

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilaksanakan penelitian terhadap pasien diabetes melitus tipe 2 dengan *diabetic foot ulcer* (DFU) di bangsal bedah dan penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang pada periode Januari 2024 – Desember 2024. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 62 pasien, yang terdiri atas 28 pasien dari bangsal bedah dan 34 pasien dari bangsal penyakit dalam. Pasien yang memenuhi kriteria eksklusi dikeluarkan karena tidak lengkapnya data rekam medis dan terapi antibiotik yang diberikan kurang dari 7 hari. Berikut hasil kajian pilihan antibiotik pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan *diabetic foot ulcer* (DFU) berdasarkan karakteristik pasien, pola penggunaan antibiotik, serta hubungan pola penggunaan antibiotik terhadap perbaikan klinis pasien.

4.1 Karakteristik Pasien

Karakteristik pasien diabetes melitus tipe 2 dengan *diabetic foot ulcer* (DFU) pada penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, komorbid, lama menderita diabetes, lama rawat inap, dan kadar HbA1c. Hasil distribusi karakteristik pasien dapat dilihat pada tabel 4.1 sampai tabel 4.6.

4.1.1 Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia

Distribusi frekuensi pasien diabetes melitus tipe 2 dengan *diabetic foot ulcer* (DFU) di bangsal bedah dan penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang pada periode Januari 2024 – Desember 2024 berdasarkan usia dapat diamati melalui tabel 4.1.

Tabel 4.1 Distribusi frekuensi pasien berdasarkan usia

Usia	n	%
Dewasa (18 – 65 Tahun)	47	75,8
Lansia (> 65 Tahun)	15	24,2
Total	62	100

Berdasarkan Tabel 4.1, jumlah pasien diabetes melitus tipe 2 dengan DFU terbanyak terdapat pada kelompok dewasa (18–65 tahun), yaitu sebanyak 47 pasien (75,8%), sedangkan kelompok lansia (>65 tahun) sebanyak 15 pasien (24,2%). Berdasarkan data usia yang dianalisis, pasien paling banyak berada pada rentang usia 50–59 tahun. Tingginya kejadian diabetes melitus tipe 2 dengan DFU pada kelompok usia dewasa sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Zamaun *et al.* di Rumah Sakit Ibnu Sina Makassar (2024), yang menunjukkan bahwa penderita ulkus kaki diabetik paling banyak berada pada kelompok usia 45–59 tahun, yaitu sebanyak 20 kasus (58,8%) (45). Penelitian Risba *et al.* di RSUP Dr. M. Djamil Padang (2022) juga menunjukkan bahwa penderita diabetes melitus tipe 2 paling banyak berada pada usia ≥ 45 tahun yaitu sebanyak 32 pasien (80%) (17).

Meningkatnya kejadian diabetes melitus tipe 2 dengan DFU pada kelompok usia yang lebih tua dapat disebabkan oleh terjadinya perubahan fisiologis pankreas. Penelitian Song *et al.* (2022) menunjukkan bahwa peningkatan usia berkaitan dengan penurunan fungsi dan diferensiasi sel β pankreas yang berperan dalam sekresi insulin, kondisi tersebut dapat menyebabkan gangguan kontrol glukosa darah (46). Bertambahnya usia berkaitan dengan penurunan kemampuan regenerasi jaringan dan respon imun tubuh sehingga luka lebih mudah berkembang menjadi kronis dan sulit sembuh. Selain itu, proses penuaan juga berhubungan dengan meningkatnya resistensi insulin dan gangguan sirkulasi perifer yang dapat memperlambat proses penyembuhan luka (47). Meskipun secara teori risiko diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi DFU meningkat seiring bertambahnya usia, pada penelitian ini pasien lebih banyak ditemukan pada kelompok dewasa dibandingkan kelompok lansia. Hal ini dapat disebabkan karena pada rentang usia tersebut pasien masih berada pada usia produktif dengan aktivitas yang relatif tinggi, sehingga risiko trauma berulang pada kaki lebih besar dan dapat memicu terjadinya ulkus diabetik (37).

4.1.2 Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Distribusi frekuensi pasien diabetes melitus tipe 2 dengan *diabetic foot ulcer* (DFU) di bangsal bedah dan penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang pada

periode Januari 2024 – Desember 2024 berdasarkan jenis kelamin dapat diamati melalui tabel 4.2.

Tabel 4.2 Distribusi frekuensi pasien berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	n	%
Laki-laki	24	38,7
Perempuan	38	61,3
Total	62	100

Didapatkan bahwa kejadian diabetes melitus tipe 2 dengan DFU terbanyak pada jenis kelamin perempuan, yaitu sebanyak 38 pasien (61,3%). Temuan ini sejalan dengan penelitian Jannah *et al.* di RSUP Dr. M. Djamil Padang (2023), yang menunjukkan bahwa pasien ulkus kaki diabetik lebih banyak berjenis kelamin perempuan dengan persentase sebesar 52,7% (48). Hasil serupa juga ditemukan oleh Sylvia *et al.* di Rumah Sakit Bhayangkara Tk III Palembang (2024), dimana pasien diabetes melitus tipe 2 didominasi oleh perempuan sebanyak 25 responden (58,1%) (49).

