



Gambar 2.3 Kulit kering pada bagian kaki



Gambar 2.4 Distensi vena pada bagian atas dorsum kaki dan pergelangan kaki.

2.2.4.1.3 Neurophati Sensoris

Neurophati sensoris dapan secara sederhanan di deteksi dengan tes monofilamen, dan neurothesiometer (Edmunds, 2005).



Gambar 2.5 Sebelah kiri adalah monofilamen dan sebelah kanan adalah Neurothesiometer

2.2.4.2 Iskemia

Iskemia merupakan hasil dari aterosklerosis pada arteri kaki. Dalam iskemia kritis, warna kulit sering biru merah atau sianosis kehitaman karena gangguan perfusi telah mengakibatkan macetnya darah di arteriol. Dalam iskemia akut, kaki pucat, sering dengan bintik-bintik keunguan, dan tempat tidur kuku berwarna putih atau kebiruan. Ulserasi atau nekrosis adalah presentasi yang paling umum dari iskemia. Kulit tipis, mengkilap dan tanpa rambut dan juga atrofi jaringan subkutan (Edmund, 2005).

2.2.4.3 Deformitas

Penting untuk mengenali kelainan bentuk kaki diabetik. Deformitas sering menyebabkan tonjolan tulang, yang berhubungan dengan tekanan mekanik yang tinggi pada bagian atas kulit. Hal ini menyebabkan ulserasi, terutama jika tidak adanya sensasi nyeri pelindung dan ketika penggunaan sepatu yang tidak sesuai. Idealnya, resiko deformitas harus dikenal sejak awal dan dicegah dengan

penggunaan sepatu yang tepat. Deformitas yang sering terjadi antara lain *Claw toes*, *Pes cavus*, *Hallux rigidus*, *Hallux valgus*, *Hammer toe*, *Mallet toe*, *Fibro-fatty padding depletion*, kaki Charcot, deformitas pada kuku, dan Deformitas yang berhubungan dengan riwayat trauma dan pembedahan (Edmunds, 2005).

2.2.4.4 Kallus

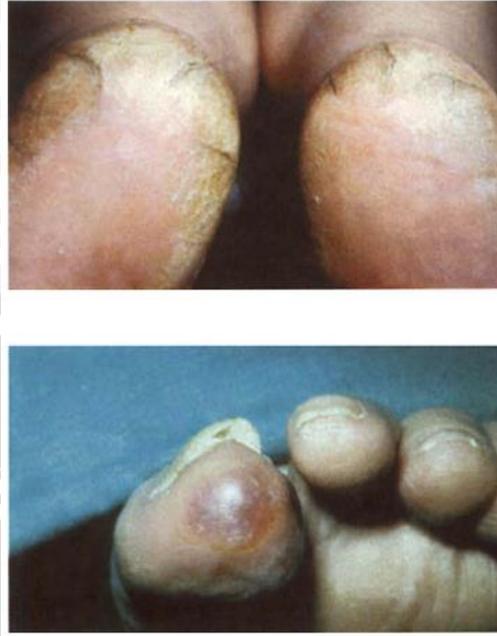
Kallus adalah penebalan epidermis pada area-area tertentu, yang berkembang ditempat yang mengalami tekanan, pergeseran dan gesekan. Hal ini seharusnya tidak diperbolehkan dibiarkan sehingga menjadi berlebihan karena kallus adalah pelopor umum ulserasi dengan adanya neuropati (Edmund, 2005).

2.2.4.5 Bengkak

Pembengkakan jaringan kaki merupakan faktor predisposisi utama dari ulserasi, dan sering menjadi buruk pada penggunaan sepatu tidak sesuai. Hal ini juga menghambat penyembuhan luka (Edmund, 2005).

2.2.4.6 Kerusakan kulit

Tanda klasik dari kerusakan jaringan adalah ulkus kaki. Namun, keretakan kulit dan *bullae* / lepuh (Gambar 6) juga merupakan kerusakan kulit. (Edmund, 2005).



Gambar 2.6 Tanda keretakan kulit dan gambar bagian bawah adalah jaringan kulit yang melepuh

2.2.4.7 Nekrosis

Lesi dari kerusakan kulit dapat berkembang menjadi nekrosis (Gambar 7). Hal ini dapat diidentifikasi dengan adanya jaringan hitam atau coklat yang sudah melemah (Edmund, 2005).



Gambar 2.7 Jaringan nekrosis basah pada jari kaki

2.2.5 Klasifikasi Tukak diabetik

Infeksi pada tukak diabetik umumnya termasuk dalam infeksi sekunder terhadap luka kulit. Diagnosis infeksi kaki diabetik ditegakkan dengan melihat tanda-tanda klinis pasien. Namun, infeksi harus dibedakan dari kolonisasi bakteri, yaitu fenomena fisiologis yang terjadi di seluruh kulit dan berhubungan dengan bakteri virulen baik aerob maupun anaerob yang berasal dari flora kulit, flora endogen atau lingkungan. Fenomena ini dapat dimodifikasi pada kondisi diabetes mellitus, dengan munculnya polimorfik dan pertumbuhan bakteri yang lebih virulen seperti *Staphylococcus aureus* atau *Streptococcus pyogenes*. Perkembangan keparahan dari infeksi terjadi sebagai akibat dari beberapa faktor yang berhubungan dengan karakteristik luka, bakteri patogen dan host. Diagnosis infeksi didasarkan pada adanya setidaknya dua dari tanda-tanda berikut: pembengkakan, indurasi, eritema sekitar lesi, nyeri lokal atau nyeri, kehangatan lokal atau adanya nanah (Chidiac, 2008). Tingkat keparahan infeksi dinilai sesuai dengan Konsensus Internasional tentang sistem klasifikasi Kaki Diabetik dan yang telah di modifikasi oleh IDSA pada tahun 2012 (Tabel 2).

Tabel 2.2 Konsensus Derajat keparahan tukak diabetik oleh *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*

Kelas tukak diabetik	Tanda dan manifestasi klinis
Kelas 1	Tidak ada tanda dan gejala yang menunjukkan adanya infeksi
Kelas 2	Infeksi lokal, lesi hanya melibatkan kulit (tanpa keterlibatan jaringan yang lebih dalam atau tanda-tanda gejala sistemik) dengan setidaknya dua dari tanda-tanda berikut: <ul style="list-style-type: none"> • Rasa hangat di daerah lokal • Eritema > 0,5 - 2 cm di sekitar ulkus • Perlunakan di daerah lokal atau nyeri

	<ul style="list-style-type: none"> • Bengkak atau indurasi di daerah lokal • Pelepasan nanah (tebal, buram keputihan) <p>Kecuali peradangan kulit lainnya (misalnya: trauma, gout, kaki Charcot akut, patah tulang, trombosis, vena stasis)</p>
Kelas 3	<p>Infeksi lokal (temuan yang dijelaskan di atas) ditambah dengan Eritema > 2 cm</p> <p>atau</p> <p>Infeksi yang melibatkan struktur yang lebih dalam dari kulit dan jaringan subkutan, seperti abses, osteomyelitis, septic arthritis atau fasciitis</p> <p>Tidak ada respon inflamasi sistemik (lihat kelas 4)</p>
Kelas 4	<p>Infeksi kaki, dengan adanya respon inflamasi sistemik dimanifestasikan oleh setidaknya dua dari karakteristik berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suhu > 38 ° C atau <36 ° C - <i>Heart rate</i> > 90 bpm - <i>Respiratory rate</i> > 20 per menit - PaCO₂ < 32 mmHg - Leukosit > 12.000 atau < 4000 per mm³ atau 10% dari yang bentuk belum matang.

2.2.6 Penanganan Pasien Tukak diabetik

2.2.6.1 Evaluasi dan Diagnosis Tukak diabetik

Ketika ada pasien diabetes dengan kondisi luka kaki harus dipertimbangkan kemungkinan adanya infeksi dalam setiap luka kaki pada pasien diabetes. Pembuktian kondisi infeksi umumnya mencakup tanda-tanda klasik dari inflamasi (kemerahan, kehangatan, bengkak, perlunakan, atau nyeri) atau sekresi purulen, tetapi juga dapat mencakup tanda-tanda tambahan atau tanda sekunder (misalnya, sekresi nonpurulen, gembur atau jaringan granulasi

yang berubah warna, rusaknya tepi luka, aroma busuk). Klinisi juga harus menyadari faktor yang meningkatkan risiko untuk Tukak diabetik dan terutama mempertimbangkan faktor-faktor infeksi ketika didapati, luka yang tes positif ketika di periksa hingga ke tulang, adanya ulserasi selama lebih dari 30 hari, riwayat ulkus kaki berulang, luka kaki traumatis, adanya penyakit pembuluh darah perifer di anggota badan yang terkena tukak diabetik, riwayat amputasi pada ekstremitas bawah sebelumnya, hilangnya sensasi protektif, adanya insufisiensi ginjal, atau riwayat berjalan tanpa alas kaki. Selain itu, klinisi harus memilih dan rutin menggunakan sistem klasifikasi divalidasi, seperti yang dikembangkan oleh *International Working Group on The Diabetic Foot (IWGDF)* untuk mengklasifikasikan infeksi dan untuk membantu menentukan macam jenis dan tingkat keparahan kasus dan hasil mereka (Lipsky, 2012).

Pasien diabetes dapat mengembangkan berbagai macam jenis luka kaki, dan apapun itu bisa menjadi terinfeksi. Infeksi harus didiagnosa secara klinis berdasarkan adanya sekret purulen (nanah) atau setidaknya 2 dari manifestasi kardinal inflamasi (kemerahan, kehangatan, bengkak atau indurasi, dan perlunakan atau nyeri), tidak semua luka itu terinfeksi. Manajemen infeksi kaki diabetik melibatkan evaluasi dan penentuan tingkat keparahan infeksi sebagai dasar untuk memilih pendekatan yang tepat untuk terapi (Lipsky, 2012).

