

**LITERATURE REVIEW: GAMBARAN PENGGUNAAN
ANTIBIOTIK EMPIRIS UNTUK DIABETIC FOOT INFECTION
(DFI)**

SKRIPSI

Oleh:

MUHAMMAD IKHLASUL AMAL

17910010



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UIN MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG**

2022

**LITERATURE REVIEW: GAMBARAN PENGGUNAAN
ANTIBIOTIK EMPIRIS UNTUK DIABETIC FOOT INFECTION
(DFI)**

SKRIPSI

Diajukan Kepada:
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran
(S.Ked)

Oleh:

MUHAMMAD IKHLASUL AMAL

NIM. 17910010

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UIN MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG**

2022

**LITERATURE REVIEW: GAMBARAN PENGGUNAAN
ANTIBIOTIK EMPIRIS UNTUK DIABETIC FOOT INFECTION
(DFI)**

SKRIPSI

Oleh:
MUHAMMAD IKHLASUL AMAL
NIM. 17910010

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Tanggal: 5 Januari 2022

Pembimbing I,


dr. Iwal Reza Ahdi, Sp. PD
NIP. 198607202018011002

Pembimbing II,


drg. Risma Aprinda Kristanti, M.Si.
NIP. 198210052009122001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



**LITERATURE REVIEW: GAMBARAN PENGGUNAAN
ANTIBIOTIK EMPIRIS UNTUK DIABETIC FOOT INFECTION
(DFI)**

SKRIPSI

Oleh:
MUHAMMAD IKHLASUL AMAL
NIM. 17910010

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan Diterima
Sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked):

Tanggal: 5 Januari 2022

Penguji Utama	dr. Zulvikar Syambani U, M.Biomed, Ph.D NIP. 19880818201911201266	
Ketua Penguji	drg. Risma Aprinda Kristanti, M.Si NIP. 198210052009122001	
Sekretaris Penguji	dr. Iwal Reza Ahdi, Sp. PD. NIP. 198607202018011002	



Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

dr. Tias Pramesti Griana, M.Biomed.
NIP. 198105182011012000

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Ikhlasul Amal

NIM : 17910010

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Batu, 26 Desember 2021

Yang membuat pernyataan,



Muhammad Ikhlasul Amal
NIM. 17910010

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur Alhamdulillah penulis haturkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat, Taufiq, Hidayah, serta Inayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi yang berjudul: “*Literature Review: Gambaran Penggunaan Antibiotik Empiris Untuk Diabetic Foot Infection (DFI)*” sebagai langkah awal untuk menyelesaikan studi pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Selanjutnya pada kesempatan ini penulis menghaturkan ucapan terima kasih seiring do'a dan harapan *jazakumullah ahsanal jaza'* kepada semua pihak yang telah mendukung dan membantu terselesaikannya proposal skripsi ini. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, MA, selaku rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati Prabowowati Wadjib, M.Kes, Sp.Rad (K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. dr. Tias Pramesti Griana, M.Biomed, selaku ketua Program Studi Pendidikan Dokter FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. dr. Iwal Reza Ahdi, Sp. PD, selaku dosen pembimbing skripsi I yang telah memberikan ilmu, bimbingan, dan arahan.
5. drg. Risma Aprinda Kristanti, M.Si, selaku dosen pembimbing skripsi II dan dosen pembimbing akademik yang telah memberikan ilmu, bimbingan, dan arahan.

6. dr. Zulvikar Syambani U, M.Biomed, Ph.D, selaku penguji utama skripsi yang telah memberikan masukan dan saran yang membangun.
7. Segenap sivitas akademika Program Studi Pendidikan Dokter, terutama seluruh dosen, terima kasih atas segenap ilmu dan bimbingannya.
8. Ayah, Ibu, dan keluarga tercinta yang senantiasa memberikan doa, menyemangati dan memotivasi penulis selama menuntut ilmu di UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
9. Teman-teman seperjuangan CLAUSTRUM 2017 yang selalu menemani dan memberikan energi positif selama hari-hari menuntut ilmu di UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
10. Seluruh pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan proposal skripsi ini baik berupa materiil maupun moril.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan penulis berharap semoga skripsi ini bisa memberikan manfaat kepada para pembaca khususnya bagi penulis secara pribadi. *Amin Ya Rabbal Alamin.*

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Batu, 26 Desember 2021

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
ABSTRAK.....	xii
ABSTRACT	xiii
BAB I PENDAHULUAN	14
1.1 Latar Belakang	14
1.2 Rumusan Masalah	17
1.3 Tujuan Penelitian.....	17
1.4 Manfaat Penelitian.....	17
1.4.1 Manfaat Teoritis	17
1.4.2 Manfaat Praktis.....	18
1.5 Batasan Masalah.....	18
BAB II METODE PENELITIAN	19
2.1 Jenis Metode.....	19
2.2 Pengumpulan Data	19
2.2.1 Sumber Data	19
2.2.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	19
2.2.3 Langkah/Strategi.....	20
2.2.4 Batas Waktu.....	23
2.3 Analisis Data	23
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN.....	24
3.1 Karakteristik Studi.....	24
3.2 Hasil Sintesis	44
3.3 Antibiotik.....	49
3.4 Mikroba	52
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	54
4.1 Kesimpulan.....	54
4.2 Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	56

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Tracking pencarian literatur	21
Tabel 3.1 Klasifikasi Wagner (Hochlenert dkk., 2018).....	24
Tabel 3.2 Klasifikasi IDSA/IWGDF	25
Tabel 3.3 Kesimpulan artikel yang memenuhi kriteria inklusi	27
Tabel 3.4 Hasil uji kerentanan antibiotik pada pola mikroba gram positif	44
Tabel 3.5 Hasil uji kerentanan antibiotik pada pola mikroba gram negatif	45
Tabel 3.6 Hasil uji kerentanan antibiotik pada pola mikroba gram negatif	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Diagram PRISMA	22
Gambar 3.1 Wagner derajat 0.....	24
Gambar 3.2 Wagner derajat 1.....	25
Gambar 3.3 Wagner derajat 2.....	25
Gambar 3.4 Wagner derajat 3.....	25
Gambar 3.5 Wagner derajat 4.....	25
Gambar 3.6 Wagner derajat 5.....	25
Gambar 3.7 Uji kerentanan antibiotik terhadap <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Narrative Review Checklist</i>	60
Lampiran 2. <i>Assesment</i> dari karya ilmiah literatur	61

ABSTRAK

LITERATURE REVIEW: GAMBARAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK EMPIRIS UNTUK DIABETIC FOOT INFECTION (DFI)

Diabetic foot infection (DFI) atau infeksi kaki diabetik adalah komplikasi diabetes melitus tidak terkontrol yang menyebabkan terjadinya infeksi pada ulkus kaki diabetik (*Diabetic Foot Ulceration*; DFU). Prognosis DFI adalah buruk sehingga penatalaksanaan DFI sangat penting untuk mencegah amputasi maupun kematian. Salah satu penatalaksanaan DFI berupa pemberian antibiotik, yang mana dapat diberikan secara empiris terlebih dahulu. Adapun tujuan dari studi *literature review* ini adalah mengetahui gambaran penggunaan antibiotik empiris untuk DFI dan organisme penyebab DFI di wilayah regional Asia. Pelacakan artikel yang digunakan dalam studi ini melalui dua *database* (Google scholar dan PubMed) dengan kata kunci yang telah ditetapkan, kemudian dilakukan skrining menggunakan *tool* diagram PRISMA sehingga didapatkan 22 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Adapun dari studi ini dapat ditarik kesimpulan bahwa pemberian antibiotik empiris yang sesuai untuk penderita DFI di wilayah regional Asia adalah golongan carbapenem grup 2, serta organisme penyebab DFI yang paling banyak diisolasi dari spesies bakteri gram negatif adalah *Pseudomonas aeruginosa* dan dari spesies bakteri gram positif adalah *Staphylococcus aureus*.

Kata kunci: Diabetes melitus, Antibiotik, Bakteri, Asia.

ABSTRACT

**LITERATURE REVIEW: AN OVERVIEW OF THE USE OF
EMPIRICAL ANTIBIOTICS FOR DIABETIC FOOT INFECTION
(DFI)**

Diabetic foot infection (DFI) is a complication of uncontrolled diabetes mellitus that causes infection in diabetic foot ulcers (DFU). The prognosis for DFI is poor, therefore management of DFI is very important to prevent amputation and death. One of the treatments for DFI is the administration of antibiotics, which can be given empirically first. The purpose of this literature review is to overview the empirical use of antibiotics for DFI and the organisms that cause DFI in the Asian region. Tracking the articles used in this study through two databases (Google scholar and PubMed) with predetermined keywords, then screening used the PRISMA diagram tool, thus 22 articles were obtained the inclusion criteria. From this study, it can be concluded that the appropriate empirical antibiotic administration for DFI patient in the Asian region is carbapenem group 2, and the organism that causes DFI is mostly isolated from gram-negative bacterial species is *Pseudomonas aeruginosa* and from gram-positive bacteria species is *Staphylococcus aureus*.

Keywords: Diabetes mellitus, Antibiotics, Bacteria, Asian.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetic foot infection (DFI) atau infeksi kaki diabetik adalah komplikasi diabetes melitus tidak terkontrol yang menyebabkan terjadinya infeksi pada ulkus kaki diabetik (*Diabetic Foot Ulceration*; DFU) (Mishra dkk., 2017). Klasifikasi DFI menurut *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) dan *International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDF) dibedakan menjadi 4 *grade*, yaitu *grade 1* (tidak ada infeksi), *grade 2* (infeksi ringan), *grade 3* (infeksi sedang), dan *grade 4* (infeksi berat) (Monteiro-Soares dkk., 2020).

