

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Diabetes Melitus

II.1.1. Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit yang diakibatkan adanya gangguan metabolisme dalam tubuh dengan karakteristik hiperglikemia terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya. Hiperglikemia merupakan kondisi medis berupa peningkatan kadar glukosa darah melebihi batas normal yang menjadi karakteristik penyakit DM. Berdasarkan penyebabnya DM dapat diklasifikasikan menjadi empat kelompok, yaitu DM tipe 1, tipe 2, gestasional dan tipe lainya (Soelistijo, 2021).

DM tipe 1 merupakan diabetes yang disebabkan karena kenaikan kadar gula darah akibat kerusakan sel beta pankreas sehingga tidak ada sama sekali memproduksi insulin. Insulin adalah hormon yang dihasilkan oleh pankreas untuk mencerna gula dalam darah. Penderita DM tipe 1 membutuhkan asupan insulin dari luar tubuhnya. Sedangkan DM tipe 2 disebabkan adanya kenaikan gula darah karena penurunan sekresi insulin yang rendah oleh kelenjar pankreas. Selanjutnya DM tipe gestasional, adanya kenaikan gula darah pada selama masa kehamilan, gangguan ini biasanya terjadi pada minggu ke-24 kehamilan dan kadar gula darah akan kembali normal setelah persalinan (Kementerian Kesehatan RI., 2020).

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Terdapat berbagai keluhan yang ditemukan pada pasien DM diantaranya keluhan poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya, lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (Soelistijo, 2021).

II.1.2. Faktor Risiko

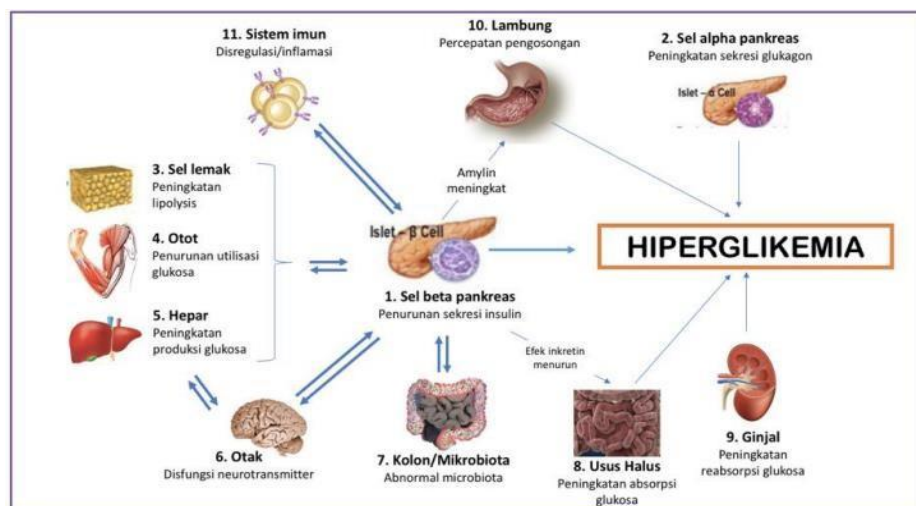
Faktor risiko atau pencetus yang berkontribusi terhadap kejadian DM dapat diklasifikasikan menjadi dua faktor risiko yaitu tidak dapat dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi diantaranya ras, etnik, umur, jenis kelamin, riwayat keluarga, riwayat melahirkan bayi >4.000 gram, dan riwayat lahir dengan berat badan lahir bayi rendah <2500 gram. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi yaitu obesitas, kurangnya aktifitas fisik, hipertensi, dislipidemia, diet tidak seimbang (tinggi kalori), kondisi prediabetes yang

ditandai dengan toleransi glukosa terganggu (140-199 mg/dl) atau gula darah puasa terganggu (< 140 mg/dl) serta merokok (Kementerian Kesehatan RI., 2020).

II.1.3. Patofisiologi

Secara umum terjadinya DM disebabkan adanya gangguan karbohidrat, protein dan lemak yang dikarenakan jumlah insulin tidak sesuai dengan kebutuhan dan insulin tidak bekerja optimal. Patofisiologi kerusakan sentral yang menyebabkan DM tipe 2 yaitu resistensi insulin pada sel otot dan hati serta kegagalan sel beta pankreas. Adapun organ lain yang terlibat pada DM tipe 2 yang berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa yaitu jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa) dan otak (resistensi insulin) (Soelistijo, 2021).

Sentral dalam patogenesis pasien diabetes melitus tipe 2 tidak hanya otot, hepar dan sel beta pankreas tetapi terdapat delapan organ lain yang berperan (Schwartz *et al.*, 2016).



Gambar II.1. *The Egregious Eleven* organ yang mempengaruhi gangguan glukosa (Soelistijo, 2021).

Secara garis besar patogenesis DM tipe 2 disebabkan oleh sebelas hal yaitu:

1. Kegagalan sel beta pankreas

Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan artinya fungsi dari sel beta sudah sangat berkurang dan obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, agonis *glucagon-like peptide* (GLP-1) dan penghambat dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).

2. Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa berfungsi pada sintesis glukagon dimana saat keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan produksi glukosa hati. Obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA), penghambat DPP-4 dan amilin.

3. Sel lemak

Sel lemak yang resistensi terhadap efek antilipolisis dari insulin menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas *Free Fatty Acid* (FFA) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis dan mencetuskan resistensi insulin di hepar dan otot sehingga mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoksitas. Obat yang bekerja pada jalur ini adalah tiazolidinedion.

4. Otot

Pada pasien diabetes melitus tipe 2 didapatkan adanya gangguan pada kinerja insulin yang multipel di intramioselular yang diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, sehingga terjadi gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja pada jalur ini adalah metformin dan tiazolidinedion.

5. Hepar

Pada pasien diabetes melitus tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hepar meningkat. Obat yang bekerja pada jalur ini adalah metformin.

6. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obsese baik yang menderita diabetes melitus ataupun tidak diabetes melitus didapatkan adanya hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Obat yang bekerja pada jalur ini adalah GLP-1 RA, amilin dan bromokriptin.

7. Kolon/ mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berkontribusi dalam keadaan hiperglikemia. Mikrobiota usus terbukti berhubungan dengan diabetes melitus tipe 1, tipe 2 dan obesitas sehingga menjelaskan bahwa hanya sebagai individu berat badan berlebih akan menjadi diabetes melitus. Probiotik dan prebiotik diperkirakan sebagai mediator untuk menangani keadaan hiperglikemia.

8. Usus halus

Glukosa yang ditelan memicu respons insulin jauh lebih besar dibandingkan bila diberi secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek inkretin ini diperankan oleh dua hormon yaitu GLP-1 dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Pada pasien diabetes melitus tipe 2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap hormon GIP. Hormon inkretin juga segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja DPP-4 adalah penghambat DPP-4. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan

karbohidrat melalui kinerja enzim alfa glukosidase yang akan memecah polisakarida menjadi monosakarida, dan kemudian diserap oleh usus sehingga berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim alfa glukosidase adalah acarbose.

9. Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163gram glukosa sehari. 90% dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran enzim *sodium glucose co-transporter-2* (SGLT-2) pada bagian *convulated* tubulus proksimal, dan 10% sisanya akan diabsorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urin. Pada pasien diabetes melitus terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, sehingga terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa di dalam tubulus ginjal dan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat reabsorpsi kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin. Obat yang bekerja di jalur ini adalah dapagliflozin, empagliflozin dan canagliflozin.

10. Lambung

Penurunan produksi amilin pada diabetes merupakan konsekuensi kerusakan sel beta pankreas. Penurunan kadar amilin menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus yang berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa postprandial.

11. Sistem imun

Terdapat bukti bahwa sitokin menginduksi respon fase kuat (disebut sebagai inflamasi derajat rendah, merupakan bagian dari aktivasi sistem imun bawaan/ innate) yang berhubungan erat dengan patogenesis diabetes melitus tipe 2 dan berkaitan dengan komplikasi seperti dislipidemia dan aterosklerosis. Inflamasi sistemik derajat rendah berperan dalam induksi stres pada endoplasma akibat peningkatan kebutuhan metabolisme untuk insulin.

II.1.4. Diagnosis

Diagnosis diabetes melitus didasarkan pada pemeriksaan kadar glukosa puasa, tes toleransi glukosa oral (TTGO), atau hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}). Hiperglikemia akan berkembang secara signifikan tetapi gangguan glikemia puasa dan postprandial memiliki perjalanan waktu yang berbeda. Oleh karena itu, nilai batas yang ditetapkan tidak sesuai sepenuhnya dalam identifikasi pasien dengan diabetes melitus. Sehingga perlu dilakukan konfirmasi hasil tes dengan tes lainnya kecuali jika berbagai gejala klinis klasik ditemukan (Wochenschr *et al.*, 2019).

Tabel II. 1. Kadar Tes Laboratorium Darah Untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes (Soelistijo, 2021)

	Glukosa darah puasa (mg/dl)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dl)	HbA _{1c} (%)
Diabetes	≥ 126	≥ 200	$\geq 6,5$
Prediabetes	100 – 125	140 – 199	5,7 – 6,4
Normal	70 – 99	70 – 139	$< 5,7$

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal maupun kriteria DM maka digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang terdiri dari Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) dan Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT). GDPT terjadi ketika hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100 – 125 mg/dl dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam < 140 mg/dl. TGT terpenuhi jika hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan GDP < 100 mg/dl. Diagnosis prediabetes dapat dikategorikan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA_{1c} yang menunjukkan angka 5,7–6,4 % (Kementerian Kesehatan RI., 2020).