Evaluasi infeksi harus terjadi pada 3 tingkat, seperti diuraikan dalam tabel 3: pasien secara keseluruhan, anggota badan yang terkena atau kaki, dan luka terinfeksi. Tujuannya adalah untuk menentukan tingkat klinis dan etiologi mikroba dari infeksi, patogenesis luka, setiap hal yang mempengaruhi perubahan biomekanik kaki yang dapat menyebabkan perlukaan, setiap kontribusi penyakit vaskular (terutama arteri), dan adanya konsekuensi sistemik infeksi. Apabila

klinisi kurang keterampilan atau kurang pengalaman untuk melakukan salah satu penilaian tersebut, maka klinisi harus mencari konsultasi ke pihak yang lebih *expert* di bidang tersebut masing-masing (Lipsky, 2004).

Pada pasien tukak diabetik, juga harus dilakukan pemeriksaan guna mengetahui keadaan tulang untuk mengetahui seberapa dalam destruksi jaringan dan kondisi osteomyelitis. Pasien yang dengan tukak diabetik baru harus melalui prosedur pemeriksaan radiografi pada kaki yang terkena dampak untuk mencari kelainan tulang (deformitas, destruksi). Selain itu disarankan untuk menggunakan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) sebagai studi pilihan yang lebih sensitif dan spesifik, terutama ketika abses jaringan lunak dicurigai osteomyelitis. Ketika MRI tidak tersedia atau dikontraindikasikan, dapat dipertimbangkan kombinasi scan tulang radionuklida dan *Scanning labelled WBC* sebagai alternatif terbaik (Lipsky, 2012).

Tabel 2.3 Evaluasi pasien diabetes dengan infeksi kaki

Tingkatan evaluasi berdasarkan area yang akan dinilai	Masalah yang terjadi	Pemeriksaan
Pasien		
Respon sistemik pada infeksi	Demam, mengigil, berkeringat, muntah, hipertensi, dan takikardi	Riwayat dan pemeriksaan fisik
Status metabolik	Deplesi volum, azotemia, hiperglikemia, takipnea, hiperosmolaritas, asidosis	Analisa serum kimiawi dan tes hematologis
Status psikologis / kognitif	Delirium, demensia, gangguan kognitif	Penilaian status mental dan psikologis
Situasi sosial	Mudah lupa, berpotensi untuk tidak patuh,	Wawancara dengan keluarga, teman, dan

	kurangnya dukungan di rumah	profesional pelayanan kesehatan
Tungkai atau kaki		
Biomekanik	Deformitas, antara lain artropathi charcot, <i>claw/hammer toe</i> , dan kalusitis	Pemeriksaan klinis dan radiografi pada kaki
Status vaskular		
<ul style="list-style-type: none"> • Arteri 	Iskemia, nekrosis, atau gangren	Denyut nadi pada kaki, tekanan darah, TcpO ₂ , ultrasosnografi duplex, dan angiogram
<ul style="list-style-type: none"> • Vena 	Edema, stasis, atau trombosis	Pemeriksaaan kulit dan jaringan lunak, dan utrasonografi duplex
Neurophati	Kehilangan sensasi protektif	Sentuhan ringan, penekanan dengan monofilamen, atau persepsi getar
Luka		
Ukuran dan kedalaman	Nekrosis, gangren, munculnya <i>foreign body</i> , dan perubahan dari otot, tendon, bone, atau sendi	Inspect, debride, dan probe pada luka dan radiografi
Keberadaan, luas, dan penyebab infeksi	Purulensi, kehangatan, perlunakan, nyeri, indurasi, selulitis, bullae, krepitus, abses, fasciitis, dan osteomyelitis	Kultur pewarnaan gram, ultrasonografi atau CT untuk deteksi abse di jaringan dalam, dan radiografi dan/atau MRI untuk deteksi osteomyelitis

2.2.6.2 Kultur Mikroba

Kultur mikroba dilaksanakan untuk mengetahui bakteri yang menginfeksi host. Pada luka klinis yang tidak terinfeksi, tidak perlu dilakukn kultur. Pada luka yang terinfeksi, klinisi harus mengirimkan spesimen kultur yang cocok sebelum memulai terapi empirik antibiotik, jika memungkinkan. Kultur mungkin tidak diperlukan untuk infeksi ringan pada pasien yang sebelumnya tidak menerima terapi antibiotik. Klinisi harus mengirimkan spesimen untuk kultur yang berasal dari jaringan dalam, diperoleh dengan biopsi atau kuretase setelah luka telah dibersihkan dan debridemen. Disarankan untuk menghindari spesimen swab, terutama dari luka yang debridemen-nya inadekuat, karena akan memberikan hasil yang kurang akurat (Lipsky,2012).

2.2.6.3 Penanganan Kondisi Infeksi

Sebelum masuk ke penanganan lain perlu dilakukan beberapa hal, salah satunya adalah menentukan kebutuhan untuk rawat inap, karena rawat inap merupakan bagian paling membutuhkan biaya dalam penanganan kondisi tukak diabetik. Kemudian hal yang harus dilakukan petugas kesehatan adalah stabilisasi kondisi pasien. status metabolik merupakan parameter yang harus distabilkan karena dapat mempengaruhi pengembalian keseimbangan elektrolit ; perbaikan kondisi hiperglikemia, hiperosmolalitas, asidosis dan azotemia; dan pengobatan penyakit eksaserbasi. Pascin dengan kondisi kritis yang akan menjalani prosedur operasi harus distabilisasi sebelum masuk ke ruang operasi, meskipun prosedur operasi tidak dapat ditunda lebih dari 48 jam pasca MRS. Peningkatan kontrol glikemi dapat membantu eradikasi infeksi dan penyembuhan luka (Lipsky,2004).

Antibiotik digunakan pada semua luka yang identifikasi terkena infeksi pada pasien Tukak diabetik. Antibiotik tidak direkomendasikan pada luka yang tidak secara klinis tidak mengalami infeksi. Pemilihan antibiotik harus mempertimbangkan rute pemakaian terapi, spektrum mikroorganismenya harus tercakupi, dan durasi terapi. Terapi awal biasanya secara empiris dan harus didasarkan pada keparahan infeksi dan pada data mikrobiologis yang tersedia, seperti hasil kultur dari pewarnaan gram (Lipsky, 2004). Selain itu kesuksesan penanganan infeksi juga ditentukan seberapa baik perawatan luka yang dilakukan (Lipsky, 2012).

Terapi awal antibiotik harus dipilih secara empiris, dan dapat diganti sesuai dengan adanya data pendukung seperti data kultur mikroba dan uji sensitifitas AB. Pemilihan antibiotik empiris harus mempertimbangkan rute pemakaian, cakupan spektrum mikroorganismenya, serta spesifik antibiotik yang akan diberikan. Antibiotik empiris harus didasarkan pada keparahan infeksi dan pada data mikrobiologis yang ada, seperti hasil kultur terakhir dan prevalensi bakteri di daerah (lokal), khususnya pola resistensi antibiotik (Lipsky, 2012).

Terapi antibiotik diberikan untuk semua luka yang terinfeksi, namun harap diperhatikan bahwa penggunaan antibiotik akan percuma apabila tidak disertai dengan perawatan luka yang tepat. Pemilihan terapi harus didasarkan pada keparahan dari infeksi dan kemungkinan agen etiologis (Lipsky, 2012).

- a. Untuk infeksi ringan sampai sedang pada pasien yang sebelumnya tidak menerima pengobatan antibiotik, terapi cukup difokuskan pada kokus gram positif.
- b. Untuk infeksi yang paling parah, digunakan terapi antibiotik empiris spektrum luas, sambil menunggu hasil kultur dan uji sensitifitas antibiotik.

- c. Terapi empiris yang diarahkan pada *Pseudomonas aeruginosa* biasanya tidak diperlukan kecuali jika memang pasien benar-benar terinfeksi oleh bakteri tersebut.
- d. Pertimbangkan untuk melengkapi terapi empiris yang diarahkan terhadap *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) pada pasien dengan riwayat infeksi MRSA, ketika prevalensi lokal kolonisasi atau infeksi MRSA, atau jika secara klinis infeksi terbilang parah.

Terapi antibiotik definitif didasarkan pada hasil kultur yang diperoleh, dan pengujian sensitivitas antimikroba, serta respon klinis pasien terhadap rejimen antibiotik empiris yang telah diberikan. Pemilihan rute pemakaian terapi didasarkan pada tingkat keparahan infeksi, dipilih terapi parenteral untuk kondisi infeksi yang parah sampai sedang, dan kemudian dialihkan ke agen oral ketika secara kondisi sistemik pasien baik dan tersedia hasil kultur. Pasien juga dapat dipilihkan *single agent* antibiotik oral yang bioavailabilitasnya tinggi pada kondisi infeksi ringan-sedang. Terapi topikal antibiotik juga dapat dipilih infeksi superfisial yang ringan. Terapi antibiotik digunakan secara kontinyu hingga bakteri patogen sudah ditemukan. Antibiotik empiris untuk infeksi jaringan lunak digunakan sekitar 1-2 minggu untuk infeksi ringan dan 2-3 minggu untuk infeksi sedang hingga berat (Lipsky 2004).

Pedoman penggunaan antibiotik pada TUKAK DIABETIK dari penelitian di luar negeri, tidak dapat digunakan karena data yang tersedia tidak memungkinkan untuk merekomendasikan regimen antibiotik khusus untuk infeksi kaki diabetik. Hal ini dikarenakan penggunaan antibiotik di setiap negara bahkan daerah berbeda bergantung pada pola infeksi, pola resistensi bakteri pada negara atau daerah tersebut. Agen dapat digunakan, tergantung pada berbagai

pertimbangan klinis, mikrobiologi, epidemiologis, dan keuangan. Pertimbangkan memodifikasi terapi antibiotik ketika hasil kultur sudah keluar. Pada penggunaan AB empiris pada pasien yang tidak responsif, maka terapi antibiotik harus diperluas spektrumnya untuk mencakup spektrum bakterinya. Dosis agen antibiotik harus dipilih sesuai dengan yang disarankan oleh US Food and Drug Administration, produsen obat, dan pengalaman dari penulis resep. Dosis harus dimodifikasi pada pasien dengan disfungsi organ yang relevan (terutama ginjal) dan faktor disfungsi klinis lainnya (Lipsky, 2004).

Durasi dari penggunaan antibiotik tergantung dari keparahan dari infeksi, keberadaan infeksi ke tulang, dan respon klinis terapi. Pasien dengan infeksi kulit dan jaringan lunak biasanya di terapi selama 1-2 minggu (Lipsky, 2012).

