

## STUDI LITERATUR RASIONALITAS, DAN POLA SENSITIVITAS TERHADAP ANTIBIOTIK PADA BAKTERI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* PENYEBAB INFEKSI GANGREN DIABETES MELITUS

Aprilia Rinawati<sup>1a</sup>, Ismi Rahmawati<sup>1</sup>, Inaratul Rizkhy Hanifah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta, Jawa tengah, Indonesia

<sup>a</sup>Email Korespondensi : [aprilirinawati6@gmail.com](mailto:aprilirinawati6@gmail.com)

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Perawatan gangren diabetes dapat dilakukan dengan menggunakan antibiotik. Penggunaan antibiotik harus dilakukan dengan rasional, untuk terciptanya penggunaan yang rasional perlu dilakukan uji sensitivitas antibiotik untuk mengetahui apakah antibiotik yang digunakan telah mengalami resistensi atau belum. Tujuan studi literatur ini adalah mengetahui hubungan rasionalitas dan pola sensitivitas antibiotik pada bakteri penyebab infeksi gangren.

**Metode:** Penelitian dilakukan dengan metode studi literatur menggunakan jurnal yang diperoleh melalui situs jurnal seperti *search engine Scopus, Google Scholar, Sciencedirect, NCBI, PubMed, Oxford Academic, Cambridge* dan *Sprinkle link* yang dipublikasi antara tahun 2009-2021, diperoleh jurnal sebanyak 13 jurnal hasil ekstraksi dari 99 jurnal yang ada. Studi literatur ini dilakukan dengan beberapa tahap yaitu, merumuskan masalah, pengumpulan data, ekstraksi data, sintesis data, dan penyusunan skripsi.

**Hasil:** Hasil studi literatur rasionalitas penggunaan antibiotik yaitu tepat indikasi, tepat obat dan tepat pasien. Antibiotik yang mengalami resisten di beberapa rumah sakit di Indonesia yaitu ceftriaxon, cotrimoxazole, benzylpenicillin erythromycin, ampicillin, cloramfenicol cefoperazone, meropenem, cefixime, gentamicin, ceftazidime, ciprofloxacin, streptomycin, lincomycin, dan cefotaxime. Mekanisme yang dimiliki bakteri dalam mengembangkan resistensi yaitu dengan cara modifikasi enzimatis, perubahan struktur penicilin binding protein (PBP), produksi protein pompa dan perubahan target antibiotik.

**Kata kunci:** Gangren, resistensi, rasionalitas, sensitivitas, *Staphylococcus aureus*.

### ABSTRACT

**Introduction:** Diabetic gangrene can be treated with antibiotics. The use of antibiotics must be done rationally. Antibiotic sensitivity patterns know which antibiotics have become resistant. The purpose of this literature study is to determine the relationship between rationality and patterns of antibiotic sensitivity in bacteria that cause gangrene infection.

**Methods:** The research was conducted using a literature study method using journals obtained through journal sites such as search engines *Scopus, Google Scholar, ScienceDirect, NCBI, PubMed, Oxford Academics, Cambridge, and Sprinkle link* published between 2009-2021, obtained journals as many as 13 journals extracted from 99 existing journals. This literature study was carried out in several stages, namely, formulating problems, collecting data, extracting data, synthesizing data, and compiling a thesis.

**Result:** The results of the literature study rationality of antibiotic use is precise indication, appropriate drug and appropriate patient. Antibiotics that are resistant in several hospitals in Indonesia are ceftriaxone, cotrimoxazole, benzylpenicillin

*erythromycin, ampicillin, cloramfenicol, cefoperazone, meropenem, cefixime, gentamicin, ceftazidime, ciprofloxacin, streptomycin, lincomycin, and cefotaxime. The mechanism that bacteria have in developing resistance is by enzymatic modification, changes in PBP structure, pump protein production, and changes in antibiotic targets*  
**Keywords:** gangrene, resistance, Rationality, sensitivity, *Staphylococcus aureus*.

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin.<sup>[1]</sup> Menurut Global Diabetes League (IDF), terdapat 8,5 juta korban DM di Indonesia. Berdasarkan angka ini Indonesia menempati urutan ketujuh di dunia dan urutan keenam untuk kasus kematian sebelum usia 70 tahun karena DM. Luka pada penderita diabetes yang terkontaminasi karena perkembangan mikroorganisme merupakan masalah signifikan yang dialami oleh korban gangren.<sup>[2]</sup> Gangren diabetes merupakan suatu kondisi yang sering dijumpai pada penderita DM. Gangren adalah kematian jaringan yang disebabkan oleh penyumbatan pembuluh darah (iskemiknekrosis) karena adanya mikroemboli aterotrombosis akibat penyakit vaskuler perifer yang menyertai penderita DM sebagai komplikasi menahun dari penyakit tersebut. Gangren diabetes dapat terjadi di bagian tubuh manapun, terutama pada jari-jari tangan dan kaki, bisa juga terjadi pada otot dan organ

internal. DM dalam waktu lama akan menyebabkan terjadinya angiopati dan neuropati yang menjadi alasan mendasar terjadinya gangren.<sup>[3]</sup>

Mikroba yang paling banyak ditemukan pada luka ulkus diabetes adalah bakteri Gram negatif dan bakteri Gram positif. Bakteri yang paling banyak ditemukan pada ulkus diabetik adalah *Klebsiella sp*, *Staphylococcus aureus* dan *Proteus sp*.<sup>[4]</sup> Bakteri penyebab ulkus diabetikum terbanyak adalah *S.aureus*, sebesar 62,5%.<sup>[5]</sup>

