

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia dan kelainan pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein (DiPiro *et al.*, 2015). Diabetes melitus didefinisikan sebagai suatu kumpulan penyakit metabolik yang mempunyai karakteristik hiperglikemia akibat pankreas tidak dapat memproduksi insulin dengan baik atau ketika tubuh tidak mampu menggunakan insulin dengan sempurna (ADA, 2014).

WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang diabetes yang cukup besar pada tahun-tahun mendatang. Di Indonesia, peningkatan jumlah penyandang dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (Perkeni, 2011). Prevalensi diabetes melitus di Jawa Tengah tahun 2012 sebesar 0,06% lebih rendah dibanding tahun 2011 sebesar 0,09%, prevalensi tertinggi adalah Kabupaten Semarang sebesar 0,66% (Dinkes, 2012).

Meningkatnya penderita diabetes melitus dapat diikuti dengan meningkatnya komplikasi yang akan terjadi. Komplikasi yang dapat terjadi antara lain mikrovaskular (meliputi retinopati, neuropati dan nefropati) dan makrovaskular (meliputi penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit pembuluh darah perifer) (DiPiro *et al.*, 2015). Penyakit gangren diabetik merupakan salah satu komplikasi yang berkembang di masyarakat dan dapat dijadikan sebagai penanda awal timbulnya penyakit lain. Gangren diabetik merupakan salah satu komplikasi yang sering dijumpai dan dapat menimbulkan manifestasi berupa infeksi, ulkus dan gangren (Suharjo and Cahyono, 2007). Gangren diabetik merupakan suatu ulserasi kronis yang terjadi pada kaki pasien Diabetes melitus. Gangren diabetik banyak disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas* spp. (Kurniawan *et al.*, 2011).

Pemilihan antibiotik yang tepat merupakan faktor penting dalam terapi infeksi gangren diabetik. Pemilihan antibiotik sangat menentukan keberhasilan

terapi pada pasien. Antibiotik yang dipilih harus tepat indikasi, dosis, aturan pakai, rute pemberian, durasi pemberian serta efektif terhadap mikroorganisme penyebab infeksi. Pemilihan antibiotik yang tidak tepat akan berpengaruh pada kegagalan terapi meliputi timbulnya resistensi, komplikasi serta biaya yang mahal (Hadi *et al.*, 2012).

Hasil penelitian tentang pola resistensi bakteri pada kasus gangren diabetik di RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2015 bahwa dari 62 isolat terdapat 82% kasus disebabkan bakteri gram negatif, bakteri yang dominan yaitu *Escherichia coli* sebanyak 17,74%. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa *Escherichia coli* resisten terhadap antibiotik trimetoprim dan sulfametoksazol, hampir 80% resisten terhadap antibiotik ampisilin dan sulbaktam, 50% resisten terhadap sefazolin, 30% resisten terhadap antibiotik seftriakson dan gentamisin. Antibiotik yang paling sensitif yaitu meropenem (Priatiwi, 2015).

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian mengenai pola kuman dan resistensinya terhadap antibiotik pada penderita gangren diabetik di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta agar tepat dalam pemberian antibiotik untuk melawan bakteri penyebab penyakit gangren diabetik.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka didapatkan rumusan masalah bagaimana pola kuman dan resistensinya terhadap antibiotik pada bakteri penyebab gangren diabetik di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta bulan Februari-Maret 2016?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pola kuman dan resistensinya terhadap antibiotik pada bakteri penyebab gangren diabetik di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta bulan Februari-Maret 2016.

D. Tinjauan Pustaka

1. Gangren diabetik

Penyakit gangren diabetik merupakan masalah umum dan serius bagi penderita diabetes melitus. Gangren diabetik biasanya dimulai pada luka yaitu ulserasi neuropatik, adanya peradangan atau nanah. Infeksi diklasifikasikan menjadi ringan (dangkal dan terbatas dalam ukuran dan kedalaman), sedang (lebih dalam atau lebih luas), atau berat (disertai dengan tanda-tanda sistemik atau gangguan metabolik) (Lipsky *et al.*, 2012).