Prevalensi DFU di dunia adalah 6,3%, lebih sering terjadi pada pria (4,5%) daripada wanita (3,5%), dan lebih sering terjadi pada pasien diabetes melitus tipe 2 (6,4%) daripada tipe 1 (5,5%) (Zhang dkk., 2017). Prevalensi DFU di region Asia berada pada urutan ketiga yakni sebesar 5,5%, setelah Amerika Utara (13%) dan Afrika (7,2%), kemudian diikuti Eropa (5,1%) dan Oseania (3%) (Zhang dkk., 2017). Lebih dari 50% penderita DFU akan berkembang menjadi DFI (Kwon & Armstrong, 2018). Selain itu, DFU dialami hampir sepertiga penderita diabetes melitus (Kwon & Armstrong, 2018). Menurut data RISKESDAS 2018, penderita diabetes melitus berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk semua usia secara nasional adalah 1,5%, di provinsi Jawa Timur sebesar 2%, dan di Kota Batu sendiri sebesar 1,91%. Penderita diabetes melitus tersebut merupakan populasi berisiko dari DFU (Hutagalung dkk., 2019).

Prognosis DFI adalah buruk sehingga penatalaksanaan DFI sangat penting untuk mencegah amputasi maupun kematian, yang meliputi pembedahan,

pemberian antibiotik, dan perawatan luka (Hutagalung dkk., 2019; Schaper dkk., 2019). Dalam sebuah studi prespektif disebutkan bahwa pasien DFI yang dapat sembuh sebesar 46% (10% mengalami kekambuhan), 15% mengalami kematian, dan 17% harus amputasi ekstremitas bawah (Schaper dkk., 2019). Selain itu, perlu diingat bahwa kesembuhan datangnya dari Allah, sebagaimana yang tercantum dalam Al-Qur'an surat Asy-Syu'ara' (42:80):

وَإِذَا مَرْضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

Artinya: "dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku"

Diabetes melitus yang tidak terkontrol akan memicu berkembangnya neuropati, baik sensoris, motoris, maupun otonom, serta penyakit arteri perifer (*Peripheral Artery Disease; PAD*) (Boulton dkk., 2018; Lepäntalo dkk., 2011; Mishra dkk., 2017). Neuropati sensoris menyebabkan hilangnya kepekaan terhadap sensasi dari luar yang berdampak pada trauma berulang yang tidak disadari, sedangkan neuropati motoris menyebabkan gerakan sendi menjadi terbatas, deviasi postural dan koordinasi yang berakibat terjadinya atrofi muskular (Boulton dkk., 2018; Lepäntalo dkk., 2011). Keduanya secara bersinergi memicu deformitas pada kaki, sehingga meningkatkan tekanan abnormal kaki yang kemudian berpotensi terjadi *callus* dan *ulkus* (Boulton dkk., 2018; Lepäntalo dkk., 2011; Mishra dkk., 2017). Neuropati otonom menyebabkan penurunan produksi keringat, sehingga kulit kaki menjadi kering dan integritasnya menurun yang berakibat kaki pecah-pecah, terjadi fisura, dan *callus* (Boulton dkk., 2018; Lepäntalo dkk., 2011; Mishra dkk., 2017). Selain itu, neuropati otonom juga menyebabkan perubahan aliran darah yang berakibat distensi vena pada kaki, sehingga kaki menjadi hangat (*warm feet*) (Boulton dkk., 2018). Kaki yang pecah-pecah, terjadi fisura, *callus*, dan *warm feet*,

merupakan faktor risiko terjadinya ulkus (Boulton dkk., 2018; Lepäntalo dkk., 2011; Mishra dkk., 2017). Di sisi lain, PAD akan memicu iskemia jaringan, yang meningkatkan potensi terjadinya ulkus dan gangren (Lepäntalo dkk., 2011; Mishra dkk., 2017). PAD dan neuropati secara bersamaan akan memicu ulkus neuroiskemia (Boulton dkk., 2018). Apabila kaki sudah menjadi gangren selanjutnya akan diamputasi, sedangkan apabila masih terjadi ulkus akan berpotensi mengalami DFI (Lepäntalo dkk., 2011; Mishra dkk., 2017).

Antibiotik diberikan secara empiris pada DFI dengan syarat sensitif terhadap Stafilocokus dan Streptokokus (Hutagalung dkk., 2019; Kwon & Armstrong, 2018). Indikasi pemberian antibiotik adalah adanya tanda infeksi (Kwon & Armstrong, 2018). Apabila DFI *grade 2* (ringan) antibiotik yang dianjurkan adalah *narrow-spectrum* oral, DFI *grade 4* (berat) antibiotik yang dianjurkan adalah *broad-spectrum* parenteral, sedangkan DFI *grade 3* (sedang) bisa oral atau parenteral (Kwon & Armstrong, 2018). Penggunaan antibiotik yang tidak efektif ditandai dengan adanya kegagalan klinis yang dapat disebabkan oleh ketidakpatuhan pasien, resistensi antibiotik, superinfeksi, abses dalam yang tidak terdiagnosis atau osteomielitis, dan iskemia jaringan yang parah (Bader, 2008). Beberapa faktor yang menyebabkan pemberian antibiotik belum optimal mengobati DFI antara lain distribusi organisme penyebab DFI berbeda secara geografis dan menurut durasi penyakit, riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya, dan relevansi dengan infeksi nosokomial (Kwon & Armstrong, 2018).

Pengobatan diabetes melitus di Indonesia belum efektif dikarenakan kurangnya keterjangkauan pusat pelayanan kesehatan untuk seluruh pasien diabetes melitus, keterbatasan sarana/prasarana serta obat hipoglikemik pada pusat

pelayanan kesehatan primer (Puskesmas), dan juga kurang optimalnya penanganan diabetes melitus secara komprehensif (Rudijanto dkk., 2015). Permasalahan-permasalahan tersebut menjadi faktor kurangnya kendali metabolik, sehingga pasien DFI menjadi jatuh ke dalam kondisi yang lebih parah dan infeksi sistemik (Monteiro-Soares dkk., 2020; Rudijanto dkk., 2015). Oleh karena itu, *literature review* ini perlu dilakukan untuk meningkatkan pemahaman penggunaan antibiotik empiris DFI pada wilayah regional Asia, sehingga diharapkan dapat menjadi acuan untuk pemberian antibiotik empiris DFI di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana gambaran penggunaan antibiotik empiris untuk *Diabetic Foot Infection* (DFI)?
2. Bagaimana gambaran organisme penyebab *Diabetic Foot Infection* (DFI)?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui gambaran penggunaan antibiotik empiris untuk *Diabetic Foot Infection* (DFI).
2. Untuk mengetahui gambaran organisme penyebab *Diabetic Foot Infection* (DFI).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai referensi ilmiah mengenai antibiotik empiris untuk *Diabetic Foot Infection* (DFI).

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai acuan penatalaksanaan antibiotik empiris untuk *Diabetic Foot Infection* (DFI).

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah ditujukan untuk mencegah pembahasan yang melebar serta menspesifikkan *literature* yang akan *direview*. Batasan masalah dalam penelitian ini antara lain:

1. Penelitian ini hanya membahas gambaran penggunaan antibiotik empiris pada penyakit *Diabetic Foot Infection* (DFI). Penelitian ini tidak mencakup mekanisme kerja dari antibiotik, serta infeksi pada kulit dan jaringan lunak lainnya.
2. Penelitian ini hanya membahas penggunaan antibiotik empiris pada *Diabetic Foot Infection* (DFI) hanya di wilayah Asia. Hal ini dikarenakan benua Asia merupakan wilayah dengan iklim hangat sehingga organisme predominan penyebab DFI berbeda dengan wilayah beriklim dingin. Selain itu, Indonesia juga merupakan bagian dari wilayah Asia.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Jenis Metode

Jenis metode dalam penelitian ini adalah literatur review. Metode literatur review berisi tentang telaah beberapa sumber pustaka yang difokuskan pada topik tertentu (Hasibuan, 2007; Ulhaq & Rahmayanti, 2020).

2.2 Pengumpulan Data

2.2.1 Sumber Data

Sumber data adalah basis data tempat pencarian literatur yang akan direview (Hasibuan, 2007). Sumber data dari penelitian ini adalah Google Scholar dan PubMed.

2.2.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

1. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi adalah kriteria yang ditetapkan untuk menseleksi literatur agar dapat diterima untuk dilakukan review (Ulhaq & Rahmayanti, 2020). Kriteria inklusi pada penelitian ini antara lain:

- Relevan dengan judul penelitian.
- Literatur Berbahasa Indonesia atau Inggris.
- Penelitian dilakukan di negara berkembang di wilayah Asia.
- Literatur berupa artikel penelitian dengan desain studi observasional.
- Populasi penelitian dengan grade tidak spesifik.

- Terdapat data demografi pasien (termasuk klasifikasi ulkus, lokasi terjadi ulkus, riwayat diabetes melitus, dan lain-lain).
- Dilakukan uji sensitivitas antibiotik yang spesifik terhadap jenis bakteri.

2. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi adalah kriteria yang ditetapkan untuk menseleksi literatur agar dikeluarkan dari penelitian dan tidak dilakukan review (Ulhaq & Rahmayanti, 2020). Kriteria eksklusi pada penelitian ini antara lain:

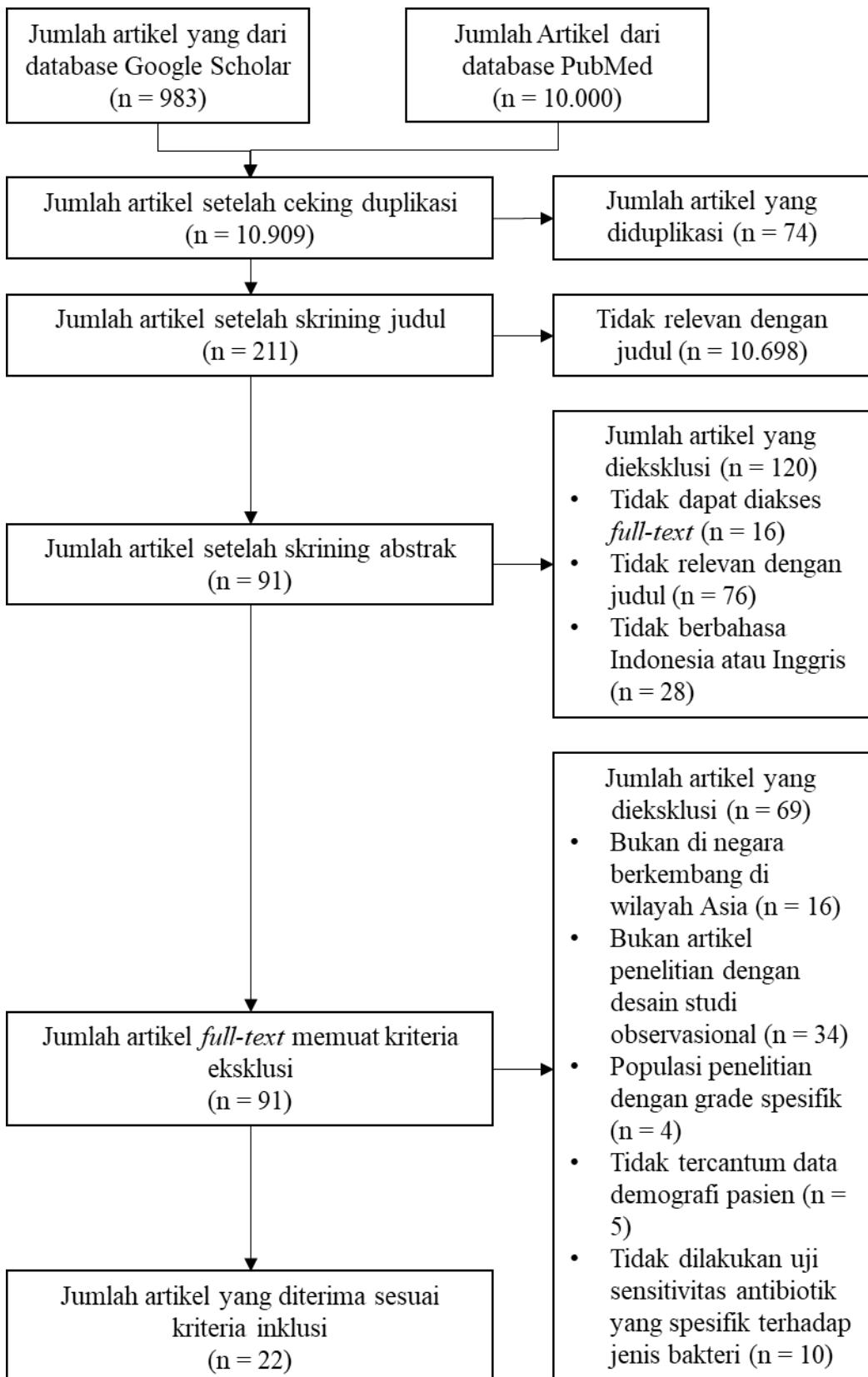
- Tidak relevan dengan judul penelitian.
- Tidak berbahasa Indonesia atau Inggris.
- Penelitian tidak dilakukan di negara berkembang di wilayah Asia.
- Literatur bukan berupa artikel penelitian dengan desain studi observasional.
- Populasi penelitian dengan grade spesifik.
- Tidak terdapat data demografi pasien (termasuk klasifikasi ulkus, lokasi terjadi ulkus, riwayat diabetes melitus, dan lain-lain).
- Tidak dilakukan uji sensitivitas antibiotik yang spesifik terhadap jenis bakteri.

2.2.3 Langkah/Strategi

Langkah/strategi pengumpulan literatur yang dilakukan antara lain *tracking* pencarian literatur (Tabel 2.1) dan seleksi literatur menggunakan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) *flow diagram* (Gambar 2.1) (Nursalam dkk., 2020; Ulhaq & Rahmayanti, 2020).

Tabel 2.1 *Tracking* pencarian literatur

Tanggal pencarian	Database	Tahun pencarian	Kata kunci	Jumlah artikel yang ditemukan
12-21 Mei 2021	Google scholar	Tidak terbatas	<ul style="list-style-type: none">• Diabetes melitus• Antibiotik	983
12-21 Mei 2021	PubMed	Tidak terbatas	<ul style="list-style-type: none">• Diabetes melitus• Antibiotik	10.000



Gambar 2.1 Diagram PRISMA

2.2.4 Batas Waktu

Batas waktu adalah batas terakhir pencarian literatur (Ulhaq & Rahmayanti, 2020). Dalam penelitian ini adalah 21 Mei 2021.

2.3 Analisis Data

Analisis data dalam penelitian ini menggunakan pendekatan metode eksposisi. Metode eksposisi yaitu dengan memaparkan data dan fakta yang ada sehingga pada akhirnya dapat dicari korelasi antara data-data tersebut (Ulhaq & Rahmayanti, 2020). Dengan menggunakan metode eksposisi maka dapat menyimpulkan bagaimana gambaran penggunaan antibiotik empiris terhadap organisme penyebab *Diabetic Foot Infection* (DFI).

BAB III

HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Karakteristik Studi

Terdapat 22 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dengan desain studi adalah observasional. Seluruh studi berasal dari negara berkembang di wilayah Asia, dengan rincian: 7 studi dari Indonesia, 5 studi dari India, 4 studi dari Malaysia, 3 studi dari Tiongkok, 2 studi dari Pakistan, dan 1 studi dari Iran. Seluruh studi dilakukan kultur untuk identifikasi jenis bakteri dan uji sensitivitas antibiotik yang spesifik terhadap jenis bakteri, namun hanya 7 studi yang mengevaluasi kesesuaian penggunaan antibiotik yang diberikan secara empiris.

Subjek penelitian adalah pasien yang terdiagnosis DFI. Dari keseluruhan studi, 11 studi mengklasifikasikan pasien berdasarkan grade Wagner (Tabel 3.1), 3 studi mengklasifikasikan pasien berdasarkan IDSA/IWGDF (Tabel 3.2), dan 8 studi tidak mengklasifikasikan pasien.

Tabel 3.1 Klasifikasi Wagner (Hochlenert dkk., 2018)

Derajat	Deskripsi	Gambar
0	Lesi pra atau pasca luka sepenuhnya mengalami epitelisasi	 Gambar 3.1 Wagner derajat 0

1	Ulkus superfisial		Gambar 3.2 Wagner derajat 1
2	Ulkus dalam yang meluas hingga tendon atau kapsul sendi		Gambar 3.3 Wagner derajat 2
3	Ulkus dalam yang melibatkan tulang atau sendi atau disertai abses		Gambar 3.4 Wagner derajat 3
4	Gangren menyeluruh pada bagian dari kaki		Gambar 3.5 Wagner derajat 4
5	Gangren pada seluruh kaki		Gambar 3.6 Wagner derajat 5

Tabel 3.2 Klasifikasi IDSA/IWGDF

Derajat	Manifestasi klinis
Tidak ada infeksi	Tidak terdapat purulensi atau tanda-tanda inflamasi lainnya.

Ringan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terdapat ≥ 2 tanda-tanda inflamasi. <ul style="list-style-type: none"> • purulensi, • eritema (meluas ≤ 2 cm di sekitar ulkus), • nyeri tekan, • hangat, atau • indurasi. 2. Terbatas pada kulit atau jaringan subkutan superfisial.
Sedang	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terdapat tanda-tanda inflamasi + ≥ 1 karakteristik berikut: <ul style="list-style-type: none"> • selulitis/eritema melebar >2 cm, • limfangitis, • menyebar di bawah fasia superfisial, • <i>deep abscess</i>, • gangren, dan, • keterlibatan otot/tendon/sendi/tulang.
Berat	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infeksi pada pasien dengan keadaan sistemik atau metabolik yang tidak stabil.

Diperoleh data mikroba dan antibiotik, dengan rincian: 11 studi melakukan kultur konvensional dan uji sensitivitas antibiotik metode *disk-diffusion*, 1 studi melakukan kultur darah dan uji sensitivitas antibiotik otomatis dengan alat, 2 studi melakukan kultur konvensional dan metode uji sensitivitas antibiotik tidak disebutkan secara spesifik, 1 studi melakukan kultur dengan metode tidak disebutkan secara spesifik dan uji sensitivitas antibiotik *broth-microdilution*, 3 studi melakukan kultur dan uji sensitivitas antibiotik tetapi metode keduanya tidak disebutkan secara spesifik, serta 4 studi menggunakan data dari rekam medis. Berikut detil hasil rangkuman artikel yang memenuhi kriteria inklusi.

Tabel 3.3 Kesimpulan artikel yang memenuhi kriteria inklusi

No.	Peneliti/Tahun	Judul	Mikroba	Jumlah pasien	Antibiotik	Metode	Hasil
1	Gadepalli R, Dhawan B, Sreenivas V, Kapil A, Ammini AC, Chaudhry R.(Gadepalli dkk., 2006)	<i>A clinico-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital</i>	1. Gram negatif: <i>Proteus spp.</i> 2. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i>	80 pasien	1. Golongan glikopeptida: Vancomycin 2. Golongan oxazolidinone: Linezolid	Observasional	<p>Hasil penelitian menunjukkan bahwa bakteri aerob gram negatif paling sering teridentifikasi (51,4%), diikuti oleh bakteri aerob gram positif (33,3%), dan bakteri anaerob (15,3%). Sebanyak 72% pasien mengalami infeksi MDRO (<i>multidrug-resistant organism</i>). Infeksi MDRO berhubungan dengan kontrol glikemik yang tidak adekuat ($p=0,01$) dan peningkatan kebutuhan untuk perawatan bedah ($p<0,01$). Seluruh isolat bakteri rentan terhadap <i>vancomycin</i> dan <i>linezolid</i>. Seluruh bakteri anaerob rentan terhadap</p>