Gangren diabetes dapat sembuh jika ditangani dengan tepat, salah satunya dengan memanfaatkan antibiotik yang dapat mempercepat penyembuhan luka DM. Perbaikan luka mulai dari gangguan pada penyembuhan tidak akan mudah karena perawatan gangren standar seringkali tidak menunjukkan kemajuan dan seringkali membutuhkan perawatan ekstra.<sup>[6]</sup> Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat menyebabkan biaya perawatan yang tidak efisien. Rekomendasi obat yang tidak tepat, seperti cara pemberian obat, jangka waktu pemberian yang tidak tepat, penggunaan obat yang tidak sesuai dengan indikasi penyakit. Salah satu indikator tersebut dapat menyebabkan ketidakrasionalan penggunaan antibiotik apabila tidak diberikan

dengan tepat. Penggunaan antibiotik akan rasional apabila antibiotik sesuai dengan kebutuhan pasien. Penggunaan obat yang tepat dapat diartikan sebagai pengobatan yang tepat untuk pasien, rentang waktu penyelenggaraan pengobatan yang benar, teknik penataan obat yang benar, dan porsi pengobatan yang benar.<sup>[7]</sup>

Infeksi berat yang sering terjadi pada gangren dengan pola bakteri yang bervariasi serta pemberian antibiotik yang tidak tepat sering menimbulkan resistensi. Uji sensitivitas antibiotik yang dilakukan pada 6 jenis antibiotik, yaitu tetrasiklin, meropenem, eritromisin, ceftazidime, tazobactam, dan amoksilin. Hasil uji menunjukkan antibiotik yang memiliki sensitivitas yaitu meropenem, tetrasiklin, ceftazidime, dan tazobactam. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa telah terjadi resistensi pada antibiotik yang digunakan pada perawatan gangren. Antibiotik yang mengalami resistensi yaitu terjadi pada antibiotik eritromisin dan amoksilin. Perkembangan resistensi bakteri dan bahkan multiresistensi populasi bakteri terhadap berbagai jenis agen anti-infeksi menyebabkan banyak masalah dalam pengobatan gangrene. Tiap-tiap daerah mempunyai pola sensitivitas yang berbeda, sehingga perlu dilakukan uji sensitivitas secara berkala karena pola sensitivitas bakteri dapat bervariasi pada waktu dan tempat yang berbeda.<sup>[8]</sup>

Bakteri dalam mengembangkan resistensi terhadap antibiotik menggunakan beberapa mekanisme. Pemahaman mekanisme resistensi sangat penting sehingga dapat membantu merumuskan antimikroba sintetis untuk mengatasi mekanisme resistensi saat ini. Memahami mekanisme resistensi juga dapat mendorong penggunaan antibiotik secara bijak dan menghindari penyalahgunaan antibiotik. Dengan demikian, dapat terjadi penurunan biaya pengobatan dan tingkat morbiditas dan mortalitas.<sup>[9]</sup>

## **METODE PENELITIAN**

### **Populasi dan sampel :**

Populasi pada studi literatur ini adalah artikel jurnal yang sesuai dengan antibiotik untuk pasien DM dengan gangren yang dipublikasi antara tahun 2006 sampai dengan 2021. Sampel pada studi literatur ini adalah artikel jurnal yang sesuai dengan rasionalitas, sensitivitas dan mekanisme antibiotik terhadap bakteri *S.aureus* pada gangren pasien DM, dengan menggunakan kata kunci dan kriteria inklusi yang telah ditetapkan.

### **Sumber data penelitian:**

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah bersumber dari penelitian sebelumnya yang telah dipublikasi pada jurnal nasional maupun jurnal internasional. Penelitian ini melakukan penelusuran jurnal dengan *search engine Scopus, Google Scholar,*

Sciencedirect, NCBI, PubMed, Oxford Academic, Cambridge dan Springkell link. Penggunaan *keyword* untuk tujuan penelitian rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien DM dengan gangren adalah *Gangrene, diabetes, rationality antibiotic, foot diabetic*. *Keyword* untuk tujuan penelitian pola sensitivitas antibiotik yang digunakan terhadap bakteri penyebab gangren adalah *sensitivity antibiotic, bacterial, gangrene, diabetes*. *Keyword* untuk tujuan penelitian mekanisme resistensi antibiotik adalah *antibiotic resistance mechanism*, resistensi antibiotik.

#### **Pengumpulan data**

Penelitian dilakukan dengan metode *systematic literature review* (SLR) yaitu data yang dikumpulkan dari jurnal-jurnal yang relevan. Jurnal dipilih berdasarkan kriteria yang sesuai kemudian dibuat kesimpulan. Sebelumnya jurnal dibuat rangkuman singkat dalam bentuk tabel yang berisi judul jurnal, tahun terbit jurnal, nama penulis, rasionalitas, hasil sensitivitas, dan mekanisme. Data yang telah diperoleh dari seluruh literatur dikumpulkan dan disatukan dalam bentuk dokumen untuk menjawab rumusan masalah yang telah ditentukan.

#### **Ekstraksi data**

Ekstraksi data dilakukan dengan pengumpulan jurnal berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditentukan. Pengumpulan data dilakukan dengan

mencatat data paling relevan yang terdiri dari nama penulis, tahun publikasi, jumlah pasien, metode, tempat dilakukan penelitian, jenis antibiotik dan mekanisme antibiotik. Data yang telah terkumpul dimasukkan ke dalam microsoft excel dan ditampilkan dalam bentuk tabel.<sup>[10]</sup>

#### **Sintesis data**

Data yang diperoleh dalam studi literatur ini disintesis dengan menggunakan metode naratif dengan mengelompokkan data-data hasil ekstraksi yang sesuai untuk menjawab rumusan masalah. Data yang telah terkumpul dicari perbedaan dan persamaan untuk menarik sebuah kesimpulan.<sup>[10]</sup>

### **HASIL**

#### **Rasionalitas Penggunaan Antibiotik**

Penggunaan antibiotik pada penelitian ini tidak semuanya rasional, beberapa dijumpai kasus penggunaan antibiotik yang tidak rasional seperti tidak tepat pemakaian antibiotik dikarenakan antibiotik yang kurang atau pemakaian yang berlebih. Hal ini dapat mengakibatkan terjadinya peningkatan resistensi bakteri terhadap antibiotik.