II.1.5. Komplikasi

Penderita DM tipe 2 memiliki risiko lebih tinggi mengalami sejumlah penyakit komplikasi yang serius. Penderita umumnya dapat hidup selama beberapa tahun tanpa menunjukkan adanya gejala komplikasi apapun. Selama waktu tersebut kadar glukosa darah yang tinggi secara signifikan dapat merusak tubuh dan menyebabkan komplikasi yang mempengaruhi organ seperti jantung dan pembuluh darah, mata, ginjal dan saraf. Penderita DM juga memiliki risiko lebih terkena infeksi (IDF Diabetes Atlas Fifth Edition, 2011). Gangguan komplikasi pada pasien DM tipe 2 dapat dibagi menjadi dua yaitu komplikasi akut dan kronik. Komplikasi kronik merupakan komplikasi metabolik ataupun komplikasi vaskular jangka panjang yaitu makroangiopati dan mikroangiopati. Salah satu keluhan neuropati yang umum dialami adalah neuropati sensorik ataupun neuropati otonom (Soelistijo, 2021).

II.2. Ulkus Diabetikum

II.2.1. Definisi

Ulkus adalah luka di kaki dapat timbul akibat cedera yang terjadi karena adanya benturan, tusukan, maupun gesekan. Ulkus dapat muncul akibat terjadinya kerusakan saraf yang menyebabkan kaki berubah bentuk, mati rasa dan adanya penebalan kulit yang keras serta rapuh. Keadaan tersebut menyebabkan kulit mudah pecah dan menjadi ulkus (Tandra, 2020). Ulkus

diabetikum merupakan cedera lokal pada jaringan kulit, terjadi pada pasien DM tipe 2 yang dapat meningkatkan risiko amputasi dan kematian pasien (Mavrogenis *et al.*, 2018).

II.2.2. Etiologi Ulkus Diabetikum

Penyebab terjadinya ulkus diabetikum disebabkan adanya kelainan neuropati perifer, angiopati perifer dan resistensi terhadap infeksi (Amin & Doupis, 2016). Inflamasi yang terjadi pada kulit akibat trauma atau benturan, asam urat, fraktur atau patah tulang dan kelainan bentuk kaki merupakan penyebab lain terjadinya ulkus diabetikum (Mavrogenis *et al.*, 2018).

1. Neuropati Perifer

Kelainan neuropati perifer merupakan disfungsi saraf perifer yang menyebabkan hilangnya sensasi pada kaki, gerakan, dan aspek kesehatan lainnya tergantung pada saraf yang terkena. Neuropati terjadi akibat adanya kelainan metabolik karena hiperglikemia. Akibat kelainan dari neuropati perifer dapat menyebabkan gangguan sistem saraf motorik, sensorik dan otonom. Neuropati motorik menyebabkan perubahan kemampuan tubuh untuk mengkoordinasikan gerakan sehingga terjadi deformitas kaki, kaki *charcot*, jari kaki martil, cakar dan memicu atrofi otot kaki yang mengakibatkan osteomilitis (Noor *et al.*, 2015).

Neuropati sensorik menyebabkan terjadinya kerusakan saraf sensorik dan cedera berulang pada kaki sehingga mengakibatkan gangguan integritas kulit yang menjadi pintu masuk invasi mikroba. Hal ini dapat menjadi penyebab ulkus tidak kunjung sembuh dan jika tahap parah akan membentuk ulkus kronis. Hilangnya sensasi atau rasa kebas sering kali menyebabkan trauma atau lesi akibat penggunaan ukuran sepatu yang tidak pas, paparan sinar matahari dan benturan benda asing. Neuropati otonom menyebabkan penurunan fungsi kelenjar keringat di kaki sehingga kulit kaki menjadi kering dan hilang kemampuan akan pelembab alaminya yang menyebabkan kulit lebih rentan rusak serta berkembangnya infeksi (Noor *et al.*, 2015).

2. Peripheral Artery Disease (PAD)

Penyakit arteri perifer adalah penyakit pada ekstremitas bawah akibat terjadinya penyumbatan arteri yang disebabkan oleh aterosklerosis. Perkembangannya mengalami proses yang bertahap dimana arteri menjadi tersumbat, menyempit, dan fungsinya melemah. Penyumbatan aterosklerosis pada pembuluh darah arteri dapat menyebabkan iskemia akut dan kronis. Penderita diabetes memiliki suplai aliran darah yang tidak memadai sehingga dapat memperburuk kondisi iskemia perifer penyebab ulkus bercabang. Pasokan darah yang tidak tepat ke perifer dapat menyebabkan penyembuhan luka yang buruk. Penurunan perfusi arteri menyebabkan denyut nadi perifer berkurang sehingga pasien berisiko mengalami ulkus infeksi dengan tingkat

penyembuhan yang terganggu dan akhirnya mengarah ke keadaan kronis yang melibatkan gangren dan amputasi.