Perempuan lebih rentan mengalami diabetes melitus tipe 2 karena dipengaruhi oleh faktor hormonal dan metabolik yang berhubungan dengan resistensi insulin serta gangguan vaskular perifer. Perubahan hormonal, terutama pada perempuan pasca menopause, dapat meningkatkan akumulasi lemak tubuh dan memperburuk kontrol glukosa darah yang meningkatkan risiko komplikasi diabetes. Selain itu, perempuan dengan diabetes juga lebih mudah mengalami gangguan mikrovaskular dan makrovaskular yang berperan dalam terjadinya neuropati perifer dan penurunan perfusi jaringan pada kaki. Gangguan vaskular pada perempuan dengan diabetes turut dipengaruhi oleh penurunan efek protektif estrogen, yang berperan dalam menjaga elastisitas serta fungsi endotel pembuluh darah, sehingga proses aterosklerosis dan disfungsi endotel lebih mudah terjadi dan dapat memperburuk aliran darah perifer pada kaki diabetik (50). Perempuan dengan diabetes melitus tipe 2 juga cenderung memiliki faktor risiko metabolik seperti obesitas, hiperglikemia yang tidak terkontrol, dan komplikasi vaskular kronis yang berkaitan dengan gangguan metabolisme glukosa (51).

4.1.3 Karakteristik Pasien Berdasarkan Komorbid

Distribusi frekuensi pasien diabetes melitus tipe 2 dengan *diabetic foot ulcer* (DFU) di bangsal bedah dan penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang pada periode Januari 2024 – Desember 2024 berdasarkan komorbid dapat diamati melalui tabel 4.3.

Tabel 4.3 Distribusi frekuensi pasien berdasarkan komorbid

Komorbid	n	%
Anemia	31	50,0
Hipoalbuminemia	20	32,3
Acute Kidney Injury (AKI)	16	25,8
Pneumonia komunitas (CAP)	14	22,6
Hiponatremia	14	22,6
Hipertensi	11	17,7
Lain-lain (CKD, osteomielitis, PAD, CHF, neuropati, retinopati)	27	43,5

Berdasarkan tabel 4.3, komorbid yang diderita diabetes melitus tipe 2 dengan DFU terbanyak yaitu anemia sebanyak 31 pasien (50,0%). Satu pasien dapat memiliki lebih dari satu komorbid, sehingga jumlah keseluruhan komorbid pada tabel tidak menggambarkan jumlah total pasien, melainkan frekuensi kemunculan masing-masing komorbid pada subjek penelitian. Hipoalbuminemia berada pada urutan kedua sebanyak 20 pasien (32,3%) dan diikuti oleh Acute Kidney Injury (AKI) pada urutan ketiga sebanyak 16 pasien (25,8%). Pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan DFU dapat ditemukan lebih dari satu komorbid, Chronic Kidney Disease (CKD) menjadi komorbid terbanyak dari 27 pasien pada kelompok komorbid lain-lain. Hasil ini sejalan dengan penelitian Mas'ud dan Najman di Kabupaten Bone yang menunjukkan bahwa sebagian besar pasien ulkus kaki diabetik mengalami anemia, ditandai dengan kadar hemoglobin di bawah normal pada 21 dari 30 responden. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa semakin

rendah kadar hemoglobin pasien, maka derajat ulkus diabetik cenderung semakin berat (52). Tingginya kejadian anemia pada pasien DFU dapat disebabkan oleh kondisi inflamasi kronis, gangguan nutrisi, defisiensi besi, serta komplikasi diabetes seperti gangguan ginjal kronis yang sering ditemukan pada pasien diabetes melitus tipe 2. Penurunan kadar hemoglobin menyebabkan kapasitas darah dalam membawa oksigen ke jaringan menurun sehingga suplai oksigen ke area luka menjadi tidak adekuat. Kondisi tersebut dapat menghambat pembentukan kolagen, angiogenesis, proliferasi fibroblas, dan regenerasi jaringan sehingga proses penyembuhan luka menjadi lebih lambat (53).

Hasil studi ini menemukan bahwa hipoalbuminemia merupakan salah satu komorbid yang banyak ditemukan pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan DFU, yaitu 18 pasien (24,0%). Temuan ini sejalan dengan penelitian Niranjana *et al.* yang menunjukkan bahwa hipoalbuminemia merupakan kondisi yang sering ditemukan pada pasien DFU, dimana 93 dari 170 pasien (55%) mengalami hipoalbuminemia (54). Penelitian yang dilakukan oleh Devaprashanth *et al.* juga menunjukkan tingginya kejadian hipoalbuminemia pada pasien DFU, yaitu sebanyak 152 dari 286 pasien (53,14%) (55). Kondisi hipoalbuminemia yang banyak ditemukan pada pasien DFU berkaitan dengan fungsi albumin sebagai penanda status protein dan nutrisi tubuh, dimana proses penyembuhan DFU membutuhkan asupan energi dan protein yang besar untuk aktivitas sel inflamasi dan fibroblas dalam membentuk kolagen serta matriks jaringan. Bila asupan protein kurang atau terjadi malnutrisi, kadar albumin akan menurun (55). Hipoalbuminemia tidak hanya berkaitan dengan nutrisi yang buruk, tetapi juga dengan proses inflamasi kronis, respon imun yang menetap, kehilangan protein melalui luka, stres oksidatif, dan kerusakan vaskular. Penurunan albumin juga dapat menyebabkan angiopati dan menjadi indikator prognosis yang buruk terhadap penyembuhan luka pasca-terapi bedah (54).