Rasionalitas penggunaan antibiotik dilihat dari beberapa indikator yaitu tepat indikasi, tepat obat, tepat dosis, tepat pasien, tepat interaksi obat, tepat interval waktu pemberian dan tepat waktu pemberian. Hasil literatur review diketahui bahwa rasionalitas

penggunaan antibiotik yaitu tepat indikasi, tepat obat dan tepat pasien. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional yaitu tidak tepat interaksi obat, tidak tepat interval waktu pemberian, dan tidak tepat lama pemberian. Berdasarkan hasil penelitian ini antibiotik yang digunakan pada

beberapa rumah sakit di Indonesia yang pemakaiannya secara rasional yaitu amikasin.<sup>[7]</sup> Antibiotik yang pemakaiannya tidak rasional yaitu levofloksasin, metronidazol, sefotakim seftriaxon, seftazidim, cilostazol, Gentamisin.<sup>[11]</sup>

**Tabel 1.** Hasil uji rasionalitas antibiotic <sup>[12, 11, 13, 15]</sup>

No	Judul	Antibiotik	Kasus	Indikator Rasionalitas	Persentase	Tempat	Sumber
1	Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien ulkus diabetikum di instalasi rawat inap (IRNA) penyaki dalam Rsup Dr. M. Djamil Padang	Antibiotik yang tidak rasional adalah Seftazidim, sedangkan antibiotik yang rasional yaitu seftriakson, metronidazol, dan levofloksasin	38	Tepat indikasi Tepat pasien Tepat obat Tepat regimen dosis Tidak berpotensi interaksi obat	100% 100% 89,28% 57,14% 67,85%	RSUP Dr.M.Djamil Padang	[12]
2	Evaluasi Kerasionalan Pengobatan Diabetes Melitus tipe 2 pada Pasien Rawat Inap di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya	Levofloksasin, metronidazol, sefotakim seftriaxon, seftazidim, cilostazol, gentamisin,	47	Tepat indikasi Tepat pasien Tepat obat Tepat dosis Tepat Interaksi Obat	88,71 % 100% 100% 100% 43,55%	RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya	[11]
3	Evaluasi Kerasionalitas Pengobatan Diabetes Melitus tipe 2 pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit Bhakti Wira Tamtama Semarang tahun 2006	benzilpenicillin	34	Tepat indikasi Tepat pasien Tepat obat Tepat dosis Tepat interaksi obat	94,19% 100% 100% 100% 3,12%	Rumah Sakit Bhakti Wira Tamtama Semarang	[13]

4	Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Rawat Inap di Bangsal Penyakit Dalam RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung	ceftriaxon, metronidazol, levofloxacin, cefoperazon, azitromisin, cefixime, cotrimoxazol, gentamycin, isoniazid, meropenem, pirazinamid, rifampicin, ethambutol, salbaktam, tiamfenicol	40	Tepat indikasi Tepat pasien Tepat obat Tepat dosis Tepat interaksi	98,8% 100% 80,69% 52,97% 100%	RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung	[15]
---	---	---	----	--	---	---	------

Berdasarkan hasil literatur dengan menggunakan beberapa jurnal pada tabel 1 diketahui bahwa penggunaan antibiotik pada ulkus/gangren pasien DM yaitu terdapat penggunaan antibiotik yang rasional serta terdapat beberapa rumah sakit yang penggunaannya tidak rasional. Rasionalitas penggunaan antibiotik dilihat dari ketepatan. Penggunaan suatu antibiotik seperti tepat pemberian, tepat pemilihan obat, tepat dosis, tepat indikasi, dan lain-lain. Penelitian yang telah dilakukan oleh Sari<sup>[12]</sup> terkait rasionalitas penggunaan antibiotik, diperoleh hasil yaitu rasionalitas penggunaan antibiotik yaitu tepat indikasi dan tepat pasien diperoleh persentase (100%), tepat obat, tepat regimen dosis secara berturut-turut yaitu (89,28%), dan (57,14%). Hasil evaluasi diketahui penggunaan antibiotik 100% tepat indikasi dan tepat pasien. Antibiotik

diberikan sesuai dengan penyebab infeksi dan tidak terjadi kontraindikasi. Tepat obat 89,28%, ketidaktepatan penggunaan obat dapat disebabkan karena antibiotik yang digunakan telah resisten. Ketepatan regimen obat diperoleh 57,14%. ketidaktepatan regimen obat karena dosis beberapa antibiotik tidak tepat, frekuensi pemberian kurang tepat dan lama pemberian tidak sesuai dengan penyakit yang diindikasikan.<sup>(12)</sup>

Penelitian yang telah dilakukan oleh Rahayuningsih pada jurnal nomer 2' terkait ketetapan penggunaan antibiotik diperoleh hasil yaitu pada penggunaan antibiotik tepat indikasi 88,71%, tepat pasien, tepat obat, dan tepat doses dengan persentase 100%, pada penggunaan dengan interaksi obat yaitu 43,55%. Suatu obat dikatakan tepat indikasi apabila indikasi obat sesuai dengan penyakit yang diderita pasiennya. Hasil yang

diperoleh dalam penelitian yaitu penggunaan antibiotik pada pasien DM 88,71% tepat indikasi. Penggunaan antibiotik pada pengobatan ulkus/gangren DM yaitu untuk mengurangi infeksi akibat bakteri Gram positif maupun bakteri Gram negatif. Cara untuk mencegah terjadinya resistensi antibiotik yaitu dengan memperhatikan pemilihan obat yang digunakan.