Diabetes melitus sering menimbulkan komplikasi berbagai penyakit, salah satu komplikasi diabetes melitus yang sering dijumpai adalah gangren diabetik. Sekitar 15% penderita diabetes melitus akan mengalami komplikasi gangren diabetik terutama gangren pada kaki, dan sekitar 50% penderita gangren akan berkembang menjadi infeksi. Bila infeksi ini tidak segera ditangani, maka diperlukan tindakan amputasi (Hadi *et al.*, 2012).

Penderita gangren diabetik biasanya mengalami gangguan yang ditandai dengan rasa nyeri pada daerah kaki ketika istirahat atau malam hari, sakit pada telapak kaki setelah berjalan dan hilang setelah istirahat, kaki terasa dingin dan luka sukar sembuh. Pada neuropati perifer didapatkan gangguan sensorik dan motorik yang ditandai dengan menurunnya sensitifitas terhadap rasa panas, dingin, dan sakit (Wahyuni, 2008).

2. Bakteri penyebab gangren diabetik

Bakteri yang paling banyak ditemukan pada infeksi akibat luka gangren diabetik adalah *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas* spp. (Kurniawan *et al.*, 2011). Pada penelitian Priya *et al.* (2014) melaporkan bahwa bakteri yang paling umum terisolasi adalah *Staphylococcus aureus* sebanyak 46% dan 38% dari *Klebsiella*. Bakteri yang paling sedikit ditemukan adalah *Pseudomonas* sebanyak 12% dan 4% dari *Staphylococcus albus*.

Penelitian di RSUD Dr. Moewardi (2014) menunjukkan bahwa bakteri Gram positif pada isolat pus pasien gangren diabetik antara lain *Staphylococcus aureus* (8,06%), *Staphylococcus haemolyticus* (6,45%) dan *Staphylococcus epidermidis* (3,2%). Bakteri Gram negatif yang ditemukan

dalam isolat pus pasien yaitu *Escherichia coli* (17,74%), *Pseudomonas aeruginosa* (16,12%), *Klebsiella pneumoniae* (12,9%), *Morganella morgannii* (9,67%), *Providencia stuartii* (4,83%), *Proteus mirabilis* (4,83%), *Proteus vulgaris* (3,2%), *Acinetobacter baumannii* (3,2%), dan *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Achromobacter denitrificans*, *Enterobacter cloaceae*, *Acinetobacter iwoffii* dan *Acinetobacter baumannii complex* sebanyak 1,61% (Priatiwi, 2015).

3. Antibiotik

Pemakaian antibiotik secara rasional mutlak menjadi keharusan. Kerasional pemakaian antibiotik meliputi tepat obat, tepat dosis, tepat indikasi, tepat pasien dan waspada efek samping obat. Pemakaian antibiotik yang tidak rasional akan menyebabkan munculnya efek samping dan menyebabkan bakteri resisten. Munculnya resistensi ini akan merugikan pasien dan beban negara menjadi lebih besar (Sutrisna, 2012). Tabel 1 merupakan terapi antibiotik untuk gangren diabetik berdasarkan tingkat keparahan infeksi menurut Lipsky (2004).