Gangguan ginjal seperti Acute Kidney Injury (AKI) juga banyak ditemukan pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan DFU. Tingginya kejadian gangguan ginjal pada pasien DFU berkaitan dengan komplikasi mikrovaskular diabetes yang menyebabkan penurunan fungsi ginjal secara progresif. Gangguan fungsi ginjal pada pasien diabetes menyebabkan penumpukan toksin uremik dalam

sirkulasi darah yang dapat mengganggu fungsi sel imun dan memperpanjang proses inflamasi. Kondisi tersebut menghambat migrasi neutrofil, fagositosis, dan regenerasi jaringan sehingga respon tubuh terhadap infeksi menjadi menurun dan luka lebih sulit sembuh. Disfungsi ginjal juga berkaitan dengan gangguan vaskular seperti mikroangiopati dan disfungsi endotel yang menyebabkan aliran darah perifer menurun. Penurunan perfusi jaringan tersebut mengakibatkan suplai nutrisi dan oksigen ke area luka menjadi tidak adekuat sehingga jaringan lebih mudah mengalami nekrosis dan infeksi. Pasien DFU dengan gangguan ginjal cenderung mengalami luka yang lebih berat, penyembuhan yang lebih lambat, serta risiko amputasi yang lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa gangguan ginjal (56).

4.1.4 Karakteristik Pasien Berdasarkan Lama Menderita Diabetes

Distribusi frekuensi pasien diabetes melitus tipe 2 dengan *diabetic foot ulcer* (DFU) di bangsal bedah dan penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang pada periode Januari 2024 – Desember 2024 berdasarkan lama menderita diabetes dapat diamati melalui tabel 4.4.

Tabel 4.4 Distribusi frekuensi pasien berdasarkan lama menderita diabetes

Lama Menderita Diabetes	n	%
<5 Tahun	9	14,5
5–10 Tahun	20	32,3
>10 Tahun	33	53,2
Total	62	100

Mayoritas pasien diabetes melitus tipe 2 dengan DFU pada penelitian ini telah menderita diabetes selama >10 tahun, yaitu sebanyak 33 pasien (53,2%). Hal tersebut sejalan dengan studi yang dilaksanakan oleh Muhdar *et al.* di Klinik Husada Sario Manado yang menunjukkan bahwa pasien diabetes melitus lebih banyak menderita DM >10 tahun, yaitu sebanyak 59 dari 81 responden (72,8%) dan kelompok tersebut memiliki risiko ulkus kaki diabetik yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan lama menderita DM ≤10 tahun (57).

Lama menderita diabetes berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya komplikasi kronis, termasuk ulkus kaki diabetik. Kondisi hiperglikemia yang berlangsung dalam waktu lama dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah dan saraf perifer melalui proses mikroangiopati dan makroangiopati. Gangguan vaskular menyebabkan aliran darah ke jaringan perifer menurun sehingga suplai oksigen dan nutrisi ke kaki menjadi tidak adekuat. Hiperglikemia kronis juga memicu pembentukan Advanced Glycation End products (AGEs), stres oksidatif, serta peningkatan sitokin proinflamasi yang dapat merusak saraf perifer dan memperburuk neuropati diabetik (58). Neuropati perifer pada pasien diabetes menyebabkan penurunan sensasi nyeri, tekanan, maupun suhu pada kaki sehingga luka kecil atau trauma ringan sering tidak disadari oleh pasien. Kondisi tersebut menyebabkan luka mudah berkembang menjadi ulkus diabetik, terlebih bila disertai gangguan perfusi jaringan dan proses penyembuhan luka yang buruk (59).

4.1.5 Karakteristik Pasien Berdasarkan Lama Rawat Inap

Distribusi frekuensi pasien diabetes melitus tipe 2 dengan *diabetic foot ulcer* (DFU) di bangsal bedah dan penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang pada periode Januari – Desember 2024 berdasarkan lama rawat inap dapat diamati melalui tabel 4.5.

Tabel 4.5 Distribusi frekuensi pasien berdasarkan lama rawat inap

Lama Rawat Inap	n	%
1 – 7 Hari	22	35,5
8 – 14 Hari	30	48,4
> 14 Hari	10	16,1
Total	62	100

Berdasarkan Tabel 4.5, sebagian besar pasien diabetes melitus tipe 2 dengan *diabetic foot ulcer* (DFU) menjalani lama rawat inap selama 8–14 hari sebanyak 30 pasien (48,4%). Kelompok dengan lama rawat inap 1–7 hari berjumlah 22 pasien (35,5%), sedangkan pasien dengan lama rawat inap lebih dari 14 hari sebanyak 10 pasien (16,1%).