Hasil dari penelitian yang telah dilakukan oleh Rahayuningsih<sup>[11]</sup> yaitu 100% tepat obat dengan penggunaan antibiotik. Dikatakan tepat obat apabila penggunaan antibiotik sesuai dengan panduan pengobatan yang digunakan. Ketepatan penggunaan dosis terapi mempengaruhi efek terapi yang diinginkan. Dikatakan tepat dosis apabila pemberian obat sesuai dengan formularium rumah sakit dan literatur yang digunakan. Penelitian ini diperoleh hasil 100% tepat dosis. Penggunaan antibiotik semuanya tepat dosis dan tidak ada yang tidak tepat dosis. Ketidaktepatan dosis karena antibiotik diberikan dalam dosis kecil, berlebih, atau lama pemberian tidak sesuai dengan formularium yang digunakan. Menurut Panduan Umum Penggunaan Antibiotik (PUPA), penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat menyebabkan resistensi. Cara pemberian antibiotik dapat dilakukan dengan cara oral maupun parenteral.<sup>[11]</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Arifin<sup>[13]</sup> terkait rasionalitas penggunaan antibiotik yaitu tepat indikasi (94,19%), tepat pasien (100%), tepat dosis (100%), tepat obat (100%), tepat interaksi obat (3,12%).<sup>[13]</sup> Penelitian ini menunjukkan bahwa ketepatan indikasi penggunaan antibiotik 94,19% tepat indikasi artinya pasien mendapatkan terapi pengobatan sesuai dengan indikasi penyakitnya. Berdasarkan data rekam medis RS Bhakti Wira Tamtama tahun 2006, pasien yang didiagnosis menderita diabetes melitus tipe 2 sebanyak 34 pasien dan data kadar gula darah yang termasuk dalam tepat indikasi tepat pemilihan obat menunjukkan 100% tepat pemilihan obat artinya semua pasien menggunakan antibiotik sesuai dengan acuan *guideline* dan standar pelayanan medis yang digunakan. Efek terapi obat dipengaruhi oleh dosis obat yang digunakan. Jika dosis obat yang digunakan terlalu kecil atau terlalu besar dapat mengakibatkan terjadinya resistensi antibiotik. Hasil penelitian ini diperoleh semua pasien menggunakan dosis obat secara tepat, tidak ada dosis yang kurang maupun berlebih. Pemberian dosis yang kurang dapat mengakibatkan tidak tercapainya efek terapi yang diinginkan karena tidak tercapai kadar hambat minimum (KHM) dalam cairan tubuh yang menyebabkan mikroorganisme penginfeksi dalam tubuh tidak mati sehingga dapat menyebabkan resistensi bakteri yang

tersisa dalam tubuh terhadap antibiotik yang digunakan.<sup>[14]</sup> Pada pengobatan Diabetes Melitus tipe 2, pemberian dosis obat sedapat mungkin harus mempertimbangkan kondisi keadaan dari fungsi organ-organ tubuh, misalnya keadaan dari fungsi organ ginjal yang mengalami penurunan fungsi kerja sehingga dalam pemberian dosis obat sebagai terapi akan berpengaruh. Penelitian yang dilakukan oleh Dirga<sup>[15]</sup> terkait rasionalitas penggunaan antibiotik yaitu tepat indikasi (98,8%), tepat pasien (100%), tepat dosis (52,97%), tepat obat (80,69%), tepat interaksi obat (100%). Penelitian ini menunjukkan bahwa pemakaian obat dengan dosis yang tidak tepat yaitu 47,03% ketidaktepatan dosis yang

diberikan dapat disebabkan oleh dosis obat yang kurang maupun pemberian obat dengan dosis yang berlebih.<sup>[15]</sup>

### **Pola Sensitivitas Antibiotik terhadap Bakteri**

Tes resistensi terhadap antibiotik perlu dilakukan agar dalam pemilihan antibiotik sesuai dengan hasil kultur bakteri yang menginfeksi gangren pasien DM. Hasil kultur dan resistensi dapat digunakan sebagai dasar dalam penerapan terapi secara empiris. Hal ini dikarenakan pola bakteri resistensi antibiotik tiap rumah sakit berbeda, dengan demikian penggunaan antibiotik empiris yang tepat dapat diberikan untuk menghindari terjadinya komplikasi yang lebih luas dan perawatan yang lama.<sup>[13]</sup>

**Tabel 2.** Hasil uji sensitivitas antibiotic <sup>[4, 16, 17, 18, 19, 20]</sup>

No	Judul Penelitian	Antibiotik	Pola sensitivitas			Pustaka
			Sensitif (%)	Intermediet (%)	Resistensi (%)	
1	Pola Bakteri Pada Ulkus Penderita Diabetes Melitus dan uji kepekaan terhadap antibiotik Ceftriaxone dan Cotrimoxazole di Rumah Sakit Murni Tengah Medan.	Ceftriaxone	0	0	100	[4]
		Cotrimoxazole	0	0	100	
2	Pola Bakteri pada Pasien Kaki Diabetik dan Resistensinya Terhadap Antibiotik di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Periode 1 Januari 2017-28 Februari 2018	Benzylpenicilin	0	0	100	[16]
		Oxacillin	100	0	0	
		Trimethoprim	100	0	0	
		Erythromycin	100	0	0	
		Vancomycin	100	0	0	
		Linezolid	100	0	0	



3	Pola Resistensi Bakteri Aerob pada Ulkus Diabetik Terhadap Beberapa Antibiotika di Laboratorium Mikrobiologi RSUD Dr. M. Djamil Padang Tahun 2011-2013	Ampicillin	10	0	90	[17]
		Chloramphenicol	36	4	60	
		Cefoperazone	11	37	52	
		Meropenem	55	7	38	
		Cefixime	0	0	100	
		Erythromycin	20	15	65	
		Gentamicin	43	1	56	
4	Antibiotic therapy for diabetic foot infections in a tertiary care hospital in Jakarta, Indonesia	Ampicillin	100	0	0	[18]
		Meropenem	100	0	0	
		Eritromisin	60	0	40	
		Seftazidim	60	0	40	
		Gentamicin	90	0	10	
5	Sensitivitas antibiotik terhadap bakteri yang diisolasi dari ulkus diabetika di RSUD Abepura, Kota Jayapura	Cefoperazone	60	0	40	[19]
		Siprofloksacin	16,7	0	83	
		Cloramfenicol	50	0	50	
		Erythromycin	16,7	0	83,3	
		Streptomycin	16,7	0	83,3	
		Ampicillin	33,3	0	66,7	
6	Analisis pemberian antibiotik berdasarkan hasil uji sensitivitas terhadap pencapaian clinical outcome pasien infeksi ulkus diabetik di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Lampung	Cefotaxim	6	0	94	[20]
		Ciprofloksacin	11	0	89	
		Ceftazidim	50	0	50	
		Meropenem	0	0	100	