2.3 Tinjauan Antibiotik

Antibiotik adalah suatu substansi antibakteri yang didapat dari berbagai spesies mikroorganisme (bakteri, fungi, dan atau *actinomycetes*) yang dapat mensupresi pertumbuhan bahkan membunuh mikroorganisme lainnya. Antibiotik bersifat bakterostatik dan bakterisidal. Bakterostatik adalah suatu obat yang berfungsi untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Keberhasilan terapi ini sangat bergantung pada sistem imun host-nya, sehingga ketika obat dihentikan atau kondisi sistem imun host sedang buruk sewaktu-waktu infeksi dapat muncul kembali. Sedangkan bakterisidal adalah suatu obat yang dapat menyebabkan kematian pada mikroorganisme (Katzung, 1998).

Resistensi antibiotik adalah kemampuan bakteri untuk menetralkan dan melemahkan daya kerja antibiotik. Hal ini dapat terjadi dikarenakan bakteri

terpapar antibiotik terlalu sering akibat pengkonsumsian antibiotik yang kurang tepat. Bakteri dapat menjadi kebal dengan beberapa cara, yaitu (Drlica dan Perlin, 2011) :

1. Merusak antibiotik dengan enzim yang diproduksi.
2. Mengubah reseptor titik tangkap antibiotik.
3. Mengubah fisiko-kimiawi target sasaran antibiotik pada sel bakteri.
4. Antibiotik tidak dapat menembus dinding sel, akibat perubahan sifat dinding sel bakteri.
5. Antibiotik masuk ke dalam sel bakteri, namun segera dikeluarkan dari dalam sel melalui mekanisme transport aktif ke luar sel.

Agen antimikroba diklasifikasikan berdasarkan struktur kimia dan mekanisme kerjanya, antara lain (Brunton, 2006):

1. Agen yang menghambat sintesis dinding sel, antara lain golongan β -lactam (contohnya, golongan penicillin, golongan sefalosporin, dan golongan carbapenem) dan agen yang tidak umum seperti sikloserin, *vancomisin*, and *bacitrasin*.
2. Agen yang langsung bekerja pada membran sel mikroorganisme, dengan meningkatkan permeabilitas membran, antara lain deterjen seperti *polymyxin*; agen antifungal polyene (contohnya, *nystatin* and *amphotericin B*) yang mengikat dinding sel sterol dan lipopeptida daptomisin
3. Agen yang mengganggu fungsi 30S atau 50S subunit ribosomal yang secara reversibel menghambat sintesis protein (e.g., *chloramphenicol*, the *tetracyclines*, *erythromycin*, *clindamycin*, *streptogramins*, *linezolid* dan *aminoglikosida*)

4. Agen yang menghambat sintesis asam nukleat seperti rifamisin (*contohnya, rifampin and rifabutin*), yang menghambat RNA polimerase, dan golongan quinolon, yang menghambat topoisomerase

2.3.1 Antibiotik yang Menghambat Sintesis Dinding Sel

Antibiotik golongan ini adalah antibiotik dengan cakupan dan jenis yang banyak. Terdapat banyak golongan antara lain golongan penisilin, sefalosporin, dan golongan lain seperti karbapenem dan monobacam. Antibiotik yang sering digunakan pada tukak diabetik adalah golongan penisilin, sefalosporin dan karbapenem (Katzung, 1998).

2.3.1.1 Antibiotik Golongan Penisilin

2.3.1.1.1 Farmakodinamik Antibiotik Golongan Penisilin

Penisilin termasuk dalam antibiotik golongan beta-laktam karena memiliki cincin laktam beranggota empat yang unik. Antibiotik beta-laktam mempunyai mekanisme kerja antibakteri yang secara umum menyebabkan kerusakan dinding sel bakteri. Mekanismenya, yang pertama obat berikatan dengan reseptor, reseptornya adalah Protein pengikat sel (PBP = *penicillin-binding proteins*). Setelah obat melekat pada reseptornya, maka reaksi transpeptidasi dihambat dan sintesis peptidoglikannya dihambat sehingga terjadi penghambatan dari sintesis dinding sel. Kemudian terjadi inaktivasi suatu inhibitor enzim autolitik dalam dinding sel. Hal ini mengaktifkan enzim autolitik pada beberapa mikroorganisme dan dapat mengakibatkan lisis sel pada lingkungan yang isotonis. Penisilin dapat bersifat bakterisidal apabila sintesis peptidoglikan aktif terjadi (Katzung, 1998).

Penisilin dapat memiliki aktifitas kuantitatif yang berbeda pada organisme tertentu. Penisilin G dapat bersifat letal pada kebanyakan bakteri gram positif yang rentan. Kepekaan antibiotik pada mikroorganisme baik gram positif maupun gram negatif dapat berbeda bergantung pada jumlah dan macam reseptor obat tersebut; pada jumlah relatif peptidoglikan yang ada (biasanya jauh lebih banyak pada gram positif); jumlah lipid dalam dinding sel; serta pada perbedaan kimiawi lain yang menentukan pengikatan, penetrasi, dan resistensi terhadap lisis dan ruptur (Katzung, 1998).

2.3.1.1.2 Farmakokinetik Antibiotik Golongan Penisilin

Pemberian secara oral dan parenteral sangat berbeda pengaruhnya pada proses absorpsi. Apabila secara parenteral obat akan langsung masuk ke sirkulasi sistemik, sedangkan secara oral, absorpsi obat sangat bergantung pada kestabilan asam dan ikatan proteinnya. Untuk mencegah interkasi dengan makanan, maka penisilin diberikan 1 jam sebelum atau setelah makan. Pada masa distribusi, obat didistribusikan masuk ke dalam cairan tubuh dan jaringan. Penisilin tidak larut di dalam sel dan tidak masuk ke dalam dinding sel yang hidup, melainkan terikat kuat dalam protein. Pada masa eliminasi, penisilin yang diabsorpsi akan dieksresi cepat oleh ginjal ke dalam urin. Eksresi penisilin sebagian dilakukan oleh ginjal, akan tetapi sekitar 3-15% eksresi penisilin dilakukan di sputum dan air susu (Katzung, 1998).

2.3.1.2 Antibiotik Golongan Sefalosporin

Antibiotik sefalosporin merupakan antibiotik yang dihasilkan dari jamur *cephalosporium* yang menyerupai penisilin. Antibiotik sefalosporin merupakan

antibiotik yang resisten terhadap beta laktamase akan tetapi sensitif terhadap bakteri gram negatif dan bakteri gram positif. Mekanisme kerja sefalosporin hampir sama dengan penisilin, yaitu yang pertama obat berikatan dengan PBP yang spesifik (PBPs). Kemudian sintesis dinding sel dihambat dengan penghambatan transpeptidasi peptidoglikan, sehingga mengaktifkan enzim autolitik pada beberapa mikroorganisme dan dapat mengakibatkan rudapaksa sehingga bakteri mati (Katzung, 1998).

Sefalosporin dibagi menjadi beberapa generasi, antara lain :

- **Sefalosporin Generasi Pertama**

Generasi ini terdiri dari sefadroksil, sefazolin, sefaleksin, sfalotin, sefapirin, dan sefadrin. Obat generasi ini sangat aktif terhadap bakteri kokus gram positif, gram negatif dan kokus anaerob. Pada kokus gram positif, antibiotik sensitif terhadap pneumokokus, streptokokus viridan, dan grup streptokokus A hemolitikus dan *Staphylococcus Aureus*. Pada bakteri gram negatif *Escherchia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Proteus mirabilis* bereaksi sensitif. AB ini juga dapat bereaksi rendah terhadap *Pseudomonas aeroginosa*, *Proteus indol* positif, *Enterobacter*, *Serritia marcescens*, *Citrobacter*, dan *Acinobacter*. Pada kokus anaerob (contohnya, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) biasanya sensitif, tetapi tidak pada *B fragilis* (Katzung, 1998).

Profil farmakokinetika : absorpsi diusus sangat bervariasi. Konsentrasi dalam urin biasanya tinggi, kadar di jaringan bervariasi dan biasanya lebih rendah dari kadar pada serum. Ekskresi terutamanya melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubular ke dalam urin. Penggunaan obat penghambat sekresi tubulus (misal, probenesid) dapat meningkat

konsentrasi obat dalam serum. Pada pasien gagal ginjal, dosis harus diturunkan (Katzung, 1998).

- **Sefalosporin Generasi Kedua**

Generasi ini terdiri dari sefaklor, sefamandol, sefonisid, seforanid, sefoksitin, sefmetazol, sefotetan, sefuroksim, sefprozil, lorakarbef, dan sefpodoksim. Profil masing-masing obat didapati perbedaab aktivitas, farmakokinetik, dan toksisitas. Obat generasi pada umumnya sensitif terhadap bakteri yng hampir sama dengan generasi satu, akan tetapi cakupan bakteri gram negatif lebih luas. Pada bakteri gram negatif *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* indol positif, biasanya sensitif. Sefaklor, sefamandol, sefonisid, seforanid, dan sefuroksim sensitif terhadap *H Influenzae* tetapi tidak terhadap *Serratia* atau *B fragilis*, sebaliknya sefoksitin, sefmetazol, dan sefotetan aktif terhadap *B fragilis* dan beberapa strain *Serratia* tetapi tidak pada *H influenzae*. Seluruh generasi 2 tidak sensitif terhadap enterokokus dan *P aeruginosa* (Katzung,1998).

Profil farmakokinetik : sefaklor, sefuroksim aksetil, sefprozil, sefpodoksim, dan lokarbef dapat diberikan secara oral.

- **Sefalosporin Generasi Ketiga**

Generasi ke III, Sefoperazon,sefotaksim, seftazidim, seftizoksim, seftriakson, sefiksim, dan moksalaktam. Aktivitasnya terhadap kuman Gram-negatif lebih kuat dan lebih luas lagi dan meliputi *Pseudomonas* dan *Bacteroides*, khususnya seftazidim. Istomewanya obat ini (kecuali sefoperazon) dapat mencapai sistem syaraf pusat (SSP). Resistensinya

terhadap laktamase juga lebih kuat, tetapi khasiatnya terhadap stafilokok jauh lebih rendah (Katzung, 1998).