3. Penyebab risiko lainnya

Beberapa faktor lain yang mengakibatkan terjadinya ulkus diabetikum yaitu kelainan bentuk kaki akibat adanya peningkatan tekanan pada kulit saat berjalan. Penurunan sensasi nyeri pada kaki mengakibatkan terjadinya trauma atau benturan. Trauma yang kecil atau berulang akibat penggunaan alas kaki yang ukurannya tidak tepat, benturan benda keras, dan tumit pecah-pecah dapat menyebabkan ulkus diabetikum (Perez-favila *et al.*, 2019).

Infeksi pada ulkus dapat mudah terjadi karena sistem kekebalan atau imunitas pada pasien diabetes mengalami gangguan. Gangguan pertahanan tubuh yang terjadi akibat dari hiperglikemia yaitu kerusakan fungsi leukosit dan perubahan morfologi. Selain menurunkan fungsi dari sel-sel polimorfonuklear, gula darah yang tinggi merupakan tempat yang baik untuk pertumbuhan bakteri (Pitocco *et al.*, 2019).

II.2.3. Klasifikasi Ulkus Diabetikum

Ada beberapa klasifikasi derajat ulkus diabetikum yang saat ini dikenal diantaranya yaitu klasifikasi *Wagner-Meggitt*, *University of Texas Wound Classification System*, dan *Perfusion, Extent/size, Depth/tissue loss, Infection, Sensation* (PEDIS). Diantara klasifikasi tersebut sistem *Wagner-Meggitt* merupakan sistem yang dominan yang diikuti oleh hampir semua praktisi dengan klasifikasi grade 0 sampai dengan grade 5. Sistem ini menggolongkan ulkus diabetikum ke dalam enam tingkatan drajat berdasarkan luas dan dalamnya lesi namun tidak menggambarkan keadaan iskemia, infeksi, dan faktor komorbid (Mariadoss *et al.*, 2022).

Tabel II. 2. Klasifikasi *Wagner-Meggitt* (Mariadoss *et al.*, 2022)

Derajat	Keterangan
0	Kulit utuh, tidak ada ulkus di kaki
1	Adanya ulkus pada lapisan superfisial
2	Adanya ulkus pada sendi atau jaringan yang dalam
3	Infeksi yang menyebabkan abses melibatkan tulang
4	Gangren di kaki bagian depan
5	Gangren diseluruh kaki

II.2.4. Bakteri Penyebab Infeksi Ulkus Diabetikum

Infeksi jaringan lunak dan kulit yang sering dialami oleh pasien diabetes adalah furunkel, abses dan gangren. Infeksi kulit yang akut seperti selulitis dan abses umumnya disebabkan oleh kuman aerob kokus gram positif, tetapi untuk infeksi yang sudah lama biasanya bersifat polimikrobial yang terdiri dari kokus gram negatif, basil gram positif dan bakteri anaerob (Soelistijo, 2021).

Tabel II. 3. Profil isolasi bakteri pada infeksi ulkus diabetikum (Iyanar et al., 2014)

Kelompok	Nama Bakteri	Jumlah	Presentase
Bakteri aerob (gram positif)	<i>Staphylococcus aureus</i>	23	38,3
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	23,3
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	7	11,7
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	6,7
	<i>Streptococcus mutans</i>	2	3,3
Bakteri aerob (gram negatif)	<i>Proteus sp.</i>	4	6,7
	<i>Escherichia coli</i>	6	10
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	43,3
	<i>Klebsiella sp.</i>	1	1,7
Bakteri anaerob	<i>Peptostreptococcus sp.</i>	16	26,7
	<i>Anaerobic Streptococci</i>	6	10,0
	<i>Bacteroides fragilis</i>	3	5
	<i>Clostridium spp.</i>	1	1,7

Bakteri yang paling umum menginfeksi ulkus diabetikum dan memperlambat penyembuhan adalah bakteri aerob *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* dan bakteri anaerob *Peptostreptococcus sp* (Iyanar et al., 2014). *Staphylococcus* adalah agen yang paling sering mengenai infeksi ekstremitas tetapi tidak mengancam, sedangkan infeksi yang mengancam ekstremitas sebagian besar bersifat polimikroba. Secara umum bakteri penginfeksi ulkus diabetikum dari gram negatif yaitu *Enterobacter agglomerans*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas sp*, *Acinetobacter sp*, *Klebsiella pneumonia*. Bakteri gram positif *Staphylococcus koagulase negatif*, *Streptococcus sp*, *P. Aeruginosa* (Noor et al., 2015).

II.2.5. Penatalaksanaan Ulkus Diabetikum

Penatalaksanaan ulkus diabetikum adalah untuk mengakses proses kearah penyembuhan luka secepat mungkin karena perbaikan dari ulkus diabetikum dapat menurunkan kemungkinan terjadinya amputasi dan kematian (Langi, 2013). Penatalaksanaan ulkus diabetikum dapat meliputi diantaranya pembedahan, pemberian antibiotik, perawatan ulkus, dan manajemen hiperglikemia (Hutagalung *et al.*, 2019).