							<i>metronidazole</i> and <i>amoxicillin/ clavulanate.</i>
2	Raja NS. (Raja, 2007)	<i>Microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Malaysia: a retrospective study of 194 cases</i>	1. Gram negatif: <i>Proteus spp.</i> 2. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i>	194 pasien	1. Golongan glikopeptida: Vancomycin 2. Golongan carbapenem: Imipenem 3. Golongan aminoglikosida: Amikacin	Observasional	Didapatkan hasil penelitian berupa 52% patogen adalah bakteri gram negatif, termasuk <i>Proteus spp.</i> (28%), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (25%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (15%), dan <i>Escherichia coli</i> (9%). Selain itu, 45% patogen adalah bakteri gram positif, termasuk <i>Staphylococcus aureus</i> (44%), <i>Streptococcus</i> Grup B (25%), dan <i>Enterococcus spp.</i> (9%). Isolat bakteri gram negatif sensitif terhadap imipenem dan amikacin, sedangkan isolat bakteri gram positif sensitif terhadap vancomycin.
3	Parvez N, Dutta P, Ray P, Shah VN,	<i>Microbial profile and utility of soft tissue, pus, and</i>	1. Gram negatif: <i>Escherichia coli</i>	60 pasien	1. Golongan glikopeptida: Vancomycin	Observasional	Hasil penelitian ini adalah bakteri yang paling banyak terisolasi adalah

	Prakash M, Khandelwal N, Kaman L, Bhansali A. (Parvez dkk., 2012)	<i>bone cultures in diagnosing diabetic foot infections</i>	2. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i>		2. Golongan aminoglikosida: Amikacin 3. Sefalosporin generasi ketiga: Ceftazidime, Cefoperazone- sulbactam		<i>Escherichia coli</i> (21%) dan <i>Proteus spp.</i> (15,9%). Hampir 70% <i>Staphylococcus aureus</i> yang terisolasi adalah <i>methicillin sensitive</i> . Seluruh isolat <i>S. aureus</i> dan isolat <i>Enterococcus</i> sensitif terhadap vancomycin. Kerentanan bakteri gram negatif terhadap ciprofloxacin was 50%.
4	Radji M, Putri CS, Fauziyah S. (Radji dkk., 2014)	<i>Antibiotic therapy for diabetic foot infections in a tertiary care hospital in Jakarta, Indonesia</i>	1. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i> 2. Gram negatif: <i>Pseudomonas spp.</i>	288 pasien	1. Golongan sefalosporin generasi ketiga: Ceftriaxone 2. Golongan fluoroquinolone: Ciprofloxacin 3. Golongan carbapenem: Meropenem	Observasional	Berdasarkan klasifikasi Meggit-Wagner, pasien dengan grade 3 sebesar 31,4%, grade 2 sebesar 25,7%, dan grade 4 sebesar 17,3%. Perawatan secara konservatif dilakukan pada pada 37,1% pasien, dan intervensi bedah dilakukan pada 62,9% pasien. Bakteri yang paling sering menyebabkan infeksi adalah <i>Staphylococcus aureus</i> (47,5%), dan umumnya kasus merupakan

							polimikroba (62,8%). Antibiotik yang paling sering diberikan adalah <i>ceftriaxone</i> (40.0%), <i>ciprofloxacin</i> (11.4%), dan <i>meropenem</i> (8.6%).
5	Sugandhi P, Prasanth DA. (Sugandhi & Arvind Prasanth, 2014)	<i>Microbiological profile of bacterial pathogens from diabetic foot infections in tertiary care hospitals, Salem</i>	1. Gram negatif: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i>	50 pasien	1. Golongan carbapenem: Meropenem 2. Golongan penicillin: Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam 3. Sefalosporin generasi ketiga: Cefoperazone/Tazobactam	Observasional	Hasil penelitian menunjukkan bahwa bakteri gram negatif lebih sering menginfeksi (51%) daripada bakteri gram positif (49%). Bakteri yang paling banyak teridentifikasi adalah <i>Staphylococcus aureus</i> (41%). Uji kerentanan antibiotik mempresentasikan <i>Meropenem</i> , <i>Piperacillin</i> , <i>Cefoperazone/Sulbactam</i> , <i>Piperacillin/Tazobactam</i> dan <i>Amikacin</i> sebagai antibiotik yang paling efektif untuk spesies bakteri gram positif dan gram negatif.

6	Wahab NHHABD, Samsudin IN, Nordin SA, Ahmad Z, Noor LAM, Devnani AS. (Wahab dkk., 2015)	<i>Clinical presentation and microorganisms sensitivity profile for diabetic foot ulcers: a pilot study</i>	1. Gram negatif: <i>Proteus mirabilis</i> 2. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i>	77 pasien	1. Golongan aminoglikosida: Amikacin 2. Golongan carbapenem: Meropenem, Imipenem 3. Golongan glikopeptida: Vancomycin	Observasional	Berdasarkan klasifikasi Wagner, pasien paling banyak mengalami ulkus grade 3 dan grade 4. Mikroorganisme predominan yang menginfeksi adalah gram negatif (71,1%), gram positif (27,7%), dan fungi (1,2%). Mikroorganisme gram negatif sensitif terhadap <i>aminoglycosides</i> , <i>cephalosporins</i> , β -lactamase inhibitors, dan lebih dari 40% resisten terhadap <i>ampicillin</i> . Mikroorganisme gram positif sensitif terhadap <i>cloxacillin</i> , sedangkan MRSA sensitif terhadap <i>vancomycin</i> .
7	Nur A, Marissa N. (Nur & Marissa, 2016)	Gambaran Bakteri Ulkus Diabetikum di Rumah Sakit Zainal Abidin	1. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i> 2. Gram negatif: <i>Klebsiella</i> sp.	57 pasien	1. Golongan aminoglikosida: Amikacin, Netilmicin sulfat	Observasional	Hasil penelitian didapatkan bahwa patogen yang paling banyak terisolasi adalah <i>Staphylococcus</i> sp. (92,9%). Antibiotik yang memiliki

		dan Meuraxa Tahun 2015			2. Golongan carbapenem: Meropenem, Imipenem 3. Golongan beta-laktamase inhibitor: Sulbactam		tingkat resistensi tertinggi adalah Amoxicillin (32), kecuali pada <i>Staphylococcus sp.</i>
8	Setianingsih Y, Fadraersada J, Ibrahim A, Ramadhan AM. (Setianingsih dkk., 2016)	Pola Resistensi Bakteri terhadap Antibiotik pada Pasien Diabetic Foot di RSUD Abdul Wahab Sjahrane Samarinda Periode Agustus-Oktober 2016	1. Gram negatif: <i>Acinobacter sp.</i> 2. Gram positif: <i>Staphylococcus sp.</i>	30 pasien	1. Golongan fluoroquinolone: Ciprofloxacin, Levofloxacin 2. Golongan aminoglikosida: Amikacin 3. Golongan glikopeptida: Vancomycin	Observasional	Hasil penelitian menunjukkan bahwa <i>Acinetobacter sp.</i> paling banyak teridentifikasi (50%), 100 % koloninya resisten terhadap amoksiklav, 60 % terhadap seftriakson dan sefotaksim. Koloni <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 100% resisten terhadap Amoksiklav, Seftriakson, Sefotaksim. Selain itu, MRSA dan <i>S. haemolyticus</i> resisten terhadap semua turunan Methicillin dan Betalaktam.
9	Rinaldo C, Farhanah N.	Hubungan Antara Pola	1. Gram negatif: <i>E. coli</i>	85 pasien	1. Sefalosporin generasi ketiga:	Observasional	Didapatkan hasil bakteri yang paling banyak

	(Rinaldo & Farhanah, 2017)	Kuman Dengan Infeksi Kaki Diabetik Berdasarkan Derajat Pedis Di Rsup Dr. Kariadi Semarang	2. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i>		Cefoperazone sulbactam 2. Golongan carbapenem: Meropenem 3. Golongan aminoglikosida: Amikacin 4. Golongan penicillin: Piperacillin/ Tazobactam 5. Golongan turunan asam fosfonat: Fosfomycin		menginfeksi kaki diabetes di RSUP Dr.Kariadi Semarang adalah <i>Escherichia coli</i> (21,2%), dengan 16,1% pasien terkласifikasi derajat PEDIS 3, dan 32,5% pasien terkласifikasi derajat PEDIS 4. Antibiotik <i>cefoperazone sulbactam</i> adalah yang paling sensitif terhadap isolat bakteri (72,9%). Selain itu, terdapat hubungan antara pola kuman dan sensitivitas antibiotik dengan infeksi kaki diabetes menurut Derajat PEDIS.
10	Amjad SS, Zafar J, Shams N. (Amjad dkk., 2017)	<i>Bacteriology Of Diabetic Foot In Tertiary Care Hospital; Frequency, Antibiotic Susceptibility And Risk Factors</i>	1. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i> 2. Gram negatif: <i>E. coli</i>	114 pasien	1. Golongan glikopeptida: Vancomycin 2. Golongan carbapenem: Imipenem 3. Golongan aminoglikosida	Observasional	Bakteri gram positif yang paling banyak teridentifikasi adalah <i>Staphylococcus aureus</i> (46%), sedangkan gram negatif adalah <i>E. coli</i> (28%). <i>S. aureus</i> paling sensitif terhadap vancomycin (92%) dan Clindamycin (67%). <i>E. coli</i>

							paling sensitif terhadap Imipenem (81%), Aminoglikosida (69%), dan Quinolones (31%). Kontrol glikemik tidak memuaskan pada 65,8% pasien, penyakit pembuluh darah perifer ditemukan pada 46% pasien, dan neuropati sensorik pada 94% pasien.
11	Wu WX, Liu D, Wang YW, Wang C, Yang C, Liu XZ, Mai LF, Ren M, Yan L. (W. Wu dkk., 2017)	<i>Empirical Antibiotic Treatment in Diabetic Foot Infection: A Study Focusing on the Culture and Antibiotic Sensitivity in a Population From Southern China</i>	1. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i> 2. Gram negatif: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	312 pasien	1. Golongan glikopeptida: Vancomycin 2. Golongan oxazolidinone: Linezolid 3. Golongan penicillin: Piperacillin/Tazobactam 4. Golongan aminoglikosida: Amikacin 5. Golongan carbapenem grup 2	Observasional	Hasil penelitian menunjukkan presentase bakteri kokus gram positif dan basil gram negatif adalah 54% dan 48,8% ($P=0,63$). Kokus gram positif yang paling umum adalah <i>Staphylococcus aureus</i> (22.4%) dan basil gram negatif yang paling umum adalah <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (11.9%). MRSA teridentifikasi dari 21 pasien (6,7%). Antibiotik empiris yang tersering digunakan untuk mengobati infeksi