- **Sefalosporin Generasi Keempat**

Generasi ke IV, Sefepim dan sefpirom. Merupakan antibiotik generasi sefalosporin terbaru (1993) sangat resisten terhadap laktamase, sefepim juga aktif sekali terhadap *Pseudomonas*. Sefalosporin generasi keempat memiliki aktivitas yang lebih bagus terhadap bakteri gram negatif dibandingkan dengan sefalosporin generasi pertama dan kedua dan memiliki aktivitas in vitro terhadap bakteri gram negatif yang biasanya resisten terhadap sefalosporin generasi ketiga, termasuk *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterobacteriaceae*. Selain itu, mereka mungkin lebih aktif terhadap bakteri gram positif dibandingkan dengan beberapa sefalosporin generasi ketiga (University of Masschutes Medical school, 2011).

2.3.1.3 Antibiotik Golongan Karbapenem

Karbapenem adalah obat golongan baru yang strukturnya berhubungan dengan antibiotik beta-laktam. Obat pertama dari golongan ini yang dipelajari adalah imipenem. Imipenem memiliki spektrum luas dengan aktivitas baik terhadap kebanyakan batang gram negatif, organisme gram positif, dan anaerob. Obat ini resisten terhadap beta-laktamase, akan tetapi diaktifkan oleh dihidropeptidase dalam tubulus ginjal, menghasilkan urin yang rendah. Akibatnya, obat ini diberikan bersama-sama dengan penghambat dihidropeptidase silastin, untuk penggunaan klinis (Katzung, 1998).

Penetrasi imipenem ke cairan dan jaringan tubuh baik, termasuk cairan serebrospinalis. Dosis dikurangi untuk pasien dengan kondisi insufisiensi ginjal, dan pada dosis tambahan harus diberikan hemodialisis (Katzung, 1998).

2.3.1.4 Antibiotik Vankomisin

Vankomisin adalah antibiotik yang dihasilkan oleh *Streptococcus orientalis*. Dengan pengecualian *Flavobacterium*, yang hanya aktif terhadap bakteri gram positif, terutama staphylococci. Vankomisin adalah glycopeptide dengan berat molekul 1500, larut dalam air dan cukup stabil (Brunton, 2006).

2.3.1.4.1 Farmakodinamik Antibiotik Vankomisin

Vankomisin menghambat sintesis dinding sel dengan mengikat kuat ujung D-Ala-D-Ala dari pentapeptide peptidoglikan yang baru (Gambar 43-5). hambatan transglukosilase mencegah perpanjangan lebih lanjut dari peptidoglikan dan cross-link, sehingga Peptidoglikan melemah dan sel menjadi rentan untuk lisis. Membran sel juga rusak dan berkontribusi pada efek antibakteri (Brunton, 2006)..

Resistensi terhadap vankomisin pada enterococci karena modifikasi dari D-Ala-D-Ala pengikatan blok peptidoglikan di mana terminal D-Ala digantikan oleh D-laktat. Hal ini mengakibatkan hilangnya ikatan hidrogen penting yang memfasilitasi tinggi afinitas pengikatan vankomisin untuk target dan hilangnya aktivitas. Mekanisme ini juga hadir dalam strain *Staphylococcus vankomisin-tahan S* (MIC 32 g / mL), yang telah memperoleh penentu resistensi enterococcal. Mekanisme untuk kerentanan vankomisin mengurangi vankomisin antara strain (MIC = 8-16 g / mL) tidak diketahui (Brunton, 2006).

Vankomisin adalah bakterisida untuk bakteri gram positif dengan konsentrasi 0,5-10 g / mL. Kebanyakan patogen staphylococci, termasuk yang memproduksi laktamase dan mereka tahan terhadap methicillin dan nafcillin, yang dibunuh oleh 4 g / mL atau kurang. Vankomisin membunuh staphylococcus relatif lambat dan hanya jika sel-sel yang aktif membagi, tingkat kurang daripada penisilin baik in vitro dan in vivo. Vankomisin yang sinergis dengan gentamisin dan streptomisin terhadap E faecium dan faecalis E strain yang tidak menunjukkan tingkat tinggi resistensi aminoglikosida (Brunton, 2006).

2.3.1.4.3 Farmakinetik Antibiotik Vankomisin

Vankomisin diserap hanya sedikit di saluran usus dan diberikan secara oral hanya untuk pengobatan antibiotik terkait enterocolitis yang disebabkan oleh Clostridium difficile. Dosis parenteral harus diberikan secara intravena. Sebuah infus intravena 1 jam, 1 g menghasilkan kadar 15-30 g / mL selama 1-2 jam. Obat ini didistribusikan secara luas dalam tubuh. Tingkat cairan cerebrospinal 7-30% dari konsentrasi serum simultan tercapai jika ada peradangan meningeal. Sembilan puluh persen dari obat diekskresikan oleh filtrasi glomerulus. Di hadapan insufisiensi ginjal, akumulasi mencolok mungkin terjadi (Tabel 43-2). Pada pasien anephric fungsional, setengah-hidup vankomisin adalah 6-10 hari. Obat ini tidak dihapus oleh hemodialisis (Brunton, 2006).

2.3.2 Antibiotik yang Bekerja pada Membran Sel Mikroorganisme

Semua sel hidup pasti diliputi oleh membran sitoplasma, yang berfungsi sebagai sawar permeabilitas yang selektif, transpor aktif, dan mengontrol komposisi dalam sel. Jika integritas sitoplasma sudah rusak maka makromolekul

dan ion akan lepas dari sel sehingga mengakibatkan kematian sel. Contoh dari antibiotik ini adalah amfoterisin B, azoles, Polien, Polimiksin (Katzung, 1998).

2.3.3 Antibiotik Bekerja Melalui Penghambatan Sintesis Protein

Pada antibiotik jenis ini terdapat dua jenis. Jenis yang pertama adalah agen yang mengganggu fungsi dari subunit ribosom 30S atau 50S sehingga terjadi penghambatan sintesis protein yang reversibel, biasanya bersifat bakteriostatik (contohnya, kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, klindaisin, streptogramin, and linezolid). Kemudian agen yang berikatan dengan subunit ribosom 30S dan mengganggu sintesis protein, jenis ini biasanya bakterisidal (contohnya, golongan aminoglikosida). (Brunton, 2006).

2.3.3.1 Antibiotik Golongan Aminoglikosida

Aminoglikosida adalah sekelompok obat-obat bakterisid yang berasal dari berbagai spesies *Streptomyces* dan mempunyai sifat kimiawi, antimikroba, farmakologi, dan efek toksik yang sama. Pada saat ini, kelompok ini mencakup streptomisin, neomisin, kanamisin, amikasin, gentamisin, tobramisin; sisomisin, netilmisin, dan lain-lain. Semua obat ini menghambat sintesis protein pada bakteri dan mempunyai kelemahan dalam bermacam-macam tipe resistensi. Semua aminoglikosida mempunyai potensi ototoksik dan nefrotoksik. Semua dapat menumpuk pada insufisiensi ginjal, dan dosis harus disesuaikan pada pasien dengan penyakit ginjal (Katzung, 1998).

Aminoglikosida digunakan secara luas terhadap bakteri enterik gram negatif terutama pada bakteremia, sepsis, atau endokarditis. Streptomisin merupakan yang tertua dan paling banyak dipelajari dari kelompok

aminoglikosida. Gentamisin, tobramisin, dan amikasin merupakan aminoglikosida yang paling banyak digunakan saat ini. Neomisin dan kanamisin sekarang sudah sangat dibatasi untuk penggunaan oral atau topikal (Katzung,1998).

Aminoglikosida merupakan turunan aminocyclitol yang memiliki konsentrasi tergantung pada aktivitas bakterisidal terhadap bakteri Gram-negatif aerobik melalui ikatan antarmuka antara 30S dan 50S subunit ribosom. Secara umum, Bakteri anaerob resisten jika dilawan dengan antibiotik ini karena transportasi aminoglikosida ke dalam sel membutuhkan oksigen. *Dibasic cations* (misalnya, magnesium, kalsium), dan kondisi asam dapat menurunkan aksinya dalam uji in vitro. Streptomisin dan kanamisin memiliki aktivitas yang buruk terhadap beberapa bakteri Gram-negatif, terutama *P. aeruginosa*. Beberapa organisme Gram-positif (misalnya, streptokokus) relatif tahan terhadap semua golongan aminoglikosida, namun kombinasi dengan beberapa penisilin atau vankomisin, secara sinergis organisme ini dapat dihambat atau dibunuh. Aminoglikosida dapat memiliki efek pasca-antibiotik terhadap bakteri Gram-negatif, sehingga hal ini dapat dimanfaatkan dengan menggunakan interval dosis lebih jarang (Anderson, 2002).

2.3.3.1.2 Farmakodinamik Antibiotik Aminoglikosida

Aminoglikosida bersifat bakterisid untuk organisme yang peka dengan cara Penghambatan ireversibel sintesis proteln. Namun, mekanisme yang tepat aktivitas bakterisid ini tidak jelas. Proses awal ialah penetrasi melalui selubung sel. Proses ini sebagianberupa transpor aktif, sebagian lagi berupa difusi pasif. Peristiwa terakhir ini akan ditingkatkan dengan adanya obat-obat

yang aktif terhadap dinding sel, misalnya penisilin. Karena transpor aktif merupakan proses yang bergantung pada oksigen, aminoglikosida relatif tidak efektif terhadap kuman anaerob (Katzung,1998).

Setelah memasuki sel, aminoglikosida akan mengikatkan diri dengan reseptor pada subunit 30S ribosom bakteri. Reseptor ini, beberapa di antaranya telah dimurnikan, merupakan protein di bawah kendali kromosom. Sintesis protein ribosom dihambat oleh aminoglikosida paling sedikit melalui 3 cara: (1) Dengan mengganggu "kompleks awal" pembentukan peptida; (2) dengan menginduksi kesalahan membaca kode pada *mRNA template*, yang menyebabkan penggabungan asam amino yang salah ke dalam peptida; dan (3) menyebabkan suatu pemecahan polisom menjadi monosom yang tak berfungsi (Katzung,1998).