1. Pembedahan

Tujuan dilakukan pembedahan adalah untuk mendrainase pus, meminimalkan nekrosis jaringan dengan dekompresi tekanan kompartemen di kaki dan mengangkat jaringan yang terinfeksi (Hutagalung *et al.*, 2019). Tindakan pembedahan merupakan hal yang penting dalam tatalaksana ulkus diabetikum karena telah terbukti lebih efektif dalam penyembuhan ulkus dibandingkan dengan pilihan pembedahan atau *debridement* lainnya. Adapun hal yang harus dipertimbangkan dalam tatalaksana *debridement* bedah pada ulkus diabetikum yaitu diantaranya presentasi klinis, infeksi, tingkat keparahan ulkus, konsep anatomi kaki dan waktu untuk pembedahan (Mavrogenis *et al.*, 2018).

2. Pemberian antibiotik

Pemberian antibiotik sebagai tatalaksana empirik harus mencakup antibiotik yang aktif melawan golongan bakteri *Staphylococcus* dan *Streptococcus*. Pencegahan terjadinya resistensi harus lebih diutamakan dengan pemberian antibiotik spektrum sempit yang didasarkan atas pertimbangan hasil kultur dan sensitivitas. Durasi yang optimal pada pemberian antibiotik dengan kasus infeksi ulkus ringan hingga sedang berkisar 1-2 minggu, pada kasus infeksi berat umumnya hingga 3 minggu. Terapi pemberian antibiotik dapat dihentikan apabila tanda dan gejala dari suatu infeksi menghilang meskipun ulkus belum sembuh, hal ini disebabkan karena antibiotik digunakan sebagai tatalaksana infeksi bukan sebagai penyembuhan ulkus. Jika memungkinkan pada penderita *immunocompromised*, ulkus dengan perfusi yang tidak baik, ulkus dalam dan luas serta nekrotik disertai osteomielitis durasi terapi dapat dilakukan lebih panjang (Hutagalung *et al.*, 2019).

3. Perawatan ulkus

Prinsip perawatan ulkus adalah menciptakan lingkungan yang *moist wound healing* atau menjaga agar ulkus dalam kondisi lembab (Langi, 2013). Pemilihan balutan untuk ulkus diabetikum disesuaikan dengan kondisi ulkus. Umumnya infeksi pada ulkus diabetikum membutuhkan balutan yang mampu menyerap kelembapan, sedangkan pada ulkus yang kering membutuhkan

terapi topikal untuk meningkatkan kelembapan ulkus. Balutan ulkus yang optimal sebaiknya diganti minimal satu kali sehari untuk membersihkan ulkus serta evaluasi keadaan infeksi ulkus. Mayoritas infeksi pada ulkus diabetikum membutuhkan tindakan debridement. Tindakan ini bertujuan untuk mengangkat jaringan kulit mati yang terinfeksi untuk membantu dalam mempercepat proses penyembuhan pada ulkus (Hutagalung *et al.*, 2019).

II.3. Antibiotik

II.3.1. Definisi

Antibiotik adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri yang mempunyai khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitasnya pada manusia relatif kecil. Obat yang digunakan untuk membasmi mikroba harus memiliki sifat toksisitas selektif setinggi mungkin dimana obat tersebut harus bersifat sangat toksik untuk mikroba, tetapi relatif tidak toksik untuk hospes (Woro, 2016).

II.3.2. Klasifikasi Antibiotik

Antibiotik dikelompokkan berdasarkan mekanisme kerja, struktur kimia, dan spektrum aktivitas antibakterinya. Spektrum antibiotik dibedakan atas aktivitas terhadap bakteri Gram-positif, Gram-negatif, aerob, dan anaerob. Antibiotik disebut berspektrum luas bila aktivitasnya mencakup dua kelompok bakteri atau lebih (Peraturan Menteri Kesehatan RI, 2021).

1. Berdasarkan profil farmakokinetik terhadap bakteri, antibiotik dapat dikategorikan menjadi dua kelompok yaitu:
 - a. *Time dependant killers* atau antibiotik yang tergantung pada waktu contohnya betalaktam.
 - b. *Concentration dependant killers* atau antibiotik yang tergantung pada konsentrasi contohnya aminoglikosida (Eyler & Shvets, 2019).
2. Berdasarkan sifat toksisitas selektif, antibiotik dapat dikategorikan menjadi dua kelompok yaitu:
 - a. Bersifat membunuh bakteri yang disebut dengan bakterisid
 - b. Bersifat menghambat pertumbuhan bakteri disebut dengan bakteristatik (Woro, 2016).
3. Berdasarkan aktivitasnya, antibiotik dikategorikan menjadi dua kelompok yaitu:
 - a. Antibiotik spektrum luas dapat menghambat pertumbuhan dan membunuh bakteri gram positif dan gram negatif contohnya seperti tetrasiklin dan kloramfenikol.