							ringan dan sedang/berat adalah sefalosporin generasi 2/3 ± clindamycin. Antibiotik golongan betalaktamase I dan sefalosporin generasi 2/3 memiliki resistensi tinggi terhadap basil gram negatif (30-60%), sedangkan betalaktamase II, fluoroquinolone, dan group 2 carbapenem memiliki sensitivitas yang baik.
12	Miyan Z, Fawwad A, Sabir R, Basit A. (Miyan dkk., 2017)	<i>Microbiological pattern of diabetic foot infections at a tertiary care center in a developing country</i>	1. Gram negatif: <i>E. coli</i> 2. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i>	342 pasien	1. Golongan glikopeptida: Vancomycin 2. Golongan carbapenem: Imipenem 3. Golongan Sefalosporin generasi ketiga: Cefoperazone sulbactam	Observasional	Didapatkan hasil bahwa 56,87% kasus merupakan infeksi polimikroba, dengan organisme predominan adalah gram negatif 76,27%. Gram positif yang paling sering adalah <i>Staphylococcus aureus</i> (20,7%), sedangkan gram negatif adalah <i>Escherichia coli</i> (15,72%). MRSA ditemukan pada 26,76% <i>Staphylococcus aureus</i> . Sekitar 33,48% dari isolat

							resisten antimikroba diamati.
13	Rastogi A, Sukumar S, Hajela A, Mukherjee S, Dutta P, Bhadada SK, Bhansali A. (Rastogi dkk., 2017)	<i>The microbiology of diabetic foot infections in patients recently treated with antibiotic therapy: A prospective study from India</i>	1. Gram negatif: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i>	293 pasien	1. Golongan carbapenem: Imipenem	Observasional	Sebagian besar hasil kultur dari spesimen jaringan adalah mono-mikroba (93,2%). <i>Pseudomonas aeruginosa</i> adalah organisme yang paling sering terisolasi dari kultur spesimen tulang (26,9%) atau jaringan lunak (23,2%). Isolat <i>P. aeruginosa</i> sensitif terhadap kuinolon 23% dan terhadap sefalosporin 64%, sedangkan <i>Acinetobacter</i> sp sensitif terhadap kuinolon 5,6% dan terhadap sefalosporin 44%. Oleh karena itu, penggunaan kuinolon sebagai pilihan antibiotik empiris mungkin tidak sesuai.
14	Sekhar M S, M K U, Rodrigues GS, Vyas N, Mukhopadhyay	<i>Antimicrobial susceptibility pattern of aerobes in</i>	1. Gram negatif: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	260 pasien	1. Golongan tetrasiklin: doxycycline	Observasional	Hasil penelitian menunjukkan bahwa infeksi polimikroba (n=132; 50.7%) lebih banyak

	C. (Sekhar M. dkk., 2018)	<i>diabetic foot ulcers in a South-Indian tertiary care hospital</i>	2. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i>		2. Golongan carbapenem: Meropenem		daripada infeksi monomikroba (n=81; 31.2%). Bakteri gram negatif adalah penyebab infeksi paling umum (n=192; 54.2%). Kokus Gram-positif aerobik teridentifikasi 162 (45,8%) dari keseluruhan isolat (354). Di sisi lain, bakteri aerob yang paling sering diisolasi adalah <i>Staphylococcus aureus</i> (n=106; 29,9%), kemudian <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=91; 25,7%). Rekomendasi obat tunggal empiris yang untuk organisme gram positif adalah doxycycline, sedangkan untuk gram negatif adalah meropenem.
15	Wu M, Pan H, Leng W, Lei X, Chen L, Liang Z. (M. Wu dkk., 2018)	<i>Distribution of Microbes and Drug Susceptibility in Patients with</i>	1. Gram negatif: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	428 pasien	1. Golongan glikopeptida: Vancomycin	Observasional	Hasil penelitian menunjukkan bahwa perbedaan grade Wagner pasien berhubungan dengan perbedaan rasio komposisi

		<i>Diabetic Foot Infections in Southwest China</i>	2. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i>		2. Golongan oxazolidinone: Linezolid 3. Golongan penicillin: Piperacillin/Tazobactam		bakteri ($P<0,01$). Pasien dengan Wagner grade 3-5 sebagian besar terinfeksi basil gram negatif. Organisme penginfeksi dari luka ulkus kronis adalah basil gram negatif (54,2%), jamur (14,4%), dan distribusinya secara signifikan berbeda dari ulkus akut ($P <0,01$). Tes kerentanan antibiotik menunjukkan genus <i>Staphylococcus</i> rentan terhadap <i>vancomycin</i> , <i>linezolid</i> , dan <i>tigecycline</i> . Sebagian besar basil gram negatif rentan terhadap <i>carbapenems</i> , <i>aminoglycosides</i> , <i>fluoroquinolones</i> , <i>ceftazidime</i> , <i>cefepime</i> , and <i>piperacillin-tazobactam</i> (>63.2%).
16	Li X, Qi X, Yuan G, Ju S, Yu Z, Deng W,	<i>Microbiological profile and clinical</i>	1. Gram negatif: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	456 pasien	1. Golongan glikopeptida: Vancomycin	Observasional	Diantara seluruh pasien terdapat 88 pasien (20,2%) yang mengalami infeksi

	Liu Y, Li Y, Bu X, Ding M, Li Q, Guo X. (Li dkk., 2018)	<i>characteristics of diabetic foot infection in northern China: a retrospective multicentre survey in the Beijing area</i>	2. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i>		2. Golongan oxazolidinone: Linezolid 3. Golongan penicillin: Piperacillin/Tazobactam 4. Golongan rifamisin: Rifampisin 5. Golongan carbapenem: Imipenem, Meropenem 6. Golongan aminoglikosida: Amikacin		polimikroba. Hasil isolasi bakteri memperlihatkan 39,6% bakteri gram positif dan 57,5% bakteri gram negatif. Spesies bakteri yang paling banyak terisolasi adalah <i>Staphylococcus aureus</i> (17,1%) dan <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (13,1%). Analisis multivariat menunjukkan bahwa usia pasien >60 tahun secara independen terkait dengan batang Gram-negatif. Basil gram negatif menunjukkan sensitivitas tinggi terhadap <i>piperacillin/tazobactam</i> , <i>carbapenems</i> dan <i>amikacin</i> , sedangkan strain <i>Staphylococcus</i> memiliki sensitivitas tinggi terhadap <i>Vancomycin</i> , <i>Linezolide</i> , dan <i>Rifampicin</i> .
17	Rahmawati M, Maulidya V, Ramadhan	Kajian kesesuaian pemilihan	1. Gram negatif: <i>Klebsiella pneumoniae</i>	50 pasien	1. Golongan glikopeptida: <i>Vancomycin</i>	Observasional	Hasil penelitian menunjukkan bahwa antibiotik yang sering

	AM. (Rahmawati dkk., 2018)	antibiotik empiris pada pasien ulkus diabetikum di instalasi rawat inap Rumah Sakit Abdul Wahab Sjahranie Samarinda	2. Gram positif: <i>Enterococcus faecalis</i>		2. Golongan penicillin: Piperacillin/Tazobactam		dipilih sebagai terapi empiris adalah Seftriakson sebagai terapi tunggal (36%) dan Seftriakson-Metronidazol sebagai terapi kombinasi (50%). Uji sensitivitas bakteri memperlihatkan persentase ketepatan pemilihan antibiotik empiris Seftriakson sebesar 38,89% dan Seftriakson+Metronidazol sebesar 48%.
18	Donastin A, Aisyah. (Donastin & Aisyah, 2019)	<i>Microbial pattern of diabetic foot ulcer patient in Jemursari Islamic Hospital Surabaya period 2012-2016</i>	1. Gram negatif: <i>Klebsiella pneumoniae</i> 2. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i>	291 pasien	1. Golongan aminoglikosida: Amikacin 2. Golongan glikopeptida: Teicoplanin 3. Golongan penicillin: Oxacillin 4. Golongan carbapenem: Meropenem	Observasional	Ditemukan 6 bakteri pada penelitian ini, yaitu <i>Staphylococcus aureus</i> (18%), <i>Staphylococcus non-haemolytic</i> (18%), <i>Klebsiella pneumonia</i> (27%), <i>Enterobacter aerogenes</i> (18%), <i>Burkholderia cepacia</i> (9%), <i>Escherichia coli</i> (9%). Antibiotik yang paling sensitif terhadap gram positif adalah <i>Amikacin</i> ,

							<i>Teicoplanin</i> dan <i>Oxacillin</i> , sedangkan yang paling sensitif terhadap gram negatif adalah Meropenem.
19	Yi KR, Leng LC, Kumar RJ, Zakaria ZAM, Khan ES. (Yi dkk., 2019)	<i>Microbiology of diabetic foot infections in three district hospital in Malaysia and comparison with South East Asian Countries</i>	1. Gram negatif: <i>Klebsiella spp.</i> 2. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i>	173 pasien	1. Golongan glikopeptida: Vancomycin 2. Golongan aminoglikosida: Amikacin	Observasional	Bakteri yang paling banyak diisolasi adalah <i>Staphylococcus aureus</i> (17.5%), <i>Klebsiella spp.</i> (17%), <i>Pseudomonas spp.</i> (15.4%) dan <i>Proteus spp.</i> (13.8%). Bakteri gram positif paling sensitif terhadap <i>cefotaxime</i> , <i>ceftriaxone</i> , dan <i>vancomycin</i> , sedangkan bakteri gram negatif paling sensitif terhadap <i>amikacin</i> dan <i>ertapenem</i> .
20	Ahmadishooli A, Davoodian P, Shoja S, Ahmadishooli B, Dadvand H, Hamadiyan H, Shahriarirad R.	<i>Frequency and Antimicrobial Susceptibility Patterns of Diabetic Foot Infection of Patients from Bandar Abbas</i>	1. Gram negatif: <i>E. coli</i> 2. Gram positif: <i>Enterococcus sp.</i>	83 pasien	1. Golongan glikopeptida: Vancomycin 2. Golongan oxazolidinone: Linezolid 3. Golongan carbapenem	Observasional	Hasil penelitian menunjukkan prevalensi bakteri yang terisolasi antara lain <i>Escherichia coli</i> (20.5%), <i>Enterococcus sp.</i> (16.9%), <i>Klebsiella sp.</i> (12%), <i>Staphylococcus aureus</i> (8.4%),