Hasil dari studi literatur pada uji sensitivitas antibiotik dapat diketahui penggunaan antibiotik di beberapa rumah sakit di Indonesia yang masih bisa dipakai yaitu oxacillin, trimethoprim, vancomycin, dan linezolid<sup>[14]</sup>. Penggunaan Antibiotik yang dipakai di beberapa rumah sakit di Indonesia yang telah mengalami terhadap beberapa antibiotik yang digunakan pada luka gangren pasien DM diketahui beberapa antibiotik telah

resistensi yaitu ceftriaxon, cotrimoxazole,<sup>[4]</sup> benzylpenicillin erythromycin, ampicillin,<sup>[14]</sup> cloramfenicol cefoperazone, meropenem, cefixime, gentamicin,<sup>[15]</sup> ceftazidime, ciprofloksacin, streptomycin, lincomycin,<sup>[16]</sup> cefotaxime.<sup>[17]</sup>

Data uji sensitivitas bakteri *S.aureus* mengalami resistensi, dari beberapa antibiotik yang digunakan antibiotik yang paling banyak terjadi resistensi

yaitu antibiotik ampicilin, meropenem, cefadroxil, cefotaxime dan erythromycin. Penelitian yang dilakukan oleh Pinem<sup>[4]</sup>, diketahui pada uji sensitivitas antibiotik terhadap bakteri *S.aureus* yaitu bakteri *S.aureus* mengalami resistensi pada antibiotik ceftriaxone dan cotrimoxazole. Bakteri menjadi resisten terhadap antibiotik karena dapat menghasilkan enzim yang dapat merusak antibiotik.

Penelitian yang dilakukan oleh Salim<sup>[16]</sup> diketahui pada uji sensitivitas antibiotik diketahui bakteri *S.aureus* sensitif terhadap antibiotik Oxacillin, trimethoprim, erithromycin dan linezolid. Antibiotik benzylpenicillin mengalami resistensi antibiotik. Penelitian ini terjadi perbedaan zona hambat bakteri, perbedaan zona hambat dapat disebabkan oleh kemampuan bakteri dalam memproduksi enzim-enzim tertentu atau terjadi mutasi pada bakteri. Resistensi antibiotik dapat disebabkan karena respon tubuh tidak dapat menerima antibiotik secara genetik dan dapat disebabkan oleh pemberian antibiotik yang tidak sesuai dengan indikasi, dosis pemberian yang salah dan pemakaian antibiotik dalam waktu yang lama.<sup>[15]</sup>

Penelitian yang telah dilakukan oleh Gaol<sup>[17]</sup>, diperoleh hasil uji sensitivitas antibiotik terhadap bakteri *S.aureus* pada luka gangren pasien DM yaitu diperoleh hasil bakteri *S.aureus*

mengalami resistensi terhadap antibiotik cefixime (100%), ampicillin (90%), dan erythromycin (65%).<sup>[17]</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Handayani<sup>[8]</sup> bakteri *S.aureus* mempunyai resistensi tinggi terhadap antibiotik amoksisilin (67%), antibiotik ceftazidime, eritromisin, tazobaktam sebesar 50%, antibiotik gentamisin (33%), antibiotik siprofloksasin, tetrasiklin, meropenem; doksisisiklin sebesar 17%.

Data dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan diketahui antibiotik yang paling sering terjadi resistensi pada penelitian ini adalah antibiotik golongan penisilin, sefalosporin, tetrasiklin, kuinolon, dan makrolida. Bakteri dikatakan resisten apabila pertumbuhannya tidak dapat dihambat oleh antibiotik pada kadar hambat maksimum. Faktor lain yang memudahkan terjadinya resistensi pada antibiotik yaitu penggunaan antibiotik yang tidak rasional.<sup>[17]</sup>

#### **Hasil Mekanisme Resistensi**

Mekanisme resistensi antibiotic dikelompokkan berdasarkan golongan antibiotik yaitu antibiotik laktam, antibiotik aminoglikosida, antibiotik makrolida, tetrasiklin.

**Tabel 3.** Hasil mekanisme resistensi antibiotic [9, 21, 22, 23]

No. Jurnal	Judul	Antibiotik	Mekanisme resistensi	Pustaka
1	Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance	Amoksisilin, ampicilin, cefadroxil, ceftazidim, cefotaxime, cefoperazone, cefixime, meropenem, tazobaktam .	Bekerja dengan mengikat PBP mencegah terjadinya ikatan silang rantai glukon pada dinding sel bakteri. Enzim laktase menghidrolisis ikatan amida dari-cincin laktam yang mengakibatkan inaktivasi antibiotik. Pada bakteri Gram <i>S.aureus</i> , mengeluarkan enzim untuk menonaktifkan antibiotik saat berada di luar sel bakteri.	[9]
		Gentamisin,	Berikatan dengan subunit 30S ribosom bakteri yang mencegah sintesis proteinnya dan dengan melakukan memodifikasi enzim di mana menonaktifkan antibiotik.	
		Erythromycin	Bekerja dengan memodifikasi enzimatik yang menyebabkan terjadinya resistensi, gen <i>areA</i> atau <i>ereB</i> pada eritromisin, yang menghidrolisis struktur antibiotik yang menyebabkan pembelahan cincin esteratik yang menyebabkan glikosilasi pada makrolida, dan gen <i>mphA</i> , <i>mphB</i> , dan <i>mphB</i> yang menyebabkan fosforilasi makrolida.	
		Chloramphenicol	Produksi asetil transferase yang kemudian terbentuk plasmid yang resisten, plasmid menyebabkan obat tidak aktif dengan asetil koenzim A yang merupakan donor dari gugus asetil.	
2	Mechanism of Quinolone Action and Resistance	Kuinolon	Mutasi spesifik pada girase dan topoisomerase IV yang melemahkan interaksi antara kuinolon dan enzim ini. Resistensi yang dimediasi plasmid dihasilkan dari elemen ekstra kromosom yang mengkode protein yang mengganggu interaksi kuinolon-enzim, mengubah metabolisme obat, atau meningkatkan penghabisan kuinolon. Resistensi yang diperantarai kromosom hasil dari ekspresi protein yang kurang atau ekspresi berlebih dari pompa penghabisan seluler, yang keduanya menurunkan konsentrasi kuinolon.	[21]
3	Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians	Chloramphenikol	Enzim transasetilase yang mengasetilasi gugus hidroksil kloramfenikol. Kloramfenikol yang dimodifikasi tidak dapat mengikat subunit 50S ribosom dengan benar.	[22]
		Tetrasiklin	Mengaktifasi pompa efflux sehingga obat dikeluarkan dari sel.	
4	Antibiotic resistance trend and mechanisms in the foodborne phatogen, Camplobacter	Makrolida	Modifikasi situs target dengan mutasi atau metilasi, penghabisan aktif antibiotik dari sel bakteri, dan antibiotik inaktivasi	[23]