- b. Antibiotik spektrum sempit hanya dapat menghambat pertumbuhan dan membunuh bakteri yang lebih spesifik misalkan gram positif atau negatif contohnya seperti monobaktam (Goodman & Gilman's, 2012).
- 4. Berdasarkan mekanisme kerjanya, antibiotik dapat diklasifikasikan menjadi beberapa diantaranya:
 - a. Menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri, seperti beta-laktam (penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, inhibitor beta-laktamase), basitrasin, dan vankomisin.
 - b. Memodifikasi atau menghambat sintesis protein, misalnya aminoglikosid, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin.
 - c. Menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat, misalnya trimetoprim dan sulfonamid.
 - d. Mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat, misalnya kuinolon, nitrofurantoin (Kementerian Kesehatan RI., 2011b).

5. Antibiotik Ulkus Diabetikum

Terapi farmakologis yang dapat dilakukan pada ulkus diabetikum yaitu dengan pemberian antibiotik. Pemilihan antibiotik tergantung pada patogen penyebab dan epidemiologi. Namun, pemberian terapi antibiotik seringkali dimulai sebelum adanya kultur dan hasil sensitivitas. Sehingga terapi antibiotik empiris dilakukan sambil menunggu hasil kultur dan hasil sensitivitas atau terapi antibiotik empiris tersebut diberikan jika tes tidak dilakukan. Selain itu terapi antibiotik empiris dilakukan berdasarkan informasi epidemiologi lokal dan data kerentanan lokal (Leese *et al.*, 2009).

Terapi antibiotik hanya digunakan untuk mengobati adanya infeksi bukan untuk menyembuhkan luka. Pilihan terapi antibiotik dan rute pemberian antibiotik mencerminkan dari tingkat keparahan suatu infeksi. Durasi dari terapi pemberian antibiotik harus disesuaikan dengan tingkat keparahan infeksi dan harus dipandu dengan pemantauan secara klinis (Leese *et al.*, 2009). Durasi terapi antibiotik harus diminimalkan hal ini dikarenakan untuk meminimalisir efek samping, resistensi antibiotik dan tingginya biaya (Lipsky *et al.*, 2012).

Tabel II. 4. Tingkat keparahan ulkus diabetikum secara klinis (Lipsky *et al.*, 2012)

Tingkat keparahan ulkus	Keterangan
Tidak terinfeksi	Tidak adanya tanda-tanda infeksi atau peradangan
Ringan	Adanya minimal 2 tanda infeksi seperti nanah, terjadi gejala inflamasi seperti nyeri di kulit dan jaringan subkutan, adanya kemerahan 0,5-2 cm. Tidak termasuk nyeri karena respon inflamasi seperti benturan, asam urat, nyeri tulang dan saraf. Tidak terjadi nyeri secara sistemik
Sedang	Terjadi infeksi lokal pada infeksi jaringan dalam (subkutan, fascia, tendon dan tulang). Terjadi nyeri dan peradangan >2 cm di area luka dan tidak terjadi nyeri secara sistemik.
Berat	Adanya terjadi infeksi pada tingkat ringan dan sedang. Setiap infeksi yang terjadi disertai dengan adanya toksisitas sistemik (demam, menggigil, syok, muntah, kebingungan, ketidakstabilan metabolisme). Adanya terjadi iskemia ekstremitas kritis yang dapat membuat infeksi menjadi parah.

Tabel II. 5. Antibiotik empiris pada infeksi ulkus diabetikum tingkat keparahan (Lipsky *et al.*, 2012)

Tingkat keparahan ulkus	Antibiotik
Infeksi ringan (biasanya diobati dengan rute per oral)	Dikloksasilin, klindamisin, sefalekssin, levofloksasin, amoksisilin-klavulanat dan trimetoprim/ sulfametoksazol
Infeksi sedang (dapat diberikan dengan rute per oral dan jika infeksi parah rute pemberian dapat diberikan secara parenteral)	Levofloksasin, sefoksitin, seftriakson, ampicilin-sulbaktam, moksifloksasin, ertapenem, tigesiklin, levofloksasin/siprofloksasin dengan klindamisin, Imipenem-cilastatin dan meropenem
Infeksi parah (rute parenteral)	Linezolid, daptomisin, vankomisin, piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam dan karbapenem

II.3.3. Terapi Antibiotik

Tujuan persepsan antibiotik adalah untuk mengatasi penyakit infeksi dan mencegah infeksi pada pasien yang berisiko tinggi untuk mengalami infeksi bakteri pada tindakan pembedahan (profilaksis bedah) dan beberapa kondisi medis tertentu (profilaksis medik). Antibiotik tidak diberikan pada penyakit non-infeksi dan penyakit infeksi yang dapat sembuh sendiri (self-limited) seperti infeksi virus (Peraturan Menteri Kesehatan RI, 2015).