Tabel 1. Terapi antibiotik untuk gangren diabetik berdasarkan tingkat keparahan infeksi

Derajat infeksi dan rute pemberian	Antibiotik yang direkomendasikan	Antibiotik alternatif
Ringan/ sedang (oral)	Sefaleksin 500 mg/6 jam Amoksisillin/klavulanat (875/125 mg/12 jam Klindamisin 300 mg/8 jam	Levofloksasin 750 mg/hari ± Klindamisin 300 mg/8 jam Trimetoprim/sulfametoksazol (<i>double strength</i> /12 jam)
Sedang/berat (intravena sampai stabil, ganti oral)	Ampisillin/sulbaktam 3 gram/6 jam Klindamisin 450 mg/6 jam + Siprofloksasin 750 mg/12 jam	Piperasillin/tazobaktam 3,3 gram/6 jam Klindamisin 600 mg/8 jam + Seftazidim 2 gram/8 jam
Mengancam jiwa	Imipenem/silastatin 500 mg/6 jam Klindamisin 900 mg/8 jam + Tobramisin 5,1 mg/kg/24 jam + Ampisillin 50 mg/kg/6jam	Vankomisin 15 mg/kg/12 jam + Aztreonam 2 gram/8 jam + Metronidasol 7,5 mg/kg/6 jam

Menurut Lipsky *et al.* (2012), penggunaan antibiotik untuk pasien gangren diabetik dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Antibiotik untuk pasien gangren diabetik menurut Lipsky tahun 2012

Tingkat Keparahan	Bakteri Penyebab	Antibiotik
Mild	<i>S. aureus</i> (MSSA); <i>Streptococcus</i>	Doksisiklin, Klindamisin, Sefaleksin, Levofloksasin, Amoksisillin-klavulanat
	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)	Doksisiklin, Trimetoprim/sulfametoksazol
Sedang	MSSA; <i>Streptococcus</i> spp.; <i>Enterobacteriaceae</i> ; obligatanaerob	Levofloksasin, Sefoksitin, Seftriakson, Ampisillin-sulbaktam, Moksifloksasin, Ertapenem, Tigesiklin, Levofloksasin atau siprofloksasin dengan klindamisin, Imipenem-silastatin
	MRSA	Linezolid, Daptomisin, Vankomisin
	<i>P. aeruginosa</i>	Piperasillin-tazobaktam
	MRSA, <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> , dan obligat anaerob	Vankomisin, Seftazidim, Sefepime, Piperasillin-tazobaktam, Aztreonam, atau Karbapenem

Keterangan: MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Menurut Medicine 2016, untuk penanganan gangren diabetik dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Antibiotik untuk pasien gangren diabetik

Tingkat Infeksi	Antibiotik yang direkomendasikan	Keterangan
Infeksi Ringan	Amoksisillin/asam klavulanat 875 mg PO 2 kali sehari Sefaleksin 500 mg PO 4 kali sehari Klindamisin 300 mg PO 3 kali sehari, 600 mg IV tiap 8 jam Oksasiklin 1-2 g IV tiap 4 jam Sefazolin 1 g IV tiap 8 jam	Riwayat MRSA
Infeksi Sedang	Ertapenem 1 g tiap 24 jam Siprofloksasin 500 mg PO 2 kali sehari atau siprofloksasin 400 mg IV 2 kali sehari + klindamisin 600 mg IV tiap 8 jam/300 mg PO 3 kali sehari siprofloksasin 400 mg IV 2 kali sehari + metronidazol 500 mg IV/PO 3 kali sehari	
Infeksi Berat	Pipersillin/tazobactam 4,5 g IV tiap 6 jam Ciprofloksasin 400 mg IV tiap 8 jam/Aztreonam 2 g IV tiap 8 jam + klindamisin 600 mg IV tiap 8 jam Pipersillin/tazobactam 4,5 g IV tiap 6 jam + vankomisin	Pasien dengan resiko MRSA
	Ciprofloksasin 400 mg IV tiap 8 jam/Aztreonam 2 g IV tiap 8 jam + metronidazol 500 mg IV tiap 8 jam + vankomisin	Pasien dengan resiko MRSA

Antibiotik yang digunakan secara umum untuk gangren diabetik dengan tingkat infeksi parah adalah ampisillin atau sulbaktam, klindamisin yang dikombinasikan dengan seftazidim, siprofloksasin atau levofloksasin, imipenem, piperasillin atau tazobaktam. Apabila infeksi semakin parah dapat

diberikan kombinasi antara vankomisin dengan aztreonam atau seftazidim. Jika terdapat bakteri anaerob, antibiotik yang dapat diberikan adalah metronidazol (Priatiwi, 2015).