Salah satu mekanisme bakteri dalam mengembangkan resistensi yaitu

dengan mengubah struktur PBP untuk mengurangi daya tarik antara

antibiotik dan PBP pada antibiotik laktam. Antibiotik yang termasuk golongan laktam yaitu penisilin, carbapenem, monobactam, dan sefalosporin bekerja dengan mengikat PBP mencegah terjadinya ikatan silang rantai glukon pada dinding sel bakteri. Enzim laktase menghidrolisis ikatan amida dari-cincin laktam yang mengakibatkan inaktivasi antibiotik. *S.aureus* diketahui dapat mengeluarkan enzim untuk menonaktifkan antibiotik saat berada di luar sel bakteri.

Salah satu metode paling umum untuk mengembangkan resistensi pada bakteri adalah dengan mengubah target antibiotik. Mutasi pada gen *rrs*, yang memiliki pengaruh pada 16S di situs-A ribosom. Selain itu, modifikasi ribosom pada tempat pengikatan aminoglikosida terjadi oleh 16S ribosomal RNA methyltransferases (RMTases). Antibiotik yang termasuk ke dalam golongan aminoglikosida yaitu streptomisin dan gentamisin. Antibiotik ini mampu berikatan dengan subunit 30S ribosom bakteri yang mencegah sintesis protein dengan melakukan memodifikasi enzim.

Antibiotik makrolida memiliki mekanisme yaitu berikatan dengan subunit 50S ribosom dengan tempat ikatan pada 23S tRNA. Selanjutnya akan berpengaruh dalam pembentukan inisiasi kompleks pada sintesis rantai peptida atau berpengaruh pada reaksi translokasi

aminoasil. Beberapa bakteri resisten terhadap makrolid tidak memiliki reseptor yang tepat pada ribosom melalui metilasi tRNA. Mekanisme ini dapat melalui kontrol plasmid atau kromosom. Pada *S.aureus*, metilasi terjadi pada A2058 di domain V oleh enzim adenin N metiltransferase, atau dengan mutasi A2058 menjadi guanin, menghasilkan pengurangan afinitas antibiotik.<sup>[21]</sup> Antibiotik yang termasuk golongan makrolida adalah antibiotik erythromycin.

Resistensi antibiotik chloramphenicol terjadi dengan cara enzim transasetilase yang mengasetilasi gugus hidroksil kloramfenikol. Kloramfenikol yang dimodifikasi tidak dapat mengikat subunit 50S ribosom dengan benar.

Pemilihan antibiotik pada luka gangren paling banyak golongan  $\beta$ -Laktam, dimana antibiotik golongan ini pada umumnya dapat digunakan untuk bakteri Gram positif maupun Gram negatif dan merupakan antibiotik yang digunakan untuk *first line therapy*. Resistensi antibiotik dapat dianggap sebagai fenomena alam yang terjadi dari waktu ke waktu secara alami oleh mutasi genetik di dalam bakteri. Namun, perubahan ini dipercepat oleh faktor-faktor seperti penggunaan berlebihan dan penyalahgunaan obat-obatan.