Terapi pemberian antibiotik digolongkan menjadi antibiotik terapi dan antibiotik profilaksis. Antibiotik terapi diberikan pada penderita yang mengalami infeksi dan penggunaannya dapat bersifat empiris atau definitif. Terapi antibiotik empiris merupakan pemberian antibiotik pada penyakit infeksi bakteri yang belum diketahui penyebabnya. Terapi antibiotik definitif adalah pemberian antibiotik yang dipilih berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologi (Peraturan Menteri Kesehatan RI, 2021). Antibiotik profilaksis merupakan penggunaan antibiotik yang diberikan sebelum, saat dan hingga 24 jam pasca operasi pada kasus klinis yang tidak ada tanda infeksi sebelumnya. Antibiotik profilaksis diberikan pada kasus pembedahan bertujuan untuk menurunkan dan mencegah kejadian infeksi luka operasi (Peraturan Menteri Kesehatan RI, 2015).

II.3.4. Evaluasi Penggunaan Antibiotik

Evaluasi penggunaan obat adalah proses sistematis dan berkesinambungan dalam menilai kerasionalan terapi obat melalui evaluasi data penggunaan obat pada suatu sistem pelayanan dengan mengacu pada kriteria dan standar yang telah ditetapkan (Kementerian Kesehatan RI., 2019). Evaluasi penggunaan antibiotik merupakan salah satu indikator mutu program pengendalian resistensi antimikroba di rumah sakit yang bertujuan untuk memberikan informasi pola penggunaan antibiotik di rumah sakit baik kuantitas maupun kualitas. Pelaksanaan evaluasi penggunaan antibiotik di rumah sakit menggunakan sumber data dan metode secara standar (Peraturan Menteri Kesehatan RI, 2015). Penatagunaan antibiotik merupakan penerapan penggunaan antibiotik secara bijak yang bertujuan untuk meningkatkan outcome pasien secara terkoordinasi melalui perbaikan kualitas penggunaan antibiotik. Pada tatalaksana kasus infeksi, keputusan memberikan antibiotik harus memenuhi prinsip tepat diagnosis, tepat pasien, tepat jenis antibiotik, tepat regimen dosis (dosis, rute pemberian, interval pemberian dan lama pemberian), waspada efek samping dan interaksi obat (Peraturan Menteri Kesehatan RI, 2021).

Evaluasi penggunaan antibiotik dapat dilakukan secara kuantitatif maupun kualitatif. Evaluasi secara kuantitatif dapat dilakukan dengan penghitungan DDD per 100 hari rawat (DDD per 100 bed days) untuk mengevaluasi jenis dan jumlah antibiotik yang digunakan. Evaluasi secara kualitatif dapat dilakukan antara lain dengan metode *Gyssen* untuk mengevaluasi ketepatan penggunaan antibiotik (Kementerian Kesehatan RI., 2011b). Tujuan dalam penggunaan obat yang rasional yaitu untuk menjamin pasien mendapatkan pengobatan yang sesuai dengan kebutuhannya, untuk periode waktu yang adekuat dengan harga yang terjangkau (Kementerian Kesehatan RI., 2011a).

II.3.5. Sistem Klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC)

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) merekomendasikan untuk mengkategorikan penggunaan antibiotik menggunakan Klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) dan mengukur penggunaan antibiotik dengan menggunakan *Defined Daily Dose* (DDD)/100 hari rawat agar menghasilkan data standar yang dapat dibandingkan dengan data dari sumber lain (Peraturan Menteri Kesehatan RI, 2015).

Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) adalah teknik untuk mengkategorikan obat berdasarkan organ atau sistem organ yang menghasilkan efek terapeutik, farmakologi, dan kimia. Secara berkala setiap tahun klasifikasi dan peraturan yang berkaitan dengan ATC diubah sesuai dengan pengetahuan dan kemajuan informasi baru tentang obat-obatan. Sistem ATC banyak digunakan secara internasional. Obat diklasifikasikan menjadi lima level yang berbeda diantaranya:

- a. Level kesatu, level yang paling luas, obat dibagi menjadi 14 kelompok utama anatomi. Kode level pertama berdasarkan huruf, contoh: “J” untuk *Antiinfectives for systemic use*.

Tabel II. 6. Kelompok Utama Anatomis (WHO, 2023)

Kode ATC	Makna
A	<i>Alimentary tract and metabolism</i>
B	<i>Blood and blood forming organs</i>
C	<i>Cardiovascular system</i>
D	<i>Dermatologicals</i>
G	<i>Genito urinary system and sex hormones</i>
H	<i>Systemic hormonal preparations, excl, sex hormones and insulines</i>
J	<i>Antiinfectives for systemic use</i>
L	<i>Antineoplastic and immunomodulating agents</i>
M	<i>Musculo-skeletal system</i>
N	<i>Nervous system</i>
P	<i>Antiparasitic products, insecticides and repellents</i>
R	<i>Respiratory system</i>
S	<i>Sensory organs</i>
V	<i>Various</i>