2.3.3.1.3 Farmakokinetik Antibiotik Aminoglikosida

Aminoglikosida diabsorpsi sangat sedikit atau tidak sama sekali pada saluran pencernaan yang utuh tetapi mungkin diabsorpsi bila ada ulserasi, Dengan demikian seluruh dosis per oral diekskresikan kedalam feses. Setelah suntikan intramuskular, aminoglikosida diabsorpsi dengan baik, memberikan konsentrasi puncak di dalam darah dalam 30-90 menit. Hanya 10% dari obat-obat yang diabsorpsi terikat pada protein plasma.Kadang-kadang aminoglikosida diberikan secara intravena (Katzung,1998).

Aminoglikosida merupakan senyawa yang sangat polar, oleh karena itu aminoglikosida tidak segera masuk ke dalam sel serta sebagian besar tersingkir dari susunan saraf pusat dan mata. Dalam keadaan peradangan yang aktif, kadar dalam cairan serebrospinalis mencapai 20 % kadar plasma,

dan pada meningitis neonatus kadarnya dapat lebih tinggi lagi. Suntikan intratekal atau intraventrikular dibutuhkan untuk mencapai kadar tinggi di dalam cairan serebrospinalis. Walaupun dengan pemberian suntikan parenteral, konsentrasi aminoglikosida di dalam jaringan tidak tinggi kecuali di korteks ginjal. Konsentrasi dalam cairan sekresi juga tidak banyak; di dalam empedu, mungkin mencapai 30% dari kadar darah. Difusi ke dalam pleura atau cairan sinovial mungkin mencapai konsentrasi 50- 90% dari kadar plasma dengan terapi jangka panjang. Tidak ada penghancuran metabolik yang bermakna melalui metabolisme oleh mekanisme tubuh individu yang menerima aminoglikosida. Waktu paruh serum ialah 2-3 jam. Ekskresi terutama dengan filtrasi glomerulus dan akan berkurang bila fungsi ginjal terganggu. Aminoglikosida sebagian dan secara tak teratur hilang dengan hemodialisis, misalnya 40-60% untuk gentamisin dan bahkan kurang efektif dengan dialisis peritoneal (Katzung,1998).

Pada individu dengan gangguan fungsi ginjal, terdapat bahaya akumulasi obat dan efek toksik. Karena itu, baik dosis obat yang dibuat konstan dan interval waktu pemberian obat diperpanjang, atau interval waktu pemberian obat tetap dan dosisnya dikurangi. Normogram dan rumus-rumus telah dibuat berhubungan dengan kadar kreatinin serum untuk menentukan seri pengobatan. Rumus yang paling sederhana membagi dosis (yang dihitung berdasarkan fungsi ginjal yang normal) dengan nilai kreatinin serum (mg/dl). Jadi, pasien dengan berat badan 60 kg dan fungsi ginjal normal dapat menerima 300 mg/hari gentamisin yang diberikan 100 mg setiap 8 jam. Seorang pasien dengan berat badan 60 kg dengan kreatinin serum 3 mg/dL seharusnya menerima 100 mg/hari dengan cara 33 mg setiap 8 jam. Namun, terdapat cukup

variasi kadar aminoglikosida dalam serum pada pasien yang berbeda dengan nilai kreatinin serum yang sama. Karena itu, lebih disukai, terutama bila menggunakan dosis yang lebih tinggi, mengukur kadar obat di dalam darah untuk menghindari keracunan yang hebat. Kadar puncak harus dicapai setengah hingga satu jam setelah infus; kadar terendah harus dicapai tepat sebelum infus berikutnya (Katzung,1998).

2.3.3.2 Antibiotik Tetrasiklin

Tetrasiklin terikat pada subunit 30S ribosom mikroba. Tetrasiklin menghambat sintesis protein dengan menghambat pelekatan aminoasil-tRNA yang bermuatan. Jadi, mencegah muatan asam amino baru ke dalam rantai peptida yang baru. Kerja ini biasanya bersifat bakteriostatik dan reversibel bila pemberian obat dihentikan. Resistensi terhadap tetrasiklin akibat oleh perubahan permeabilitas selubung sel mikroba. Pada sel yang peka, obat ini dikonsentrasikan dari lingkungan oleh suatu proses transpor aktif bergantung pada energi dan tidak segera meninggalkan sel tersebut. Pada sel yang resisten, obat ini tidak ditransfer aktif ke dalam sel atau meninggalkan sel dengan cepat sehingga konsentrasi penghambatan tidak dapat dipetuhankan. Hal ini sering dikendalikan oleh plasmid. Sel mamalia tidak aktif mengkonsentrasi tetrasiklin (Katzung,1998).

2.3.3.2.1 Farmakodinamik Antibiotik Tetrasiklin

Tetrasiklin merupakan prototipe obat antimikroba berspektrum luas. Tetrasiklin bersifat bakteriostatik untuk banyak bakteri gram positif dan gram negatif, termasuk beberapa anerob; untuk riketsia, klamidia, mikoplasma, dan bentuk L; serta untuk beberapa protozoa, misalnya amuba. Konsentrasi

tetrasiklin yang setara di dalam cairan tubuh atau jaringan mempunyai aktivitas antimikroba yang kira-kira setara. Minosiklin dapat mempunyai sifat lipofilik yang lebih besar daripada turunan lainnya. Banyak perbedaan dalam aktivitas yang disebutkan untuk masing-masing obat tetrasiklin mempunyai arti yang kecil dan kepentingannya terbatas. Perbedaan kemanjuran klinik terutama dihubungkan pada sifat absorpsi, distribusi, dan ekskresi masing-masing obat. Namun, ada perbedaan besar dalam kerentanan strain yang berbeda dari spesies mikroorganisme tertentu. Oleh karena itu, tes laboratorium penting pada isolat klinik (Katzung,1998).

Sebagian tetrasiklin yang memasuki mikroorganisme secara difusi pasif dan sebagian lagi melalui proses transfer aktif yang bergantung pada energi. Sebagai akibatnya, sel yang rentan mengkonsentrasi obat tersebut sehingga konsentrasi obat intrasel jauh lebih tinggi daripada konsentrasi obat ekstrasel. Setelah masuk ke dalam sel, tetrasiklin terikat reversibel ke reseptor pada subunit 30S ribosom bakteri dalam posisi yang menghambat pengikatan aminoasil-rRNA ke tempat akseptor pada kompleks mRNA ribosom. Obat ini efektif mencegah penambahan asam amino baru ke rantai peptida yang tumbuh, yang menghambat sintesis protein. penghambatan selektif terhadap sintesis protein dalam mikroorganisme sebagian besar dapat diterangkan dengan kegagalan sel mamalia untuk mengkonsentrasi tetrasiklin (Katzung,1998).

2.3.3.2.1 Farmakokinetik Antibiotik Tetrasiklin

Tetrasiklin diabsorpsi agak tidak teratur dari saluran pencernaan. Sebagian tetrasiklin yang diberikan per oral tetap di saluran lumen usus, mengubah flora usus, dan di ekskresikan ke dalam tinja. Sementara hanya

30% saja klortetrasiklin serta 60-80% tetrasiklin, oksitetrasiklin, dan demeklosiklin diabsorpsi dalam usus, doksisisiklin dan minosiklin diabsorpsi sebanyak 90-100%. Absorpsi terutama terjadi di dalam usus halus bagian atas dan terbaik diabsorpsi bila tidak ada makanan (Katzung,1998).

Di dalam darah, 40 -80% berbagai tetrasiklin terikat dengan prorein. Dengan dosis oral 500 mg per 6 jam tetrasiklin hidroklorid dan oksitetrasiklin akan mencapai kadar puncak 4-6 $\mu\text{g/mL}$. Dengan doksisisiklin dan minosiklin, kadar puncak agak lebih rendah (2-4 $\mu\text{g/mL}$). Suntikan tetrasiklin intravena memberikan kadar yang agak lebih tinggi hanya untuk sementara waktu. Obat ini didistribusikan luas ke jaringan dan cairan tubuh, kecuali untuk cairan serebrospinalis, di mana konsentrasinya rendah. Minosiklin bersifat unik dalam hal tercapainya konsentrasi yang sangat tinggi di dalam air mata dan liur. Tetrasiklin melintasi plasenta untuk mencapai janin dan juga diekskresikan ke dalam air susu. Sebagai akibat pengkelatan dengan kalsium, tetrasiklin berikatan dengan tulang dan gigi yang sedang tumbuh (Katzung,1998).

Tetrasiklin terutama diekskresikan melalui cairan empedu dan urin. Konsentrasi di dalam empedu 10 kali lebih tinggi daripada dalam serum; beberapa obat yang diekskresikan ke dalam empedu direabsorpsi dari usus (sirkulasi enterohepatik) dan berguna untuk mempertahankan kadar serumnya. Sepuluh sampai 50% berbagai tetrasiklin diekskresikan ke dalam urin, terutama melalui filtrasi glomerulus. Bersihan ginjal tetrasiklin berkisar antara 10 sampai 90 mL/menit. Sepuluh sampai 40% obat tersebut dalam tubuh diekskresikan ke dalam tinja (Katzung,1998).

2.3.3.3 Antibiotik Kloramfenikol

Kloramfenikol melekat pada subunit 50S ribosom. Kloramfenikol mengganggu dengan pengikatan asam amino baru pada rantai peptida yang mulai timbul, sebagian besar karena kloramfenol menghambat peptidil transferase. Kloramfenikol terutama bersifat bakteriostatik, dan pertumbuhan mikroorganisme dimulai lagi (yaitu, kerja obat bersifat reversibel) bila pemberian obat dihentikan (Katzung,1998).

Mikroorganisme yang resisten terhadap kloramfenikol membentuk enzim kloramfenikol asetiltransferase, yang merusak aktivitas obat. Frbduksi enzim ini biasanya dikontrol oleh suatu plasmid (Katzung,1998).

2.3.3.3.1 Farmakodinamik Antibiotik Kloramfenikol

Kloramfenikol adalah suatu penghambat kuat sintesis protein mikroba dan mempunyai efek yang kecil pada fungsi metabolisme mikroba lainnya. Kloramfenikol terikat secara reversibel pada tempat reseptor subunit 50S ribosom bakteri. Obat ini sangat mengganggu penggabungan asam amino ke peptida baru yang dibentuk dengan menghambat kerja peptidil transferase. Kloramfenikol juga menghambat sintesis protein mitokondria sel sumsum tulang mamalia tetapi efek terhadap sel-sel utuh lain tidak besar (Katzung,1998).