Hasil dari studi literatur mekanisme resistensi terjadi dengan cara

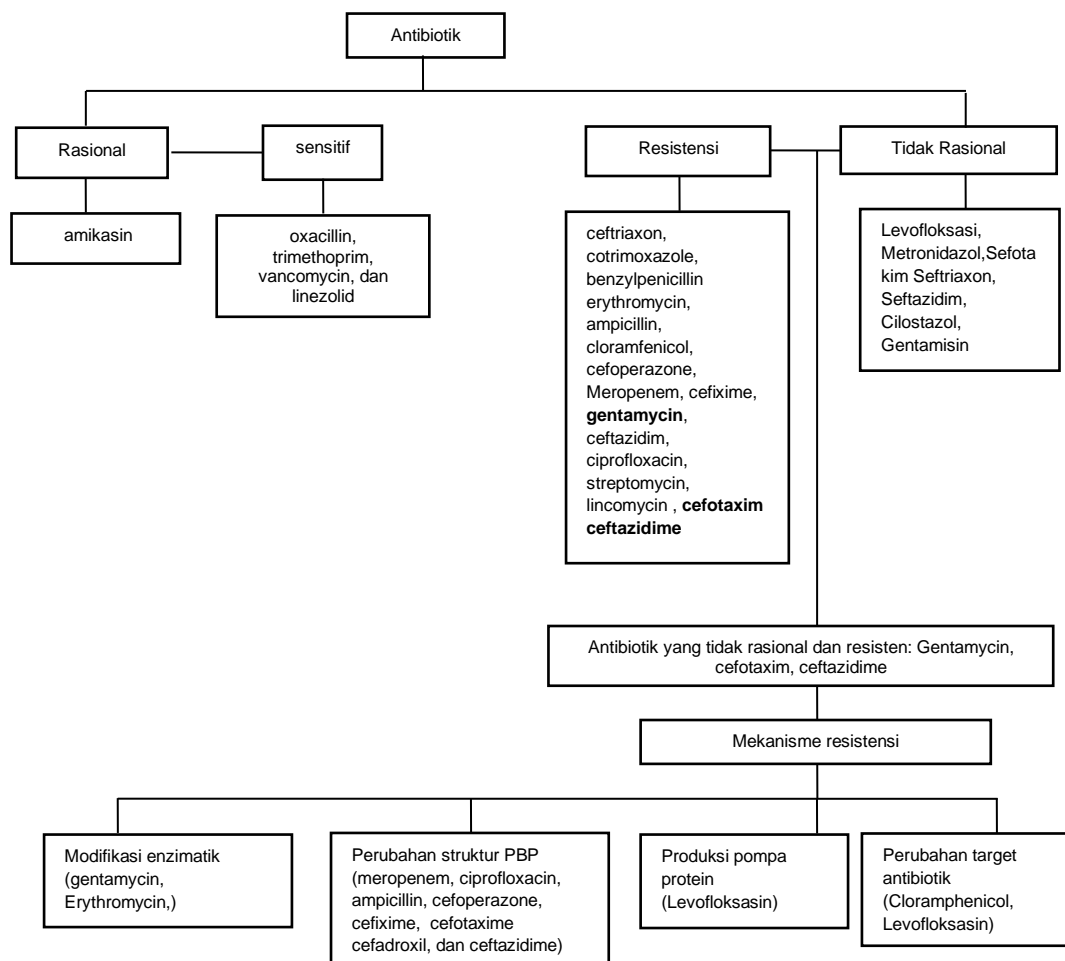


modifikasi enzimatis, perubahan struktur PBP, produksi protein pompa, dan perubahan target antibiotik.

### Hubungan Rasionalitas dan Sensitivitas

Hasil studi literatur rasionalitas dan sensitivitas diperoleh hasil yaitu terjadi hubungan atau korelasi antara

rasionalitas dan sensitivitas antibiotik. Dimana antibiotik yang dipakai secara rasional menunjukkan hasil uji sensitivitas antibiotik yang tidak resisten artinya antibiotik tersebut masih dapat dipakai untuk pengobatan gangren.



**Gambar 1.** Bagan Hubungan Sensitivitas dan Rasionalitas

Antibiotik yang dapat dipakai untuk perawatan gangren dilihat dari hasil sensitivitas dan rasionalitas yaitu antibiotik oxacillin, trimethoprim, vancomycin, dan linezolid. Antibiotik yang pemakaiannya tidak rasional menunjukkan hasil uji sensitivitas yaitu

terjadi resistensi antibiotik artinya antibiotik sudah tidak dapat dipakai lagi untuk perawatan gangren, antibiotik yang telah mengalami resistensi dan terjadi ketidakrasionalan pada penelitian ini yaitu gentamycin, cefotaxim ceftazidime.

Hasil uji sensitivitas suatu antibiotik dapat digunakan sebagai dasar dilakukannya terapi pengobatan gangren pasien DM. Hal ini karena pola bakteri dan resistensi suatu bakteri antar rumah sakit berbeda-beda. Pemberian antibiotik merupakan langkah awal dalam penanganan infeksi bakteri. Pemilihan antibiotik yang rasional dapat dilakukan berdasarkan hasil uji sensitivitas bakteri terhadap antibiotik. Pemilihan antibiotik harus tepat karena kesalahan pemilihan antibiotik dapat mempengaruhi resistensi suatu antibiotik sehingga pengobatan yang dilakukan menjadi tidak rasional. Ketidakrasionalitas penggunaan antibiotik dapat mempengaruhi lamanya proses penyembuhan luka dikarenakan luka yang semakin parah. Menurut Sari semakin parah kondisi yang dipengaruhi oleh tingkat keparahan infeksi luka maka akan semakin lama waktu perawatan yang dibutuhkan dalam proses penyembuhan karena memerlukan penanganan dan tindakan yang lebih lanjut.

Pencegahan resistensi antibiotik dapat dilakukan dengan penggunaan antibiotik yang rasional. Pemilihan antibiotik yang rasional dapat dilakukan dengan melihat hasil uji kepekaan bakteri, hal ini dilakukan dengan tujuan untuk menghindari pemberian antibiotik yang dapat menyebabkan resistensi. Suatu bakteri mempunyai mekanisme untuk mengembangkan resistensi terhadap antibiotik yaitu dengan

beberapa cara tergantung dari golongan antibiotik. Mekanisme resistensi yang terjadi pada antibiotik yaitu dengan cara modifikasi enzimatik, perubahan struktur BPB, produksi protein pompa dan perubahan target antibiotik.

## **KESIMPULAN**

Kesimpulan yang diperoleh dalam penelitian ini yaitu

Pertama, pada rasionalitas penggunaan antibiotik diketahui bahwa rasionalitas penggunaan antibiotik yaitu tepat indikasi, tepat obat dan tepat pasien. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional yaitu tidak tepat interaksi obat, tidak tepat interval waktu pemberian, dan tidak tepat lama pemberian.

Kedua, pada uji sensitivitas antibiotik dapat diketahui penggunaan antibiotik di beberapa rumah sakit di Indonesia yang masih bisa dipakai yaitu oxacillin, trimethoprim, vancomycin, dan linezolid. Penggunaan Antibiotik yang dipakai di beberapa rumah sakit di Indonesia yang telah mengalami resistensi yaitu ceftriaxon, cotrimoxazole, benzympenicillin erythromycin, ampicillin, cloramfenicol cefoperazone, meropenem, cefixime, gentamicin, ceftazidime, ciprofloxacin, streptomycin, lincomycin, dan cefotaxime.

Ketiga, mekanisme resistensi antibiotik terjadi dengan cara modifikasi enzimatik, perubahan struktur PBP, produksi protein pompa dan perubahan target antibiotik.