Lama rawat inap pada pasien DFU dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti derajat keparahan luka, luas dan kedalaman jaringan yang terlibat, adanya infeksi, kontrol glikemik, komorbiditas, serta respons pasien terhadap terapi yang diberikan. Hasil ini sejalan dengan penelitian Yulia et al. RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo Bojonegoro, lama rawat inap pasien paling banyak berada pada rentang rentang 8–14 hari sebanyak 27 pasien (41%). Pasien dengan DFU umumnya memerlukan penatalaksanaan yang komprehensif, meliputi pemberian antibiotik, perawatan luka, debridement bila diperlukan, kontrol kadar glukosa darah, serta pemantauan tanda-tanda infeksi selama perawatan. Pasien dengan lama rawat inap 8–14 hari menjadi kelompok terbanyak pada penelitian ini. Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien membutuhkan waktu perawatan lebih dari satu minggu untuk mencapai kondisi klinis yang lebih stabil. Proses perbaikan luka pada pasien diabetes umumnya berlangsung lebih lambat akibat gangguan vaskular, neuropati, dan penurunan respons imun yang dapat memperlambat penyembuhan luka (60).

Pasien dengan lama rawat inap lebih dari 14 hari berjumlah 10 pasien (16,1%). Lama rawat inap yang lebih panjang pada kelompok ini kemungkinan disebabkan oleh kondisi luka yang lebih berat, adanya infeksi yang lebih luas, keterlibatan jaringan dalam, gangren, atau respons klinis yang belum optimal selama perawatan. Pada pasien DFU, infeksi yang tidak segera membaik dapat memperpanjang masa perawatan karena pasien memerlukan pemantauan lebih lanjut, terapi antibiotik yang lebih lama, dan tindakan tambahan seperti perawatan luka intensif atau tindakan bedah (59).

4.1.6 Karakteristik Pasien Berdasarkan Kadar HbA1c

Distribusi frekuensi pasien diabetes melitus tipe 2 dengan *diabetic foot ulcer* (DFU) di bangsal bedah dan penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang pada periode Januari 2024 – Desember 2024 berdasarkan Kadar HbA1c dapat diamati melalui tabel 4.6.

Tabel 4.6 Distribusi frekuensi pasien berdasarkan kadar HbA1c

Persentase HbA1c (%)	n	%
Terkontrol (<7%)	22	35,5
Tidak Terkontrol (>7%)	40	64,5
Total	62	100

Berdasarkan Tabel 4.6, sebagian besar pasien diabetes melitus tipe 2 dengan DFU pada penelitian ini memiliki kadar HbA1c yang tidak terkontrol, yaitu 40 pasien (64,5%). Temuan tersebut sejalan dengan penelitian Salsabila et al. di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung (2022) yang mendapatkan bahwa kelompok glikemik tidak terkontrol merupakan kelompok terbanyak, yaitu 39 dari 66 pasien (59,1%) (61). Hasil yang serupa juga dilaporkan oleh Syafi et al. di RSUD Dr. H. Chasan Boesoirie Ternate (2023), dimana 82 dari 133 pasien (61,7%) memiliki kadar HbA1c tidak terkontrol dan penelitian tersebut juga menunjukkan adanya hubungan bermakna antara kadar HbA1c dengan kejadian ulkus kaki diabetik (62).

HbA1c merupakan indikator yang menggambarkan kontrol glikemik selama 2–3 bulan terakhir, dimana peningkatan kadar HbA1c mencerminkan kondisi hiperglikemia kronis yang dapat meningkatkan risiko terjadinya ulkus diabetik. Hiperglikemia kronis dapat mengganggu fungsi leukosit, menurunkan oksigenasi jaringan, serta menghambat sintesis kolagen sehingga proses penyembuhan luka menjadi lebih lambat dan risiko infeksi meningkat. Kadar glukosa yang tinggi juga menyebabkan gangguan mikrosirkulasi, neuropati perifer, dan kerusakan integritas kulit akibat stres oksidatif serta glikosilasi protein yang berlangsung terus-menerus (63). Hiperglikemia yang berlangsung lama turut menyebabkan disfungsi endotel dan penurunan perfusi jaringan perifer sehingga suplai oksigen dan nutrisi ke area luka menjadi terganggu. Kondisi tersebut membuat luka pada kaki mudah berkembang menjadi ulkus yang lebih dalam dan lebih rentan mengalami infeksi maupun nekrosis jaringan. Semakin tinggi kadar HbA1c, maka derajat keparahan ulkus diabetik juga cenderung semakin berat karena proses inflamasi kronis dan kerusakan vaskular yang terus berlangsung (64).