	(Ahmadishooli dkk., 2020)	<i>District, Southern Iran</i>					<p><i>Enterobacter sp.</i> (7.2%), dan <i>Acinetobacter sp.</i> (6%). Terdapat hubungan statistik yang signifikan antara protein C-reaktif dengan organisme <i>diabetic foot infection</i> ($P=0,019$). Antibiotik yang mempunyai kerentanan tertinggi adalah <i>vancomycin</i>, <i>linezolid</i>, dan <i>carbapenem</i>.</p>
21	Goh TC, Bajuri MY, C Nadarajah S, Abdul Rashid AH, Baharuddin S, Zamri KS. (Goh dkk., 2020)	<i>Clinical and bacteriological profile of diabetic foot infections in a tertiary care</i>	1. Gram negatif: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i>	550 pasien	1. Golongan glikopeptida: Vancomycin 2. Golongan carbapenem: Imipenem 3. Golongan aminoglikosida: Amikacin	Observasional	<p>Presentase patogen yang paling banyak adalah bakteri gram negatif (54%), bakteri gram positif (33%), dan bakteri anaerob (12%). Sebanyak 85% pasien memiliki infeksi polimikroba. Organisme predominan yang terisolasi adalah <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (19%), <i>Staphylococcus aureus</i> (11%) dan <i>Bacteroides species</i> (8%). Pengobatan bakteri gram positif paling efektif dengan</p>

							<i>Vancomycin</i> , sedangkan untuk bakteri gram negatif dengan <i>Imipenem</i> dan <i>Amikacin</i> .
22	Salim SE, Sukrama IDM, Fatmawati NND, Hendrayana, MA. (Salim dkk., 2020)	Pola bakteri pada pasien kaki diabetik dan resistensinya terhadap antibiotik di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah periode 1 Januari 2017–28 Februari 2018	1. Gram negatif: <i>Klebsiella spp.</i> 2. Gram positif: <i>Staphylococcus aureus</i>	118 pasien	1. Golongan glikopeptida: Vancomycin 2. Golongan oxazolidinone: Linezolid 3. Golongan glycyclcline: Tigecycline 4. Golongan carbapenem: Ertapenem, Meropenem 5. Golongan aminoglikosida: Amikacin	Observasional	<p>Hasil penelitian menunjukkan bahwa patogen predominan adalah bakteri gram negatif (75%). Bakteri gram negatif yang paling banyak terisolasi adalah <i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp <i>pneumoniae</i> (18%), sedangkan untuk bakteri gram positif adalah <i>Staphylococcus aureus</i> (7%).</p> <p>Bakteri gram negatif banyak yang sensitif terhadap amikacin, ertapenem, dan meropenem, sedangkan bakteri gram positif banyak yang sensitif terhadap linezolid, vancomycin, tigecycline, clindamycin, dan quinupritin.</p>

3.2 Hasil Sintesis

Dari dua puluh dua studi yang memenuhi kriteria inklusi, didapatkan dua puluh tiga golongan antibiotik yang dilakukan uji kerentanan terhadap berbagai jenis bakteri penyebab DFI. Data dinyatakan dalam bentuk persentase sensitivitas antibiotik dan terangkum dalam tabel berikut ini.

Tabel 3.4 Hasil uji kerentanan antibiotik pada pola mikroba gram positif

Antibiotik (% sensitivitas)	<i>S. aureus</i>	<i>Strepto- coccus sp.</i>	<i>Enter- coccus sp.</i>	CoPS lain	CoNS	MRSA	<i>Micro- coccus sp.</i>	<i>Bacillus sp.</i>	<i>Listeria sp.</i>
Aminoglikosida	64.9	62.8	93	-	81.9	2.1	100	100	100
Asam fosfonat	90	95	-	-	100	30	-	-	-
Beta laktamase inhibitor	82	75	100		75		-	-	-
Beta laktamase inhibitor + Penisilin	76.8	89.6	74.6	100	60.7	0	-	-	-
Beta laktamase inhibitor + Sefalosporin	92.5	100	87.5	-	91.7	-	-	-	-
Carbapenem	85.1	86.6	99.1	100	79.55	8.9	-	-	-
Chloramphenicol	76.4	100	100	-	100	40	100	100	100
Fusidane	70.2	-	-	-	-	-	-	-	-
Glikopeptida	72.6	94.8	99.2	100	93.5	93.3	100	100	100
Makrolida	68.9	66.6	46.4	100	52.9	35.5	100	100	100
Monobaktam	100	100	0	-	75	-	-	-	-
Nitrofuran	99.6	80	44.5	-	100	100	-	-	-

Oxazolidinone	85.5	95	81	-	83.3	100	-	-	-
Penicillin	52.7	72.6	82.3	100	35.3	0	100	100	100
Polipeptida	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Quinolone	60.9	70.4	64.2	100	49.6	36.6	100	100	100
Rifamisin	93.2	25	75	-	98.4	75	-	-	-
Sefalosporin	45.4	77.6	52.5	100	75.2	0	-	-	-
Streptogramin	100	60	52.5	-	100	100	-	-	-
Sulfamethoxazole	75.4	41.7	33.3	-	37.2	72.2	-	-	-
Sulfamethoxazole + Trimethoprim	85.4	88.7	58.6	-	89.5	100	-	-	-
Tetracycline	76.3	76.2	75.6	-	76.9	91.7	100	100	100
Trimethoprim	92.9	0	-	-	-	50	-	-	-

Keterangan: CoPS, *Coagulase Positive Staphylococcus*; CoNS, *Coagulase Negative Staphylococcus*; MRSA, *methicilin-resistant Staphylococcus aureus*

Tabel 3.5 Hasil uji kerentanan antibiotik pada pola mikroba gram negatif

Antibiotik (% sensitivitas)	<i>Proteus sp.</i>	<i>E. coli</i>	<i>Pseudo-monas sp.</i>	<i>Acinetobacter sp.</i>	<i>Klebsiella sp.</i>	<i>Enterobacter sp.</i>	<i>Fluxobacteria sp.</i>	<i>Salmonella sp.</i>	<i>Shigella sp.</i>
Aminoglikosida	72.3	69.7	82	49.2	81.8	57	-	100	100
Asam fosfonat	85	85	85	40	100	70	-	-	-
Beta laktamase inhibitor	61	69.2	71.3	11.3	49.3	83.3	-	-	97.4
Beta laktamase inhibitor + Penisilin	82.6	80.2	60.5	47.6	72.9	44.8	100	25	50
Beta laktamase inhibitor + Sefalosporin	97.4	95.8	72.5	61.5	90.2	70.8	-	100	100

Carbapenem	97.2	98.7	92.6	45.6	63.4	90.6	100	100	100
Chloramphenicol	95	83.4	30	70	100	80	-	-	-
Fusidane	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glikopeptida	10	53.5	21.5	10	55	40	-	-	-
Makrolida	70	58.2	34.3	60	50	60	-	-	-
Monobaktam	61.8	69.7	92.7	30.6	64.8	88.1	-	0	0
Nitrofuran	8	89.7	2.6	7.2	24.1	55.6	-	-	-
Oxazolidinone	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Penicillin	61.7	72.2	47.1	30.8	38.4	60.2	-	100	93.6
Polipeptida	-	100	68.4	89.2	100	-	-	-	-
Quinolone	79.6	48.9	63.4	35.2	56.8	55.1	0	-	91
Rifamisin	0	100	17	-	-	-	-	0	0
Sefalosporin	60.7	51.9	39.8	27.3	47.1	63.9	0	0	73.9
Streptogramin	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sulfamethoxazole	47.6	34.9	10.2	39.7	51.7	64.3	-	-	-
Sulfamethoxazole + Trimethoprim	50.9	38.3	0	50	66.7	74.7	-	-	-
Tetracycline	29	46.9	0	45.8	96.5	100	-	-	-
Trimethoprim	42	-	-	67	40	-	-	-	-

Tabel 3.6 Hasil uji kerentanan antibiotik pada pola mikroba gram negatif

Antibiotik (% sensitivitas)	<i>P. stuartii</i>	<i>M. morganii</i>	<i>Citrobacter sp.</i>	<i>Serratia sp.</i>	<i>Achromobacter sp.</i>	<i>Burkholderia sp.</i>
Aminoglikosida	100	82	80.5	88.3	0	37.5
Asam fosfonat	-	-	-	-	0	-

Beta laktamase inhibitor	-	49.6	30	-	-	-
Beta laktamase inhibitor + Penisilin	100	64.5	83.2	87.3	100	33.35
Beta laktamase inhibitor + Sefalosporin	-	92.9	100	-	100	-
Carbapenem	100	63	98.4	73.5	-	100
Chloramphenicol	-	-	-	-	-	-
Fusidane	-	-	-	-	-	-
Glikopeptida	-	0	-	-	-	0
Makrolida	-	-	-	-	-	0
Monobaktam	-	100	-	84.2	-	-
Nitrofuran	-	0	-	10	-	-
Oxazolidinone	100	100	-	-	-	-
Penicillin	-	12.5	12.5	25	-	0
Polipeptida	-	-	-	-	-	-
Quinolone	100	81.9	50.8	59.3	0	50
Rifamisin	-	-	-	-	-	-
Sefalosporin	100	60.9	65.9	67.3	25	61.1
Streptogramin	-	-	-	-	-	-
Sulfamethoxazole	-	44	40	94.7	-	-
Sulfamethoxazole + Trimethoprim	-	50	-	100	-	-
Tetracycline	-	-	-	-	-	100
Trimethoprim	-	-	-	-	-	-

Dari dua puluh dua studi yang memenuhi kriteria inklusi, menyebutkan bahwa mikroba gram positif predominan penyebab DFI adalah *Staphylococcus aureus* (20 studi) dan mikroba gram negatif predominan penyebab DFI adalah *Pseudomonas sp.* (7 studi menyebutkan secara spesifik spesies *Pseudomonas aeruginosa*, 1 studi tidak menyebutkan secara spesifik). Antibiotik yang mempunyai presentase kerentanan tinggi terhadap dua jenis bakteri tersebut adalah golongan asam fosfonat, carbapenem dan monobaktam. Presentase kerentanan golongan asam fosfonat pada *S. aureus* sebesar 90% dan pada *Pseudomonas sp.* sebesar 85%; presentase kerentanan golongan carbapenem pada *S. aureus* sebesar 85.1% dan pada *Pseudomonas sp.* sebesar 92.6%; presentase kerentanan golongan monobaktam pada *S. aureus* sebesar 100% dan pada *Pseudomonas sp.* sebesar 92.7%.