## SARAN

Studi literatur ini perlu dilakukan lebih lanjut, yaitu dilakukan penelitian eksperimental tentang uji sensitivitas antibiotik dari isolasi gangren pasien DM sehingga dapat diketahui pola sensitivitas antibiotik yang digunakan dalam perawatan gangren.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan penyertaan-Nya, orang tua dan sanak saudara yang selalu mendoakan, ibu dosen pembimbing serta semua teman seperjuangan yang telah meluangkan waktu memberikan motivasi dan semangat yang tak pernah henti-hentinya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Zakaria, K. Profil penggunaan obat generik berlogo dan obat generik bermerek (branded generic) antidiabetik oral di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta. Skripsi. Fakultas Farmasi. Universitas Muhammadiyah Surakarta. (2010)
2. Swarna, S. R., Madhavan, R., Gomathi, S., & Thamaraiselvi, S. A study of biofilm on diabetic foot ulcer. *Int J Res Pharm Biomed Sci.* 3 : 1809-14. (2012).
3. Chairanisa, W., Weni, K., & Nugraheni, T. L. Asuhan Gizi Pada Pasien Diabetes Mellitus dengan Gangren di Rumah Sakit Umum Daerah Wonosari. *Doctoral dissertation.* Poltekkes Kemenkes Yogyakarta.(2019).
4. Pinem, D. R. A., & Roslina, A. Pola Bakteri Pada Ulkus Penderita Diabetes Melitus dan uji kepekaan terhadap antibiotik Ceftriaxone dan Cotrimoxazol di Rumah Sakit Murni Tengah Medan. *Jurnal Ilmiah Simantek.* 4(4) : 138-141. (2020).
5. Rizqiyah, H., Soleha, T. U., Hanriko, R., & Apriliana, E. Pola Bakteri Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Melitus di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. *Jurnal Majority.* 9(2). (2020).
6. Suyono, S. *Diabetes Melitus di Indonesia Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III. Edisi VI.* EGC. Jakarta. (2014).
7. Fadlilah, U., Hasmono, D., Wibisono, Y. A., & Melinda, M. Antibiogram study and antibiotic use evaluation using gyssen method in patients with diabetic foot. *Folia Medica Indonesiana.* 52(3) : 198-208. (2016).
8. Handayani, T. S. Pola Kuman dan Resistensinya Terhadap Antibiotik pada Penderita Gangren Diabetik di Rumah Sakit X Surakarta Bulan Februari- Maret 2016. *Universitas Muhammadiyah Surakarta.* (2016).
9. Abushaheen, M. A., Fatani, A. J., Alosaimi, M., Mansy, W., George,

- M., Acharya, S., & Jhugroo, P. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-Month*, 66(6) : 100971. (2020).
10. Hermawan, L., Bellaniar, M., Kristoforus JB, R. Analisis Laporan Skripsi Dengan Metoda Systematic Literature Review. Fakultas Sains dan Teknologi. Universitas Katolik Musi Charitas. Palembang. (2016).
  11. Rahayuningsih, N. Evaluasi Kerasionalan Pengobatan Diabetes Mellitus tipe 2 pada Pasien Rawat Inap di RSUD dr. Sekardjo Tasikmalaya. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*. 17(1):183-197. (2017).
  12. Sari, Y. O., Almasdy, D., & Fatimah, A. Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien ulkus diabetikum di instalasi rawat inap (IRNA) penyakit dalam Rsup Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 5(2) : 102-111. (2018).
  13. Arifin, I., Prasetyaningrum, E., & Andayani, T. M. *Evaluasi kerasionalan pengobatan diabetes mellitus tipe 2 pada pasien rawat inap di Rumah sakit Bhakti Wira Tamtama Semarang tahun 2006*. Semarang: Universitas Wahid Hasyim. (2006).
  14. Istini, I. Pemanfaatan Plastik Polipropilen Standing Pouch Sebagai Salah Satu Kemasan Sterilisasi Peralatan Laboratorium. *Indonesian Journal of Laboratory*. 2(3) :6. (2020).
  15. Dirga, D., Khairunnisa, S. M., Akhmad, A. D., Setyawan, I. A., & Pratama, A. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Rawat Inap di Bangsal Penyakit Dalam RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 65-75. (2021).
  16. Salim, S. E., Sukrama, I. D. M., Fatmawati, N. N. D., & Agus, M. Pola Bakteri pada Pasien Kaki Diabetik dan Resistensinya Terhadap Antibiotik di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Periode 1 Januari 2017-28 Februari (2018).
  17. Gaol, Y. E. L., Erly, E., & Sy, E. Pola Resistensi Bakteri Aerob pada Ulkus Diabetik Terhadap Beberapa Antibiotika di Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2011-2013. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 6(1) : 164- 170. (2017).
  18. Radji, M., Putri, C. S., & Fauziyah, S. Antibiotic therapy for diabetic foot infections in a tertiary care hospital in Jakarta, Indonesia. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 8(4) : 221-224. (2014) .
  19. Sulistianingsih, S., Runtuboi, D. Y., & Waworuntu, L. V. Sensitivitas Antibiotik Terhadap Bakteri yang Diisolasi dari Ulkus Diabetika di RSUD Abepura,



- Kota Jayapura. *Jurnal Biologi Papua*. 6(2) : 53-59. (2014).
20. Kahuripan, A., Andrajati, R., & Syafridani, T. Analisis pemberian antibiotik berdasarkan hasil uji sensitivitas terhadap pencapaian clinical outcome pasien infeksi ulkus diabetik di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Lampung. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*. 6(2): 75-87. (2012).
  21. Aldred, K. J., Kerns, R. J., & Osheroff, N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*.53(10) : 1565-1574. (2014).
  22. Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 33(3) : 300. (2017).
  23. Tang, Y., Fang, L., Xu, C., & Zhang, Q. Antibiotic resistance trend and mechanisms in the foodborne phatogen, Camplobacter *Animal health research review*, 18(2), 87-98. (2017)