4. Resistensi

Resistensi bakteri merupakan suatu keadaan dimana bakteri mampu bertahan atau tidak mati ketika diserang oleh antibiotik dan memiliki kemampuan beradaptasi dan berkembang saat terpapar antibiotik (Giedraitienė *et al.*, 2011). Untuk menentukan bakteri tersebut telah resisten perlu dilakukan uji resistensi bakteri terhadap antibiotik menggunakan standar CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) dengan interpretasi dari data hasil uji dengan standar pedoman CLSI. Bakteri digolongkan resisten apabila tidak terbentuk zona hambat yang bening pada saat diuji menggunakan metode *disk diffusion*, tergolong intermediet apabila terbentuk zona hambat bening pada saat diuji menggunakan metode *disk diffusion* dengan diameter yang kecil, dan sensitif apabila terbentuk zona hambat bening di sekitar *disk* antibiotik.

Semakin tinggi penggunaan antibiotik maka semakin tinggi pula tekanan selektif proses evolusi dan poliferasi strain mikroorganisme yang bersifat resisten. Bakteri yang resisten terhadap antibiotik sangat sulit dieliminasi selama proses infeksi, dan infeksi oleh beberapa strain bakteri dapat berakibat kematian (Pratiwi, 2008). Resistensi bakteri dapat dibedakan menjadi tiga yaitu:

a. Resistensi primer

Resistensi primer (bawaan) merupakan resistensi yang menjadi sifat alami bakteri, hal ini dapat disebabkan oleh adanya enzim pengurai antibiotik pada bakteri sehingga secara alami bakteri dapat menguraikan antibiotik (Pratiwi, 2008).

b. Resistensi sekunder

Resistensi sekunder (dapatan) diperoleh akibat kontak dengan agen antibakteri dalam waktu yang cukup lama dengan frekuensi yang tinggi sehingga memungkinkan terjadinya mutasi pada bakteri. Terbentuknya

mutan yang resisten terhadap obat antibakteri dapat terjadi secara cepat dan dalam kurun waktu yang lama (Pratiwi, 2008).

c. Resistensi episomal

Resistensi episomal disebabkan oleh faktor genetik di luar kromosom. Beberapa bakteri memiliki faktor R pada plasmidnya yang dapat menular pada bakteri lain yang memiliki kaitan spesies melalui kontak sel secara konjugasi maupun transduksi.

Giedraitienė (2011) menjelaskan bahwa setelah bakteri memperbanyak gennya yang resisten untuk melindungi dirinya, bakteri melakukan beberapa mekanisme resistensi biokimia, antara lain:

- a. Inaktivasi antibiotik yang mengganggu sintesis dinding sel (contoh: β -laktam dan glikopeptida).
- b. Modifikasi target
 - 1) Penghambatan sintesis protein (contoh: makrolida dan tetrasiklin).
 - 2) Penghambatan sintesis asam nukleat (contoh: fluorokuinolon dan rifampisin).
 - 3) Perubahan permeabilitas membran (contoh: aminoglikosida (perubahan membran luar), kloramfenikol (transporter membran baru), trimetoprim dan sulfametoksazol (penghambatan jalur metabolik)).

E. Keterangan Empiris

Penelitian ini diharapkan dapat memperoleh data ilmiah tentang pola kuman dan resistensinya terhadap antibiotik pada bakteri penyebab gangren diabetik pada spesimen pus pasien penderita gangren diabetik di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta bulan Februari-Maret 2016. Pentingnya dilakukan penelitian ini diharapkan kedepannya data yang sudah diperoleh dapat bermanfaat untuk evaluasi pengobatan gangren diabetik dan meminimalkan resiko terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik yang diberikan.