4.2 Pola Penggunaan Antibiotik

Pola penggunaan antibiotik empiris pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan *diabetic foot ulcer* (DFU) di bangsal bedah dan penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang pada periode Januari 2024 – Desember 2024. Hasil distribusi pola penggunaan antibiotik dapat dilihat pada tabel 4.7 sampai tabel 4.9.

4.2.1 Jenis Antibiotik yang Digunakan

Antibiotik yang digunakan pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan *diabetic foot ulcer* (DFU) di bangsal bedah dan penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2024 – Desember 2024 dapat diamati melalui tabel 4.7.

Tabel 4.7 Distribusi penggunaan antibiotik tunggal dan kombinasi

Pemberian	Nama Antibiotik	n	%
Antibiotik Tunggal	Ampicillin-sulbactam	17	27,4
	Ceftriaxone	5	8,1
	Cefixime	2	3,2
	Ciprofloxacin	1	1,6
	Cefepime	1	1,6
	Levofloxacin	1	1,6
Antibiotik Kombinasi	Ampicillin-sulbactam + Metronidazole	19	30,6
	Ceftriaxone + Metronidazole	3	4,8
	Metronidazole + Cefepime + Levofloxacin	2	3,2
	Metronidazole + Cefixime	2	3,2
	Metronidazole + Cefepime	2	3,2
	Cefepime + Levofloxacin	2	3,2
	Ampicillin-sulbactam + Metronidazole + Levofloxacin	1	1,6
	Ceftriaxone + Levofloxacin	1	1,6
	Ampicillin-sulbactam + Levofloxacin	1	1,6

	Ampicillin-sulbactam + Cefepime + Levofloxacin	1	1,6
	Metronidazole + Ceftazidime	1	1,6
Total		62	100

Berdasarkan tabel 4.7, antibiotik yang paling banyak digunakan pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan DFU adalah kombinasi ampicillin-sulbactam dan metronidazole, yaitu sebanyak 19 pasien (30,6%). Pada kelompok antibiotik tunggal, penggunaan ampicillin-sulbactam menjadi antibiotik yang paling banyak ditemukan, yaitu sebanyak 17 pasien (27,4%), diikuti ceftriaxone sebanyak 5 pasien (8,1%). Hasil ini sejalan dengan penelitian Ng *et al.* yang menyebutkan bahwa ampicillin-sulbactam merupakan antibiotik yang sering diresepkan pada pasien ulkus kaki diabetik, dimana 18 dari 22 pasien dengan hasil kultur positif mendapatkan terapi ampicillin-sulbactam. Penggunaan ampicillin-sulbactam, baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi, dapat berkaitan dengan cakupan aktivitasnya terhadap bakteri Gram positif, Gram negatif, dan anaerob. Ampicillin-sulbactam merupakan kombinasi antibiotik β -laktam dan inhibitor β -laktamase yang banyak digunakan dalam terapi infeksi ulkus kaki diabetik karena memiliki cakupan yang luas terhadap berbagai kemungkinan patogen penyebab infeksi (65).

Kombinasi ampicillin-sulbactam dengan metronidazole merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan pada penelitian ini. Penggunaan ampicillin-sulbactam dengan metronidazole berkaitan dengan pertimbangan klinis terhadap kondisi luka yang lebih kompleks, seperti luka kronis, dalam, nekrotik, berbau, atau dicurigai mengalami infeksi polimikroba. Penambahan metronidazole pada terapi dapat dipertimbangkan untuk memberikan cakupan yang lebih optimal terhadap kemungkinan keterlibatan bakteri anaerob. Penggunaan antibiotik pada infeksi kaki diabetik dipengaruhi oleh derajat infeksi, tingkat keparahan ulkus, riwayat bakteri penyebab infeksi, kondisi komorbid, serta risiko efek samping dan resistensi antibiotik (9).

Penggunaan ceftriaxone dan metronidazole sejalan dengan penelitian Santosa *et al.* di RSUD Banyumas, Jawa Tengah, yang menunjukkan bahwa perawatan luka menggunakan metronidazole disertai pemberian ceftriaxone

memberikan perbaikan kondisi luka pada pasien DFU. Perbaikan tersebut ditandai dengan luka yang lebih bersih, penurunan eksudat dan jaringan nekrotik, berkurangnya bau luka, serta penurunan jumlah koloni bakteri. Pada penelitian tersebut, metronidazole digunakan dalam perawatan luka karena memiliki aktivitas terhadap bakteri anaerob dan berperan dalam membantu mengurangi proses infeksi, sedangkan ceftriaxone diberikan sebagai antibiotik sistemik dengan spektrum luas terhadap bakteri penyebab infeksi pada DFU (66).