Kloramfenikol bersifat bakteriostatik untuk kebanyakan bakteri dan untuk riketsia tetapi tidak efektif secara klinik terhadap klamidia. Kerjanya reversibel dengan hilangnya obat tersebut. Kebanyakan bakteri gram positif dihambat oleh kloramfenikol pada konsentrasi 1-10 µg/mL, dan banyak bakteri gram negatif dihambat oleh konsentrasi 2-5 µg/mL. Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, dan beberapa strain Bacteroides sangat rentan, dan

untuk mereka mungkin kloramfenikol bersifat bakterisidal. Beberapa salmonela rentan, tetapi resistensi yang diperantarai plasmid terhadap kloramfenikol tampak dengan peningkatan frekuensi (Katzung,1998).

2.3.3.3.2 Farmakokinetik Antibiotik Kloramfenikol

Setelah pemberian per oral, kristal kloramfenikol mengalami absorpsi secara cepat dan lengkap. Dengan dosis harian 2 g per oral, biasanya kadar darah mencapai 8 µg/mL. Kloramfenikol palmitat, yang diberikan pada anak-anak dengan dosis sampai 50mg/kg/hari per oral, dihidrolisis dalam usus untuk menghasilkan kloramfenikol bebas, tapi kadar darah yang biasa jarang melebihi 10 µg/mL. Untuk suntikan parenteral, kloramfenikol suksinat dengan dosis 25-50 mg/kg/hari secara intravena atau intramuskular, menghasilkan kloramfenikol bebas dengan jalan hidrolisis, yang menghasilkan kadar dalam darah yang agak lebih rendah daripada yang dicapai pada obat yang diberikan per oral. Setelah absorpsi, kloramfenikol didistribusikan secara luas ke semua jaringan dan cairan tubuh, termasuk susunan saraf pusat dan cairan serebrospinalis. Pada kenyataannya, konsentrasi kloramfenikol dalam jaringan otak mungkin setara dengan kadar dalam serum suatu sifat unik untuk pengobatan infeksi susunan saraf pusat. Dari kloramfenikol yang bersirkulasi, kira-kira 30% terikat pada protein. Obat ini mudah menembus membran sel. Sebagian besar obat ini diinaktifkan dalam tubuh oleh konjugasi dengan asam glukuronat (terutama di dalam hati) atau dengan reduksi menjadi aril amin yang tidak aktif. Ekskresi kloramfenikol aktif (kira-kira 10% dosis total yang diberikan) dan produk degradasi inaktif (kira-kira 90% dari dosis total) terjadi melalui urin. Obat aktif mungkin terutama dibersihkan oleh sekresi tubulus. Produk

inaktif terutama oleh sekresi tubulus. Hanya sebagian kecil obat aktif diekskresikan ke dalam empedu atau tinja. Dosis sistemik kloramfenikol tidak perlu diubah pada insufisiensi ginjal, tetapi harus sangat dikurangi pada gagal hati (Katzung,1998).

2.3.3.4 Antibiotik Makrolida (Eritromisin)

Obat ini terikat pada subunit 50S ribosom dan dapat berkompetisi dengan linkomisin pada tempat pengikatan (suatu 23S rRNA). Makrolida dapat mengganggu dengan pembentukan kompleks pemula untuk sintesis rantai peptida atau dapat mengganggu reaksi translokasi aminoasil (Katzung,1998).

Beberapa bakteri yang resisten terhadap makrolida tidak mempunyai reseptor yang tepat pada ribosom (melalui metilasi bagian reseptor); hal ini mungkin di bawah kendali Plasmid atau kromosom (Katzung,1998).

2.3.3.5 Antibiotik Linkomisin (Klindamisin)

Linkomisin terikat pada Subunit 50S ribosom mikroba dan serupa makrolida dalam tempat pengikatan, aktivitas antibakteri, dan cara kerjanya. Di antara kedua obat ini mungkin terdapat sifat saling mempengaruhi, mungkin karena mereka mempunyai reseptor yang sama (Katzung,1998).

Mutan kromosom resisten terhadap linkomisin karena tidak adanya tempat pengikatan pada subunit 50S (Katzung,1998).

2.3.4 Antibiotik Bekerja Melalui Penghambatan Sintesis Asam Nukleat

Obat seperti aktinomisin merupakan penghambat DNA yang efektif. Sebenarnya, mereka membentuk kompleks dengan DNA oleh pengikat residu deoksiganosin. Kompleks DNA-aktinomisin menghambat RNA polimer yang

bergantung pada DNA dan menghambat pembentukan DNA. Aktinomisin juga menghambat replikasi virus DNA. Mitomisin menyebabkan ikatan silang yang kuat pada pelengkap DNA dan kemudian menghambat replikasi DNA. Baik aktinomisin dan mitomisin menghambat sel bakteri maupun binatang tetapi tidak cukup efektif untuk digunakan dalam kemoterapi antimikroba (Katzung, 1998).

2.3.4.1 Antibiotik Golongan Florokuinolon

Antibiotik golongan kuinolon dan flurokuinolon adalah penghambat kuat sintesis asam nukleat. Obat ini menghambat DNA girase (topoisomerase II), merupakan enzim yang bertanggungjawab pada terbuca tutupnya lilitan DNA. Kedua untai DNA helix ganda harus dipisahkan untuk memungkinkan terjadinya replikasi atau transkripsi DNA. Namun, pemisahan kedua untai DNA tersebut akan menyebabkan terjadinya *supercoiling* (pembentukan gulungan DNA) positif yang berlebihan pada DNA tersebut. Enzim DNA girase bakteri bertanggung jawab untuk melakukan pengenalan *supercoiling* negatif yang kontinyu ke dalam DNA (Brunton, 2006).

Senyawa floroquinolon merupakan senyawa bakterisida yang kuat terhadap *E. Coli* dan berbagai spesies *salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campylobacter*, dan *Neisseria*. Konsentrasi hambat minimal untuk 90% mikroorganisme ini kurang dari 0,2 µg/ml (Brunton, 2006).

2.3.5 Penggunaan Klinis Antibiotik

Perkembangan obat-obat antimikroba sangatlah pesat. Hal ini merupakan suatu efek pencegah akan munculnya suatu efek resistensi. Resistensi dapat

mengakibatkan kondisi superinfeksi sehingga pengobatan dengan antibiotik sudah tidak memadai. Perkembangan yang sangat pesat juga mengakibatkan banyaknya jenis antibiotik (Katzung,1998).

Tujuan penggunaan antibiotik adalah membunuh atau menghambat mikroorganisme yang menginfeksi pasien. Penggunaan didasarkan pada bakteri yang menginfeksi pasien tersebut. Akan tetapi, pada banyak situasi antibiotik diberikan tanpa mengetahui secara pasti bakteri patogen atau mikroorganisme yang menginfeksi. Hal ini biasanya dilakukan ketika pasien membutuhkan suatu penanganan cepat dan selagi menunggu hasil kultur mikroba. Setelah mikroba diketahui, diberikan antibiotik yang spesifik pada mikroorganisme yang menginfeksi. Antibiotik yang diberikan diawal tersebut dinamakan antibiotik empiris sedangkan paska hasil kultur adalah antibiotik definitif (Katzung,1998).

2.3.5.1 Antibiotik Empiris

Antibiotik empiris adalah antibiotik yang dipergunakan sebagai terapi awal dimana situasi klinik kuman patogen penyebab penyakit tidak diketahui pada saat terapi dimulai-atau, bila kuman patogen penyebab diketahui, kepekaannya terhadap antimikroba tertentu tidak diketahui, Penggunaan antimikroba seperti ini juga disebut terapi dugaan yaitu terapi yang dimulai pada anggapan infeksi yang berdasarkan pengalaman luas dengan situasi klinik yang sama dibandingkan informasi spesifik tentang penyakit pasien (Katzung,1998).

Prinsip dasar terapi empirik ialah bahwa pengobatan infeksi sebaiknya dilakukan sedini mungkin. Penundaan pemberian antimikroba sampai mendapatkan hasil kultur kuman dan juga tes kepekaan (biasanya 13 hari) dapat menyebabkan pasien mengalami penyakit yang serius atau kematian.

Terdapat banyak keadaan klinik dimana hal ini benar-misalnya, pasien neutropenia berat yang mengalami infeksi dapat meninggal dalam beberapa jam bila terapi yang efektif tidak dimulai atau pada kondisi Tukak diabetik, lama keluarnya hasil kultur dapat mengembangkan patogenesis dari kaki diabetik menjadi infeksi sistemik. Di lain pihak, para klinisi juga harus mengenali banyak keadaan di mana terapi empirik tidak diperlukan, sehingga antimikroba dapat ditangguhkan sampai mendapatkan hasil kultur dan tes kepekaan (Katzung,1998).

Permulaan terapi empirik (dan, sampai tingkat tertentu, semua terapi antimikroba) harus sesuai dengan protokol yang jelas (Katzung,1998):

1. Menentukan diagnosis klinik suatu infeksi mikroba: Menggunakan semua data yang tersedia, klinisi seharusnya menyimpulkan bahwa adanya bukti infeksi dan kemudian harus berusaha untuk menentukan letak anatomis dari infeksi.
2. Mendapatkan bahan pemeriksaan laboratorium: Pemeriksaan bahan laboratorium secara mikroskopis (metode pewarnaan Gram atau lainnya) dapat memberikan informasi yang dapat dipercaya dalam satu jam atau lebih tentang mikoba yang patogen. Kultur atau pemeriksaan khusus lainnya (misalnya deteksi antigen dengan imunofluoresens atau metode lain) akan memberikan diagnosis etiologi dalam 1 atau 2 hari pada kebanyakan kasus. Darah dan bahan-bahan dari tempat infeksi (misalnya urin dari pasien yang diduga mengalami infeksi saluran kemih; sputum dari pasien dengan pneumonia) biasa didapat. Bahan pemeriksaan untuk diagnosis mikrobiologis paling baik dikumpulkan sebelum pemberian antimikroba, karena pemilihan

antimikroba yang tepat dapat menghilangkan atau menekan organisme penyebab, dengan demikian menyulitkan pembuatan diagnosis. Identifikasi kuman penyebab memungkinkan memilih terapi antimikroba dengan pengurangan toksisitas dan biaya.