Antibiotik lain yang mempunyai presentase kerentanan tinggi terhadap *S. aureus* antara lain: streptogramin (100%), nitrofuran (99.6%), rifamisin (93.2%), trimethrophim (92.9%), kombinasi beta laktamase inhibitor dan sefalosporin (92.5%), oxazolidinone (85.5%), kombinasi sulfamethoxazole dan trimethoprim (85.4%), beta laktamase inhibitor (82%). Di sisi lain, antibiotik lain yang mempunyai presentase kerentanan tinggi terhadap *Pseudomonas sp.* antara lain: aminoglikosida (82%), kombinasi beta laktamase inhibitor dan sefalosporin (72.5%), beta laktamase inhibitor (71.3%).

Antibiotik glikopeptida dapat digunakan sebagai monoterapi untuk infeksi polimikroba gram positif karena mempunyai presentase kerentanan tinggi pada seluruh mikroba gram positif yang diujikan. Presentase kerentanan glikopeptida pada *S. aureus* 72.6%, *Streptococcus sp.* 94.8%, *Enterococcus sp.* 99.2%, CoPS

lain 100%, CoNS 93.5%, MRSA 93.3%, *Micrococcus sp.* 100%, *Bacillus sp.* 100%, dan *Listeria sp.* 100%.

3.3 Antibiotik

Dari dua puluh dua studi yang memenuhi kriteria inklusi, antibiotik yang paling banyak disebutkan mempunyai kerentanan tinggi terhadap berbagai jenis organisme penyebab DFI adalah golongan carbapenem (16 studi), glikopeptida (15 studi), dan aminoglikosida (13 studi). Golongan carbapenem antara lain: meropenem, imipenem, ertapenem. Golongan glikopeptida antara lain: vancomycin, teiclopnain. Golongan aminoglikosida antara lain: amikacin.

Antibiotik carbapenem adalah antibiotik golongan beta laktam yang sangat poten (Aslam dkk., 2020). Mekanisme kerja dari antibiotik golongan ini adalah menembus dinding sel bakteri untuk menginaktivasi *autolytic inhibitor enzymes* bakteri tersebut dengan cara mengikat *penicillin-binding proteins* (PBPs), sehingga pada akhirnya sel bakteri akan mati (Aslam dkk., 2020). Selain itu, ikatan antara carbapenem dan PBPs juga menginaktivasi *transpeptidase inhibition enzyme* selama sintesis dinding sel bakteri untuk mencegah aktivitas ikatan silang peptida, sehingga meningkatkan aktivitas autolitik (Aslam dkk., 2020). Carbapenem dibagi menjadi tiga grup: grup 1 (ertapenem) mempunyai aktivitas spektrum luas yang terbatas untuk batang gram-negatif non-fermentatif; grup 2 (imipenem, meropenem, dan doripenem) juga mempunyai aktivitas spektrum luas melawan batang gram-negatif non-fermentatif, tetapi kurang sensitif terhadap hidrolisis basa dalam larutan; grup 3 mempunyai aktivitas melawan *methicillin-resistant*

Staphylococcus aureus (MRSA) yang saat ini masih dalam tahap pengembangan (El-Gamal dkk., 2017).

Dari enam belas studi yang menyebutkan carbapenem sebagai antibiotik yang mempunyai kerentanan tinggi terhadap berbagai jenis organisme penyebab DFI, keseluruhannya menyebutkan obat carbapenem grup 2, dan hanya satu studi yang menyebutkan obat carbapenem grup 1. Kelebihan carbapenem grup 2 dibanding dengan grup 1 adalah memiliki kerentanan terhadap *Pseudomonas aeruginosa* (Katzung, 2018; Schaper dkk., 2019). Organisme tersebut disebutkan dalam delapan studi ter inklusi sebagai spesies gram-negatif terbanyak penyebab DFI. Selain itu, IWGDF *Guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease* menyebutkan secara spesifik bahwa carbapenem grup 2 merupakan pilihan terapi empiris untuk DFI dengan tambahan faktor risiko berupa ulkus maserasi atau tempat tinggal di lingkungan beriklim tropis/subtropis (Schaper dkk., 2019). Hal ini menunjukkan kesesuaian bahwa carbapenem grup 2 sebagai pilihan antibiotik empiris dapat diaplikasikan untuk penderita DFI di wilayah regional Asia.

Antibiotik glikopeptida adalah antibiotik yang bekerja dengan cara menghambat transglukosilase selama proses sintesis peptidoglikan, untuk mencegah pemanjangan lebih lanjut peptidoglikan dan mencegah ikatan silang, sehingga dapat meningkatkan aktivitas autolisis bakteri (Katzung, 2018). Obat golongan ini antara lain vancomycin dan teicoplanin (Katzung, 2018). Penggunaan antibiotik glikopeptida merupakan pilihan terakhir untuk infeksi bakteri gram-positif refrakter (Pace & Yang, 2006). Menurut IWGDF *Guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease*, antibiotik glikopeptida direkomendasikan

sebagai terapi empiris untuk penderita DFI dengan faktor risiko MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*) (Schaper dkk., 2019). Namun dari dua puluh dua studi yang terinklusi, disebutkan bahwa bakteri gram positif yang dominan penyebab DFI bukan merupakan MRSA. Oleh sebab itu, penggunaan glikopeptida sebagai pilihan antibiotik empiris untuk penderita DFI kurang sesuai apabila diaplikasikan di wilayah regional Asia.

Antibiotik aminoglikosida, seperti amikacin, merupakan antibiotik yang bekerja dengan cara menembus membran sel bakteri lalu menuju sitoplasma dan berikatan dengan 30s protein ribosom untuk menghambat sintesis protein bakteri, sehingga pada akhirnya bakteri akan mati (Katzung, 2018). Aminoglikosida dapat melawan berbagai bakteri gram-positif, bakteri gram-negatif, dan sangat poten terhadap *family Enterobacteriaceae* (termasuk *E. coli* dan *Klebsiella spp.*) (Krause dkk., 2016). Selain itu, aminoglikosida mempunyai aktivitas yang baik terhadap *Staphylococcus aureus* (termasuk MRSA, VISA (*Vancomycin-Intermediate S. aureus*), dan VRSA (*Vancomycin-Resistant S. aureus*)), dan juga *Pseudomonas aeruginosa* (Krause dkk., 2016). Menurut IWGDF *Guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease*, antibiotik aminoglikosida direkomendasikan sebagai terapi empiris untuk penderita DFI dengan faktor risiko resistensi basil gram-negatif dan patogen organisme ESBL (*Extended-Spectrum Beta-Lactamases*) (Schaper dkk., 2019). Namun dari dua puluh dua studi yang terinklusi, tidak ada yang menyebutkan bahwa ESBL merupakan bakteri yang dominan penyebab DFI, sehingga penggunaan antibiotik aminoglikosida sebagai pilihan antibiotik empiris kurang sesuai apabila diaplikasikan di wilayah regional Asia.

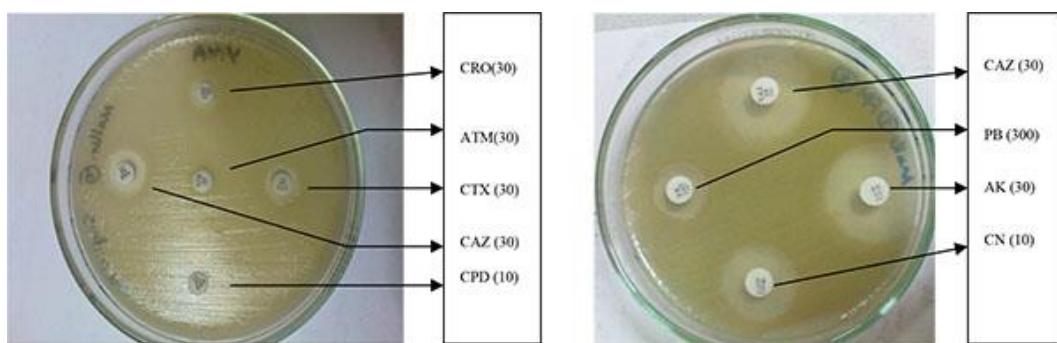
3.4 Mikroba

Dari dua puluh dua studi yang memenuhi kriteria inklusi, sebanyak delapan belas studi menyebutkan bakteri gram negatif lebih banyak menginfeksi daripada bakteri gram positif, dan empat studi menyebutkan bakteri gram positif lebih banyak menginfeksi daripada bakteri gram negatif. Hal ini sesuai dengan studi terkini yang menyatakan bahwa bakteri gram negatif sering diisolasi dari penderita DFI di wilayah beriklim tropis/subtropis, terutama wilayah Asia dan Afrika (Schaper dkk., 2019). Di sisi lain, terdapat studi literatur oleh Kwon dan Armstrong (2018) yang menelaah penelitian-penelitian mikrobiologi DFI di Korea Selatan, salah satu negara maju di Asia, menyebutkan bahwa bakteri gram positif merupakan bakteri predominan pada DFI (Kwon & Armstrong, 2018). Hal ini menunjukkan adanya perbedaan jenis bakteri penyebab DFI antara sebagian kecil negara maju dan sebagian besar negara berkembang di regional Asia.