Antibiotik lain yang digunakan pada penelitian ini meliputi cefixime, ciprofloxacin, cefepime, levofloxacin, dan Ceftazidime. Variasi penggunaan antibiotik terjadi karena infeksi kaki diabetik memiliki gambaran klinis dan mikrobiologi yang beragam. Infeksi pada DFU dapat disebabkan oleh bakteri Gram positif maupun Gram negatif, serta dapat bersifat monomikroba atau polimikroba. Terapi empiris diberikan berdasarkan dugaan patogen penyebab, derajat keparahan infeksi, kondisi luka, riwayat penggunaan antibiotik, dan kondisi klinis pasien sebelum hasil kultur dan sensitivitas tersedia. Hal ini dilakukan karena terdapat jeda waktu sampai patogen penyebab infeksi dapat diidentifikasi, pemilihan antibiotik perlu dievaluasi kembali setelah hasil kultur tersedia agar terapi yang diberikan sesuai dengan patogen penyebab infeksi (9).

4.2.2 Dosis dan Frekuensi Antibiotik

Dosis dan frekuensi antibiotik yang digunakan pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan *diabetic foot ulcer* (DFU) di bangsal bedah dan penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2024 – Desember 2024 dapat diamati melalui tabel 4.8.

Tabel 4.8 Distribusi dosis dan frekuensi antibiotik

Jenis Terapi	Nama Antibiotik	Dosis dan Frekuensi	Jumlah Regimen (n)	Persentase (%)
Antibiotik Tunggal	Inj Ampicillin-sulbactam	$3 \times 1,5 \text{ g}$	12	19,4
		$4 \times 1,5 \text{ g}$	3	4,8

		3 × 3 g	2	3,2
	Inj Ceftriaxone	2 × 1 g	5	8,1
	Cefixime Oral	2 × 200 mg PO	2	3,2
	Ciprofloxacin Oral	2 × 500 mg PO	1	1,6
	Inj Cefepime	3 × 2 g	1	1,6
	Inj Levofloxacin	1 × 750 mg	1	1,6
Antibiotik Kombinasi	Inj Ampicillin- sulbactam + Inj Metronidazole	3 × 3 g 3 × 500 mg	14	22,6
		4 × 1,5 g 3 × 500 mg	5	8,1
	Inj Ceftriaxone + Inj Metronidazole	2 × 1 g 3 × 500 mg	3	4,8
	Inj Metronidazole + Inj Cefepime + Inj Levofloxacin	3 × 500 mg 3 × 2 g 1 × 750 mg	2	3,2
	Inj Metronidazole + Cefixime Oral	3 × 500 mg 2 × 200 mg	2	3,2
	Inj Metronidazole + Inj Cefepime	3 × 500 mg 3 × 2 g	2	3,2
	Inj Cefepime + Inj Levofloxacin	3 × 2 g 1 × 750 mg	2	3,2
	Inj Ampicillin- sulbactam + Inj Metronidazole + Inj Levofloxacin	3 × 3 g 3 × 500 mg 1 × 750 mg	1	1,6
	Inj Ceftriaxone + Inj Levofloxacin	2 × 1 g 1 × 750 mg	1	1,6

	Inj Ampicillin-sulbactam + Inj Levofloxacin	3 × 3 g 1 × 750 mg	1	1,6
	Inj Ampicillin-sulbactam + Inj Cefepime + Inj Levofloxacin	3 × 3 g 3 × 2 g 1 × 750 mg	1	1,6
	Inj Metronidazole + Inj Ceftazidime	3 × 500 mg 3 × 2 g	1	1,6
Total			62	100

Berdasarkan Tabel 4.8, regimen dosis dan frekuensi antibiotik yang digunakan pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan DFU menunjukkan variasi sesuai dengan jenis antibiotik, tingkat keparahan infeksi, serta kondisi klinis pasien. Variasi regimen tersebut mencerminkan bahwa pemilihan dosis antibiotik tidak hanya mempertimbangkan jenis bakteri yang dicurigai sebagai penyebab infeksi, tetapi juga mempertimbangkan luasnya spektrum aktivitas antibiotik, farmakokinetik, farmakodinamik, fungsi ginjal pasien, adanya penyakit penyerta, serta respons klinis selama perawatan.

Regimen yang paling banyak digunakan pada penelitian ini adalah kombinasi ampicillin-sulbactam dengan metronidazole dosis 3 × 3 g IV dan 3 × 500 mg IV, diikuti ampicillin-sulbactam tunggal dosis 3 × 1,5 g IV. Dominannya penggunaan regimen tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar pasien diduga mengalami infeksi dengan derajat sedang hingga berat sehingga memerlukan antibiotik berspektrum luas sebagai terapi empiris. Kombinasi ampicillin-sulbactam dan metronidazole bertujuan memberikan cakupan yang lebih komprehensif terhadap bakteri Gram positif, Gram negatif, maupun bakteri anaerob yang sering ditemukan pada infeksi ulkus kaki diabetik kronis (43). Pedoman IWGDF dan IDSA merekomendasikan penggunaan antibiotik dengan spektrum luas pada pasien dengan infeksi sedang hingga berat, terutama apabila terdapat jaringan nekrotik, gangren, atau dugaan infeksi polimikroba (46).