3. Menentukan diagnosis mikrobiologis: Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan hasil laboratorium yang segera didapat (misalnya, pewarnaan Gram untuk sputum), klinisi seharusnya menentukan diagnosis mikrobiologis spesifik secepat mungkin. Dalam beberapa keadaan, hal ini cukup spesifik dan tepat (misalnya, seorang pasien dengan pneumonia lobaris dengan mikroorganisme yang mirip pneumokokus pada pewarnaan Gram dari sputum); pada kasus lain, mungkin tidak ada petunjuk untuk diagnosis bakteriologis yang spesifik.
4. Menentukan perlunya terapi empirik: Ini merupakan keputusan klinik yang sebagian berdasarkan pada pengalaman. Terapi empirik merupakan indikasi bila ada risiko bermakna dari penyakit yang serius bila infeksi dibiarkan berlanjut tanpa terapi selama waktu yang dibutuhkan laboratorium untuk mengidentifikasi kuman penyebab dan untuk menentukan pola kepekaan antimikrobanya (biasanya 1-3 hari). Sistem identifikasi cepat dan tes kepekaan telah tersedia, yang dapat mengurangi interval waktu ini secara bermakna.
5. Mengadakan pengobatan: pemilihan terapi empirik dapat berdasarkan diagnosis mikrobiologis, dimana data kepekaan terhadap antimikroba kurang tersedia (misalnya, berdasarkan pewarnaan Gram atau hasil kultur pendahuluan); pada diagnosis klinik tanpa informasi mikrobiologis lebih lanjut (misalnya, selulitis, meningitis, pneumonia);

atau gabungan dari keduanya. Bila tidak ada informasi mikrobiologis, maka spektrum antimikroba dari obat yang dipilih harus lebih besar dibandingkan bila informasi kuman patogen diketahui. Pemilihan obat antimikroba yang berdasarkan dugaan etiologi bukanlah suatu pengetahuan yang eksak. Pemilihan dari beberapa preparat yang berpotensi aktif bergantung pada faktor inang, faktor farmakologis, pola mikrobiologis lokal, dan pilihan penulis resep. Faktor inang mencakup efek samping yang telah dialami sebelumnya, kapasitas eliminasi atau detoksifikasi (biasanya tergantung pada fungsi ginjal dan hati), kelainan metabolik atau genetik yang menjadi predisposisi toksisitas obat (misalnya, defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase), interaksi obat yang potensial yang berasal dari terapi obat-obat lain, umur pasien, dan kehamilan. Faktor farmakologis mencakup kinetik absorpsi, distribusi, dan eliminasi, jalur eliminasi, kemampuan obat untuk penetrasi ke tempat infeksi, dan potensi toksisitas obat tersebut. pola mikrobiologis lokal meliputi pengetahuan tentang sensitivitas organisme dan antimikroba yang umum pada tempat tersebut (misalnya *S aureus* yang resisten terhadap metisilin atau organisme Gram negatif yang resisten terhadap berbagai macam obat dapat menjadi penyebab umum pada infeksi nosokomial). Akhirnya, lebih banyak pertimbangan diberikan pada biaya terapi antimikroba.

2.3.5.2 Interpretasi Hasil Kultur

Bahan pemeriksaan yang diperoleh dan yang diproses dengan benar untuk kultur sering memberikan informasi yang dapat dipercaya mengenai penyebab infeksi. Pada beberapa keadaan, organisme yang menjadi penyebab

infeksi tidak tumbuh dalam kultur. Alasan untuk ini meliputi kesalahan mengambil sampel (misalnya mengirimkan bahan yang salah untuk kultur); mendapatkan kultur setelah terapi antimikroba dimulai; infeksi yang disebabkan oleh kuman yang tidak lazim (misalnya strefokokus yang kekurangan nutrisi); tidak dapat dibiakkan (misalnya treponema pallidum, riketsia) atau organisme yang tumbuh lambat (misalnya Brucella, *Cardiobacterium hominis*) dimana biakan dibuang sebelum hasilnya positif; tidak meminta kultur yang tepat untuk dilakukan (misalnya, memerlukan kultur bakteri bila infeksi disebabkan oleh mikobakteri atau jamur); atau tidak meminta media khusus (misalnya, media CyE untuk isolasi *Legionella*). Demikian juga, kultur dapat positif untuk organisme yang tidak bertanggung jawab untuk infeksi. Hal ini dapat terjadi bila bahan untuk pemeriksaan terkontaminasi sewaktu pengambilan atau selama diproses di laboratorium tetapi paling umum terjadi bila bahan pemeriksaan yang berasal dari tempat tidak steril (misalnya sporum, kulit) dikirim untuk kultur dan organisme yang secara normal berkoloni pada tempatnya tumbuh. Melakukan kultur semikuantitatif mungkin membantu pada keadaan terakhir ini, karena dengan mendapatkan sejumlah besar kuman patogen (terutama dengan sedikit flora normal) merupakan tanda untuk membedakannya dengan organisme komensal. Begitu juga, pemeriksaan mikroskopis bahan yang diwarnai akan menolong karena dengan adanya leukosit dan organisme yang satu jenis menyokong peranannya sebagai kuman patogen (Katzung,1998).

2.3.5.3 Tes Sensitifitas

Tes kepekaan kuman patogen terhadap antimikroba merupakan prosedur klinik yang biasa. Tes ini mengukur konsentrasi obat yang

diperlukan untuk menghambat pertumbuhan organisme (kadar hambatan minimum, KHM) atau yang membunuh organisme (kadar letal minimum: KLM; dengan bakteri, juga disebut kadar bakterisida minimum, KBM). Hasil tes ini kemudian dapat dibandingkan dengan obat yang konsentrasinya diketahui di berbagai bagian tubuh dan studi yang berhubungan dengan hasil klinik dengan KHM atau KLM untuk menentukan apakah organisme sebaiknya dianggap sensitif atau resisten. Hanya KHM yang secara rutin diukur pada kebanyakan laboratorium, karena nilai ini dasar yang cukup untuk pengobatan kebanyakan infeksi (Katzung,1998).

Dua metode uji kepekaan yang digunakan secara umum ialah difusi cakram (agar) atau metode *KirbyBauer* dan metode pengeceran kaldu. Pada metode difusi cakram, suatu cakram yang mengandung sejumlah antimikroba yang sudah distandardisasi ditempatkan pada cawan agar yang ditanami dengan bakteri yang akan diuji. Bakteri kemudian dibiarkan tumbuh di bawah kondisi yang benar-benar terkontrol sedangkan antibiotik berdifusi keluar menuju agar. Diameter daerah penghambatan berhubungan dengan KHM walaupun ukuran diameter tidak dapat dibandingkan antara obat satu dengan obat yang lain. Pada metode pengeceran kaldu, bakteri ditanam kedalam media cair yang mengandung antimikroba dengan konsentrasi yang berbeda secara bertingkat untuk menentukan langsung KHM-nya (Katzung,1998).

Metode difusi cakram memuaskan untuk menentukan kepekaan kombinasi antimikroba-organisme, dan semuanya dibutuhkan bila oleh pola kepekaan organisme bersifat dua (yaitu, sangat peka atau sangat resisten, dengan sedikit kasus antara), seperti terlihat pada kepekaan *S aureus* terhadap penisilin G. Namun, bila tidak ada garis pemisah yang tegas antara kepekaan

dan resistensi, penentuan KHM mungkin sangat menolong untuk menentukan terapi (Katzung,1998).

Hasil tes kepekaan laboratorium biasanya berhubungan dengan respons klinik. Namun, pasien yang mengalami infeksi dan diberi antimikroba yang menunjukkan tidak efektif pada test in vitro masih dapat sembuh dengan memuaskan. Mekanisme pertahanan inang mungkin cukup untuk memungkinkan penyembuhan pada banyak kasus, dan banyak contoh bukti bahwa antimikroba dengan konsentrasi di bawah KHM dapat mempunyai efek yang menguntungkan, misalnya meningkatkan fagositosis kuman dan membunuhnya dengan sel fagosit (Katzung,1998).

2.3.6 Bakteri Penginfeksi Tukak diabetik

Pada pasien tukak diabetik biasanya diinfeksi oleh lebih dari satu jenis organisme. Adapun kuman yang menginfeksi adalah bakteri gram positif, bakteri gram negatif, bakteri anaerob, dan jamur. Bakteri gram positif yang menginfeksi adalah *Staphylococcus aureus* (sensitif dan resisten methicillin), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, dan spesies *Coryne bacterium* (*Diphtheroid*). Selain itu, terdapat juga Bakteri gram negatif, antara lain *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Serratia sp.*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Acinetobacter sp.* Terdapat juga bakteri-bakteri anaerob, yaitu *Peptococcus magnus*, *Peptostreptococcus sp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides sp.*, *Clostridium perfringens*, dan *Clostridium sp.* Golongan fungi, yaitu *Candida albicans*, dan *Candida sp* (Frykberg, 2000).

Tabel 2.4 Bakteri Penginfeksi Pasien Tukak Diabetik (Frykberg, 2000)

Bakteri Aerob (Gram +)	Bakteri Aerob (Gram -)
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensitif dan resisten methicillin) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (staphylococci negatif koagulase) Spesies <i>Streptococcus</i> <i>Enterococcus</i> (Strep. faecalis, Group D Streptococcus) Spesies <i>Corynebacterium</i> (Difteroid)	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Escherichia coli</i> Spesies <i>Klebsiella</i> Spesies <i>Serratia</i> <i>Enterobactercloacae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Spesies <i>Acinetobacter</i>
Bakteri Anaerob	Fungi
<i>Peptococcus magnus</i> Spesies <i>Peptostreptococcus</i> <i>Bacteroides fragilis</i> Spesies <i>Bacteroides</i> <i>Clostridium perfringens</i> Spesies <i>Clostridium</i>	<i>Candida albicans</i> Spesies <i>Candida</i>

2.3.7 Penggunaan Antibiotik pada Tukak Diabetik

Penanganan awal pasien tukak diabetic adalah pemberian antibiotik empiris. Terdapat beberapa guideline yang membahas antibiotic empiris yang dapat digunakan untuk pasien tukak diabetic. Pemilihan antibiotik seharusnya menggunakan pedoman lokal yaitu berdasarkan peta kuman yang ada di daerah tersebut, akan tetapi tidak didapatkan suatu pedoman lokal yang dipublikasikan di Indonesia. Jadi, digunakan pedoman IDSA yang berisi kumpulan rangkuman dari antibiotik yang digunakan pada pasien tukak diabetic dari beberapa studi oleh Lipsky (2004 dan 2012). Selain itu, terdapat juga suatu pedoman yang dijelaskan oleh Leese, 2009 yang menggunakan penilaian derajat keparahan luka IDSA sebagai dasar pemilihan antibiotik. Berikut adalah antibiotik yang

digunakan pada pasien tukak diabetik menurut Leese, 2009; Lipsky, 2004; dan 2012.