- b. Level kedua, subkelompok terapi/ farmakologis.
 - c. Level ketiga dan keempat adalah subkelompok kimia, farmakologis atau terapeutik.
 - d. level 5 adalah zat kimia.
- Berikut contoh kode untuk cefixim adalah ATC J01DD08, dengan makna sebagai berikut:

Tabel II. 7. Contoh Kode Struktur ATC Cefixime (WHO, 2023)

J	Antiinfeksi untuk sistemik (level 1, kelompok utama anatomi)
J01	Antibakteri untuk penggunaan sistemik (level 2, kelompok utama farmakologi)
J01D	Antibiotik beta-laktam, lainnya (level 3, subkelompok farmakologi)
J01DD	Sefalosporin generasi ketiga (level 4, subkelompok kimia)
J01DD08	Cefixime (level 5, zat kimia)

II.3.6. *Defined Daily Dose (DDD)*

WHO mengembangkan metode *Defined Daily Dose (DDD)* yang ditetapkan untuk menentukan berapa banyak antibiotik yang digunakan di fasilitas medis. Jika digunakan di rumah sakit, perhitungan DDD dilakukan untuk setiap penggunaan selama 100 hari rawat atau 100 pasien. Dari hasil perhitungan dapat dibandingkan dengan tolok ukur DDD yang sudah ditetapkan oleh WHO. DDD merupakan asumsi dosis pemeliharaan rata-rata per hari obat yang digunakan untuk indikasi utamanya pada orang dewasa. Hanya obat dengan kode ATC yang memiliki nilai DDD. Tujuan dilakukan analisis tersebut adalah untuk mengetahui jenis dan jumlah antibiotik yang digunakan sehingga nantinya berdasarkan data pengukuran kuantitas tersebut dapat menjadi prediksi kerasionalan maupun ketidakrasionalan penggunaan antibiotik dengan rumus pembagi *Length of Stay (LOS)* atau lama hari rawat inap. Manfaat lain unit ini adalah dapat mencerminkan dosis obat dalam skala dunia tanpa ada pengaruh oleh variasi genetik dari setiap etnis. Analisis kuantitas penggunaan obat membantu mengidentifikasi penggunaan yang berlebihan dan kurang dalam pengobatan (WHO, 2023).

Perhitungan dilakukan dengan perhitungan DDD/100 *patient-days*.

Rumus DDD 100/*patient-days*:

$$= \frac{\text{jumlah gram antibiotik yang digunakan pasien}}{\text{standar DDD who dalam gram}} \times \frac{100}{\text{Total LOS}}$$

Keterangan:

Length of Stay (LOS) adalah lama hari rawat inap pasien dari pertama pasien masuk bangsal sampai hari keluar pasien dari bangsal yang terdapat di rekam medis pasien.

II.3.7. Aplikasi ATC/DDD

Sistem ATC/DDD merupakan alat ukur untuk pemantauan dan riset penggunaan obat dalam rangka peningkatan kualitas penggunaan obat. Evaluasi penggunaan antibiotik secara retrospektif dapat dilakukan dengan menggunakan metode *Anatomical Therapeutic Chemical/ Defined Daily Dose* (ATC/DDD). WHO menyarankan penggunaan *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) klasifikasi penggunaan antibiotik untuk mendapatkan data yang seragam dan memungkinkan perbandingan dengan data dari sumber lain. Unit ini memiliki manfaat untuk mencerminkan dosis obat secara menyeluruh tanpa dipengaruhi oleh variasi genetik dari kelompok etnis yang berbeda. Keuntungan dari teknik ATC/DDD adalah mudah dibandingkan dengan institusi baik di dalam negeri maupun di luar negeri (WHO, 2023). Pada penelitian ini kode ATC/DDD antibiotik yang dapat diakses melalui https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

II.3.8. Drug Utilization 90%

Drug utilization 90% digunakan untuk menjelaskan pola penggunaan obat dengan cara membuat pengelompokan data obat yang digunakan sebagai penilaian kuantitatif berdasarkan akumulasi 90% penggunaan obat tertinggi. Metode ini dapat digunakan jika penggunaannya bersamaan dengan metode *Anatomical Therapeutic Chemical/ Defined Daily Dose* (ATC/DDD). Metode DU 90% ini lebih baik dibanding indikator penggunaan obat lain yang direkomendasikan oleh WHO, karena segmen DU 90% menggunakan perhitungan jumlah penggunaan obat berdasar pada metode ATC/DDD dengan perbandingan yang bertaraf internasional. Hasil perhitungan DU 90% dapat diperoleh dengan cara mengurutkan obat berdasarkan volume penggunaannya dalam DDD kemudian diambil obat yang memenuhi segmen DU 90% (Wettermark, 2013). Penilaian obat-obatan yang masuk ke dalam segmen DU 90% dalam hal ini diperlukan untuk menekankan segmen obat tersebut dalam hal evaluasi, pengendalian, penggunaan, dan perencanaan pengadaan obat (Mahmudah *et al.*, 2016).