Ampicillin-sulbactam merupakan kombinasi antibiotik golongan aminopenisilin dengan inhibitor β -laktamase. Ampicillin bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri melalui pengikatan *penicillin-binding proteins* (PBPs), sedangkan sulbactam menghambat enzim β -laktamase sehingga dapat mempertahankan aktivitas ampicillin terhadap bakteri penghasil β -laktamase (54). Kombinasi tersebut memiliki aktivitas terhadap berbagai bakteri Gram positif seperti *Staphylococcus aureus* sensitif metisilin dan *Streptococcus* spp., bakteri Gram negatif seperti *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, dan *Klebsiella pneumoniae*, serta beberapa bakteri anaerob seperti *Bacteroides fragilis* (43). Oleh karena itu, ampicillin-sulbactam sering direkomendasikan sebagai salah satu pilihan terapi empiris pada infeksi kaki diabetik sebelum hasil kultur dan uji sensitivitas tersedia (46).

Pada penelitian ini ditemukan beberapa variasi dosis ampicillin-sulbactam, yaitu $3 \times 1,5$ g IV, $4 \times 1,5$ g IV, dan 3×3 g IV. Perbedaan dosis tersebut kemungkinan dipengaruhi oleh tingkat keparahan infeksi, berat badan pasien, fungsi ginjal, serta pertimbangan klinis dokter yang merawat. Dosis yang lebih tinggi umumnya diberikan pada pasien dengan infeksi yang lebih berat atau apabila terdapat dugaan keterlibatan bakteri dengan *minimum inhibitory concentration* (MIC) yang lebih tinggi. Sebaliknya, penyesuaian dosis dapat dilakukan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal untuk mengurangi risiko toksisitas (54).

Metronidazole pada penelitian ini diberikan terutama dengan dosis 3×500 mg IV, baik sebagai kombinasi dengan ampicillin-sulbactam, ceftriaxone, maupun cefepime. Metronidazole merupakan antibiotik golongan nitroimidazol yang bekerja melalui pembentukan radikal bebas setelah direduksi di dalam sel bakteri anaerob sehingga menyebabkan kerusakan DNA dan kematian bakteri (54). Antibiotik ini memiliki aktivitas yang sangat baik terhadap bakteri anaerob obligat seperti *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., dan *Clostridium* spp.. Penambahan metronidazole pada terapi empiris bertujuan meningkatkan cakupan terhadap bakteri anaerob yang sering ditemukan pada ulkus kronis dengan jaringan nekrotik, gangren, atau luka yang berbau (46). Kombinasi tersebut sesuai dengan rekomendasi pedoman internasional yang menyatakan bahwa pasien dengan infeksi

kaki diabetik sedang hingga berat memerlukan cakupan terhadap bakteri anaerob apabila dicurigai terdapat jaringan nekrotik atau iskemik (43,46).

Ceftriaxone digunakan dengan regimen 2×1 g IV baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi dengan metronidazole. Ceftriaxone merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Antibiotik ini memiliki aktivitas yang baik terhadap berbagai bakteri Gram negatif dan beberapa bakteri Gram positif, serta memiliki waktu paruh yang relatif panjang sehingga memungkinkan pemberian satu hingga dua kali sehari. Pada pasien dengan infeksi sedang, ceftriaxone dapat menjadi alternatif terapi empiris. Namun, karena aktivitasnya terhadap bakteri anaerob terbatas, ceftriaxone sering dikombinasikan dengan metronidazole untuk memperluas cakupan antimikroba (54).

Cefepime pada penelitian ini diberikan dengan regimen 3×2 g IV maupun 2×2 g IV, termasuk melalui metode *extended infusion* selama empat jam. Cefepime merupakan sefalosporin generasi keempat yang memiliki aktivitas luas terhadap bakteri Gram negatif termasuk *Pseudomonas aeruginosa*, namun tetap memiliki aktivitas terhadap beberapa bakteri Gram positif. Pemberian melalui *extended infusion* bertujuan mempertahankan konsentrasi antibiotik berada di atas MIC dalam waktu yang lebih lama sehingga efektivitas terapi terhadap bakteri Gram negatif dapat meningkat. Strategi ini sering digunakan pada pasien dengan infeksi berat, terutama di rumah sakit rujukan yang memiliki angka resistensi bakteri Gram negatif yang tinggi (55).

Levofloxacin diberikan dengan dosis 1×750 mg IV, sedangkan ciprofloxacin diberikan dengan dosis 2×500 mg oral. Kedua antibiotik tersebut termasuk golongan fluorokuinolon yang bekerja dengan menghambat enzim DNA gyrase dan topoisomerase IV sehingga menghambat replikasi DNA bakteri. Fluorokuinolon memiliki penetrasi jaringan yang baik, termasuk ke jaringan lunak dan tulang, sehingga sering digunakan pada infeksi kaki diabetik, terutama apabila terdapat dugaan keterlibatan bakteri Gram negatif atau sebagai terapi lanjutan setelah kondisi pasien membaik. Penggunaan fluorokuinolon perlu mempertimbangkan pola resistensi bakteri di masing-masing rumah sakit karena peningkatan resistensi terhadap golongan ini telah banyak dilaporkan (57).