Tabel 2.5 Beberapa Studi Antibiotik pada berbagai pasien tukak diabetik (Lipsky,2012).

Antibiotik	Tipe/ keparahan infeksi
IDSA 2012	
1. Metronidazol + seftriakson vs ticarcillin / clavulanat (IV)	Orang tua, derajat Wagner 1–3
2. Seftobiprol vs vankomisin + seftazidim (IV)	cSSSI
3. Piperasillin/ tazobactam vs ampicillin/ sulbaktam (IV)	Sedang-berat tukak diabetik terinfeksi
4. Daptomycin vs vancomycin atau Semisynthetic penicillin (IV)	Tukak diabetik gram positif
5. Ertapenem vs piperacillin/ tazobactam (IV)	Sedang-berat tukak diabetik terinfeksi
6. Moxifloxacin (IV to PO)vs piperacillin/ tazobactam (IV) to amoxicillin/ clavulanate(PO)	cSSSI, termasuk tukak diabetik (tidak diklasifikasikan)
7. Pexiganan (topical) vs ofloxacin(PO)	Tukak diabetik dengan infeksi ringan
8. Ceftriaxone vs fluoroquinolone(IV)	“Severe limb-threatening” DFI
9. Moxifloxacin vs amoxicillin/ clavulanate (IV to PO)	cSSSI, termasuk DFI
10. Tigecycline vs ertapenem (IV)	Diidentifikasi DFI ± osteomyelitis
11. Piperacillin/ tazobactam vs imipenem/ cilastatin(IV)	DFI parah, termasuk Osteomyelitis

Pada infeksi ringan disarankan untuk menggunakan antibiotik empiris dengan rute oral (Leese, 2009). Akan tetapi, pada pasien yang masuk rumah

sakit atau dirawat inap biasanya diberi inisiasi antibiotik secara intravena (Frykberg, 2000). Bakteri yang biasa menginfeksi pada tukak diabetik derajat 2 IDSA adalah *S. aureus* (seringkali *staphylococci* koagulase-negatif) atau *streptococci* beta-hemolitik. Apabila terdapat riwayat pasien menggunakan antibiotik sebelumnya, bakteri yang biasanya menginfeksi adalah *enterococci* dan bakteri batang gram-negatif (Leese, 2009). Antibiotik empiris yang disarankan adalah Flucloxacilin 1 g, Doxycycline 200 mg, dan Clindamycin 300 mg (Leese, 2009). Selain itu disarankan untuk pasien dengan derajat ini menggunakan dicloxacillin, cephalexin, trimethoprim-sulfamethoxazole, amoxicillin / clavulanate, atau levofloxacin (Lipsky, 2004).

Antibiotik yang disarankan untuk infeksi sedang adalah co-amoxiclav 1,2 g tiga kali sehari (intravena), selain itu bisa digunakan Ciprofloxacin 400 mg dua kali sehari (intravena) dan Metronidazole 3 x 500 mg intravena tambahkan vancomycin apabila diduga terinfeksi MRSA (Leese, 2009). Sedangkan, menurut pedoman IDSA yang ditulis oleh Lipsky pada tahun 2004 antibiotik yang disarankan untuk pasien dengan derajat 3 IDSA adalah Levofloxacin, Cefoxitin, Ceftriaxone, Ampicilin/ Sulbactam, Linezolid (dengan atau tanpa azateonam), Daptomycin (dengan atau tanpa azatreonam), Ertapenem, Cefurxime dengan atau tanpa metronidazole, Ticarcilin/ Clavulatane, Piperacilin/tazobactam, Levofloxacin atau Ciprofloxacin dengan Clindamycin.

Antibiotik yang disarankan untuk infeksi berat adalah IV piperacillin/tazobactam 4,5 g 3dd ditambah vancomycin apabila diduga terinfeksi MRSA, apabila pasien alergi penisilin disarankan untuk menggunakan Ciprofloxacin 400 mg dua kali sehari (intravena) dan Metronidazole 3 x 500 mg intravena

tambahkan vancomycin apabila diduga terinfeksi MRSA (Leese, 2009). Menurut pedoman lain antibiotik yang disarankan untuk pasien dengan derajat 4 IDSA adalah Piperacilin / Tazobactam, Levofloxacin/ Ciprofloxacin dengan Clindamycin, Imipenem- Cilastatin, Vancomycin (untuk infeksi MRSA) dan ceftazidime (dengan atau tanpa metronidazole) (Lipsky, 2004).

Tabel 2.6 Agen antibiotik yang direkomendasikan berdasarkan tingkat keparahan tukak diabetik (Lipsky, 2012).

Tingkat keparahan infeksi	Patogen yang mungkin menginfeksi	Agen Antibiotik
Ringan (biasanya diterapi dengan agen per oral)	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA : <i>methicilin sensitive Staphylococcus aureus</i>); Streptokokus spp	Dikloksasilin Klindamisin Sefaleksin Levofloksasin Amoksisilin-klavulanat
	<i>Methicilin Resistent Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Doksisiklin Trimetroprim/ sulfametoksazol
Sedang (oral/parenteral) hingga Berat (biasanya parenteral)	MSSA; Streptokokus spp; Enterobacteriaceae; Anaerob obligat	Levofloxacin Cefoxitin Ceftriaxone Ampicillin-sulbactam Moxifloxacin Ertapenem Tigecycline Levofloxacin atau ciprofloxacin dengan clindamycin Imipenem-cilastatin
	MRSA	Linezolid Daptomisin Vankomisin

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin-tazobactam
	MRSA, Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas</i> , dan anaerob obligat	Vancomycin, ceftazidime, cefepime, piperacillin- tazobactam, aztreonam, atau carbapenem

Tabel 2.7 Agen antibiotik yang direkomendasikan berdasarkan bakteri penginfeksi (Leese, 2009).

Bakteri	Antibiotik	
	Primer	Alternatif
<i>Staphylococcus aureus</i>	Penicillinase-resistant penicillin (e.g. fucloxacillin)	<ul style="list-style-type: none"> • Doxycycline, atau • Clindamycin.
Meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomycin, • Teicoplanin, atau • Diskusikan pilihan lainnya dengan spesialis 	<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicin dengan : <ul style="list-style-type: none"> ○ Trimethoprim, ○ Doxycycline, atau ○ Fusidic acid, • Co-trimoxazole, atau • Linezolid
Beta-haemolytic streptococcus	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin. 	<ul style="list-style-type: none"> • Clindamycin.
Enterococcus	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin, or • Co-amoxiclav. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomycin, or • Linezolid
<i>Pseudomonas</i> (gram-negative bacillus)	<ul style="list-style-type: none"> • Quinolones (e.g. high-dose ciprofloxacin). 	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacillin-tazobactam, or • Meropenem.
Anaerob	<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazole. 	<ul style="list-style-type: none"> • Clindamycin.

Tabel 2.8 Agen antibiotik yang direkomendasikan berdasarkan tingkat keparahan Tukak Diabetik (Lipsky, 2004)

Antibiotik	Infeksi Ringan	Infeksi Sedang	Infeksi Berat
Dicloxacillin	√		
Clindamycin	√		
Cephalexin	√		
Trimethoprim-sulfamethoxazole	√	√	
Amoxicillin/ clavulanate	√	√	
Levofloxacin	√	√	
Cefoxitin		√	
Ceftriaxone		√	
Ampicillin/sulbactam		√	
Linezolid (dengan atau tanpa aztreonam)		√	
Daptomycin (dengan atau tanpa aztreonam)		√	
Ertapenem		√	
Cefuroxime dengan atau tanpa metronidazole		√	
Ticarcillin/ clavulanate		√	
Piperacillin/ tazobactam		√	√
Levofloxacin atau ciprofloxacin dengan clindamycin		√	√
Imipenem-cilastatin			√
Vancomycin dan ceftazidime (dengan atau tanpa metronidazole)			√

Tabel 2.9 Agen antibiotik yang direkomendasikan berdasarkan tingkat keparahan tukak diabetik (Leese, 2009)

Infeksi Ringan	Infeksi Sedang	Infeksi Berat
Pilihan utama <ul style="list-style-type: none"> • Doxycycline 100 mg bd, atau • Clindamycin 	Pilihan utama <ul style="list-style-type: none"> • IV co-amoxiclav 1.2 g tds. Pilihan utama untuk oral <ul style="list-style-type: none"> • Co-amoxiclav 625 mg tds, atau 	Pilihan utama <ul style="list-style-type: none"> • IV piperacillin / tazobactam 4.5 g tds, <ul style="list-style-type: none"> ○ Tambahkan IV vancomycin jika

<p>300–450 mg qds.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Co-trimoxazole 960 mg bd. <p>Alternatif</p> <ul style="list-style-type: none"> • IV ciprofoxacin 400 mg tds dan IV metronidazole 500 mg tds (tambahkan IV vancomycin jika diduga terdapat infeksi MRSA), atau • IV gentamicin dan IV metronidazole 500 mg tds (tambahkan IV vancomycin jika diduga terdapat infeksi MRSA). <p>Alternatif oral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciprofoxacin 500–750 mg bd dan metronidazole 400 mg tds, atau • Ciprofoxacin 500–750 mg bd dan clindamycin 300–450 mg qds. 	<p>diduga terdapat infeksi MRSA (konsentrasi 15–20 mg/L).</p> <p>Apabila alergi penisilin</p> <ul style="list-style-type: none"> • IV ciprofoxacin 400 mg bd dan IV metronidazole 500 mg tds. <p>Penggantian oral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciprofoxacin 500–750 mg bd dan metronidazole 400 mg tds, atau • Ciprofoxacin 500–750 mg bd dan clindamycin 300–450 mg qds.
------------------------	---	--