Cefixime digunakan dengan dosis 2×200 mg oral sebagai terapi oral. Penggunaan cefixime kemungkinan diberikan sebagai terapi lanjutan (*step-down therapy*) setelah kondisi klinis pasien membaik dan tidak lagi memerlukan antibiotik intravena. Strategi *step-down therapy* bertujuan mengurangi lama penggunaan antibiotik intravena, mempercepat mobilisasi pasien, mengurangi risiko infeksi terkait akses intravena, serta menekan biaya perawatan tanpa mengurangi efektivitas terapi apabila kondisi klinis pasien telah stabil (61).

4.3 Hubungan Pola Penggunaan Antibiotik Terhadap Perbaikan Klinis

Hubungan pola penggunaan antibiotik terhadap perbaikan klinis pasien diabetes melitus tipe 2 dengan *diabetic foot ulcer* (DFU) di bangsal bedah dan penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang pada periode Januari 2024 – Desember 2024 dapat diamati melalui tabel 4.9.

Tabel 4.9 Distribusi pola penggunaan antibiotik terhadap perbaikan klinis

Penggunaan Antibiotik	Perbaikan Klinis		n	p-value
	Tidak Membaik (%)	Membaik (%)		
Tunggal	17 (63,0)	10 (37,0)	27	0,044
Kombinasi	13 (37,1)	22 (62,9)	35	
Total	30 (48,4)	32 (51,6)	62	

Berdasarkan Tabel 4.9, dari 27 pasien yang mendapatkan terapi antibiotik tunggal, sebanyak 17 pasien (63,0%) tidak mengalami perbaikan klinis dan 10 pasien (37,0%) mengalami perbaikan klinis. Sementara itu, dari 35 pasien yang mendapatkan terapi antibiotik kombinasi, sebanyak 13 pasien (37,1%) tidak mengalami perbaikan klinis dan 22 pasien (62,9%) mengalami perbaikan klinis. Secara keseluruhan, terdapat 30 pasien (48,4%) yang tidak mengalami perbaikan klinis dan 32 pasien (51,6%) yang mengalami perbaikan klinis. Hasil analisis menggunakan uji Chi-Square menunjukkan nilai $p=0,044$ ($p<0,05$), sehingga terdapat hubungan antara pola penggunaan antibiotik tunggal dan kombinasi dengan perbaikan klinis pasien diabetes melitus tipe 2 dengan *diabetic foot ulcer* (DFU) di bangsal bedah dan penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Proporsi perbaikan klinis yang lebih tinggi pada kelompok terapi kombinasi berkaitan dengan cakupan aktivitas antimikroba yang lebih luas. Penggunaan kombinasi antibiotik memberikan cakupan terhadap mikroorganisme dengan karakteristik dan pola sensitivitas yang berbeda dibandingkan penggunaan satu jenis antibiotik (35). Hal ini menjadi pertimbangan terutama pada infeksi yang lebih kompleks atau ketika terapi empiris perlu mencakup beberapa kemungkinan patogen sebelum hasil pemeriksaan mikrobiologi tersedia (9). Namun, penggunaan kombinasi antibiotik tidak selalu berarti lebih baik dibandingkan terapi tunggal. Pemilihan terapi tetap harus didasarkan pada karakteristik infeksi dan pasien serta prinsip penggunaan antibiotik secara tepat (40).

Hubungan yang ditemukan dalam penelitian ini tidak dapat langsung diinterpretasikan bahwa penggunaan antibiotik kombinasi menyebabkan perbaikan klinis yang lebih baik. Hal tersebut disebabkan oleh adanya kemungkinan faktor perancu dalam pemilihan pola terapi. Pada praktik klinis, terapi kombinasi sering diberikan kepada pasien dengan infeksi yang lebih berat, luka yang lebih luas, atau dugaan keterlibatan lebih dari satu kelompok bakteri. Sebaliknya, terapi tunggal sering diberikan pada pasien dengan infeksi yang lebih ringan atau dengan dugaan patogen yang lebih terbatas (9,40). Pola penggunaan antibiotik pada penelitian retrospektif tidak ditentukan secara acak, tetapi merupakan bagian dari keputusan klinis dokter berdasarkan kondisi masing-masing pasien.

Pedoman IWGDF/IDSA menekankan bahwa terapi infeksi kaki diabetik perlu dilakukan secara komprehensif, termasuk pengendalian sumber infeksi, perawatan luka, pengendalian metabolik, dan intervensi bedah apabila terdapat indikasi (6). Oleh karena itu, pasien yang memperoleh antibiotik kombinasi belum tentu mengalami perbaikan klinis semata-mata akibat jumlah antibiotik yang lebih banyak. Perbaikan klinis yang diamati merupakan hasil dari keseluruhan tata laksana yang diterima pasien selama masa perawatan (40). Hal tersebut penting diperhatikan karena penelitian ini menggunakan data rekam medis sehingga faktor-faktor seperti jenis mikroorganisme, hasil uji sensitivitas, kondisi perfusi, tindakan debridement, serta perubahan terapi selama perawatan dapat memengaruhi respons klinis pasien (35).