Spesies bakteri gram negatif yang disebutkan paling dominan terisolasi adalah *Pseudomonas aeruginosa* (7 studi). Bakteri ini bersifat patogenik apabila dipaparkan pada lokasi tubuh yang tidak normal, seperti pada ulkus (Carrol dkk., 2017). Selanjutnya, dibantu oleh pili, enzim, dan toksin, bakteri ini akan menginviasi secara lokal, menempel dan membentuk koloni pada lokasi tersebut (Carrol dkk., 2017). Gambaran klinis infeksi lokal dari bakteri ini adalah pus berwarna hijau kebiruan (Carrol dkk., 2017). Selain itu, bakteri ini juga mempunyai lipopolisakarida yang berperan penting menimbulkan gejala sistemik seperti demam hingga syok (Carrol dkk., 2017).

Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* merupakan patogen nosokomial dan tumbuh subur pada lingkungan yang lembab (Carrol dkk., 2017). Hal ini sesuai

dengan keadaan wilayah regional Asia yang beriklim tropis/subtropis. Oleh sebab itu, bakteri ini perlu dipertimbangkan dalam pemilihan antibiotik empiris untuk penderita DFI di wilayah regional Asia (Schaper dkk., 2019). Berikut gambar uji kerentanan antibiotik terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* (Bhuiya dkk., 2018):



Gambar 3.7 Uji kerentanan antibiotik terhadap *Pseudomonas aeruginosa*
Keterangan: AK, amikacin; ATM, aztreonam; CAZ, ceftazidime; CN, gentamicin;
CPD, cefpodoxime; CRO, ceftriaxone; CTX, cefotaxime; PB, polymyxin B.

Spesies bakteri gram positif yang disebutkan paling dominan terisolasi adalah *Staphylococcus aureus* (20 studi). *Staphylococcus aureus* merupakan flora normal di tubuh manusia, tetapi dapat menjadi patogenik akibat kombinasi faktor ekstraseluler dan toksin (Carrol dkk., 2017). Spesies bakteri ini menghasilkan koagulase dan cenderung menghasilkan pus berwarna kuning (Carrol dkk., 2017). Selain itu, juga dapat menimbulkan gejala sistemik karena dapat terjadi bakteremia dan mempunyai toksin berupa *toxic shock syndrome toxin-1* (TSST-1) (Carrol dkk., 2017). Oleh sebab itu, dalam pemilihan regimen empiris harus selalu menyertakan antibiotik yang aktif melawan strain standar spesies *Staphylococcus aureus* (Kwon & Armstrong, 2018).

BAB IV

KESIMPULAN DAN SARAN

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil studi *literature review* gambaran penggunaan antibiotik empiris untuk *diabetic foot infection* (DFI) dapat ditarik kesimpulan, antara lain:

1. Antibiotik yang paling banyak disebutkan mempunyai kerentanan tinggi terhadap berbagai jenis organisme penyebab DFI adalah golongan carbapenem, glikopeptida, dan aminoglikosida. Adapun pemberian antibiotik empiris yang sesuai untuk penderita DFI di wilayah regional Asia adalah golongan carbapenem grup 2.
2. Organisme penyebab DFI lebih banyak bakteri gram-negatif daripada bakteri gram-positif. Spesies bakteri gram-negatif yang paling banyak diisolasi adalah *Pseudomonas aeruginosa*, sedangkan spesies bakteri gram positif yang paling banyak diisolasi adalah *Staphylococcus aureus*.

4.2 Saran

Berdasarkan hasil studi *literature review*) yang masih terdapat kekurangan dan kelemahan dalam penulisannya, saran yang dapat diberikan untuk penelitian di masa mendatang antara lain:

1. Memperbanyak *database* pencarian artikel, agar artikel-artikel yang relevan dengan judul penelitian dapat terlacak dengan maksimal.
2. Menyeleksi artikel yang terlacak dengan lebih teliti dan jeli, supaya dapat memperoleh artikel terinklusii sesuai jumlah minimal yang ditetapkan

dengan karakteristik yang hampir serupa antara satu artikel dengan artikel yang lain, sehingga lebih mudah untuk dilakukan *literature review*.

3. Memanfaatkan data demografi pasien dan menjabarkan lebih detail mengenai keadaan pasien yang dimasukkan dalam kriteria inklusi, agar memperoleh hasil studi *literature review* yang lebih spesifik.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmadishooli, A., Davoodian, P., Shoja, S., Ahmadishooli, B., Dadvand, H., Hamadiyan, H., & Shahriarirad, R. (2020). Frequency and Antimicrobial Susceptibility Patterns of Diabetic Foot Infection of Patients from Bandar Abbas District, Southern Iran. *Journal of Pathogens*, 2020, 1057167. <https://doi.org/10.1155/2020/1057167>
- Amjad, S. S., Zafar, J., & Shams, N. (2017). BACTERIOLOGY OF DIABETIC FOOT IN TERTIARY CARE HOSPITAL; FREQUENCY, ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY AND RISK FACTORS. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 29(2), 234–240.
- Aslam, B., Rasool, M., Muzammil, S., Baker Siddique, A., Nawaz, Z., Shafique, M., Asif Zahoor, M., Binyamin, R., Waseem, M., Khurshid, M., Arshad, M. I., Aamir Aslam, M., Shahzad, N., Hidayat Rasool, M., & Baloch, Z. (2020). Carbapenem Resistance: Mechanisms and Drivers of Global Menace. Dalam S. Kirmusaoğlu & S. Bhonchal Bhardwaj (Ed.), *Pathogenic Bacteria*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.90100>
- Bader, M. (2008). Diabetic Foot Infection. *American Academy of Family Physicians*, 78(1), 71–79.
- Bhuiya, M., Sarkar, M., Sohag, M., Ali, H., Roy, C., Akther, L., & Sarker, A. (2018). *Enumerating Antibiotic Susceptibility Patterns of Pseudomonas aeruginosa Isolated from Different Sources in Dhaka City*. 12, 172–180.
- Boulton, A. J. M., Armstrong, D. G., Kirsner, R. S., Attinger, C. E., Lavery, L. A., Lipsky, B. A., Mills, J. L., & Steinberg, J. S. (2018). Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications. *Diabetes*, 2018(2), 1–20. <https://doi.org/10.2337/db20182-1>
- Carrol, K., Morse, S., Mietzner, T., & Miller, S. (2017). *Jawetz, Melnick & Adelberg mikrobiologi kedokteran edisi 27*. EGC.
- Donastin, A., & Aisyah, A. (2019). MICROBIAL PATTERN OF DIABETIC FOOT ULCER PATIENT IN JEMURSARI ISLAMIC HOSPITAL SURABAYA PERIOD 2012-2016. *Indonesian Journal of Medical Laboratory Science and Technology*, 1(1), 22–32. <https://doi.org/10.33086/ijmlst.v1i1.914>
- El-Gamal, M. I., Brahim, I., Hisham, N., Aladdin, R., Mohammed, H., & Bahaaeldin, A. (2017). Recent updates of carbapenem antibiotics. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 131, 185–195. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.022>
- Gadepalli, R., Dhawan, B., Sreenivas, V., Kapil, A., Ammini, A. C., & Chaudhry, R. (2006). A Clinico-microbiological Study of Diabetic Foot Ulcers in an Indian Tertiary Care Hospital. *Diabetes Care*, 29(8), 1727–1732. <https://doi.org/10.2337/dc06-0116>
- Goh, T. C., Bajuri, M. Y., C. Nadarajah, S., Abdul Rashid, A. H., Baharuddin, S., & Zamri, K. S. (2020). Clinical and bacteriological profile of diabetic foot infections in a tertiary care. *Journal of Foot and Ankle Research*, 13(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s13047-020-00406-y>
- Hasibuan, Z. (2007). *Metodologi penelitian pada bidang ilmu komputer dan teknologi informasi*. Fakultas Ilmu Komputer Universitas Indonesia.

- Hochlenert, D., Engels, G., Morbach, S., Schliwa, S., & Game, F. L. (2018). Introduction. Dalam D. Hochlenert, G. Engels, S. Morbach, S. Schliwa, & F. L. Game, *Diabetic Foot Syndrome* (hlm. 1–16). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-92055-9_1
- Hutagalung, M. B. Z., Sianturi, D. A., & Santika, G. F. (2019). *Diabetic Foot Infection (Infeksi Kaki Diabetik): Diagnosis dan Tatalaksana*. 46(6), 5.
- Katzung, B. G. (Ed.). (2018). *Basic & clinical pharmacology* (Fourteenth edition). McGraw-Hill Education.
- Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. (2016). Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(6), a027029. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>
- Kwon, K. T., & Armstrong, D. G. (2018). Microbiology and Antimicrobial Therapy for Diabetic Foot Infections. *Infection & Chemotherapy*, 50(1), 11–20. <https://doi.org/10.3947/ic.2018.50.1.11>
- Lepäntalo, M., Apelqvist, J., Setacci, C., Ricco, J.-B., de Donato, G., Becker, F., Robert-Ebadi, H., Cao, P., Eckstein, H. H., De Rango, P., Diehm, N., Schmidli, J., Teraa, M., Moll, F. L., Dick, F., & Davies, A. H. (2011). Chapter V: Diabetic Foot. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 42, S60–S74. [https://doi.org/10.1016/S1078-5884\(11\)60012-9](https://doi.org/10.1016/S1078-5884(11)60012-9)
- Li, X., Qi, X., Yuan, G., Ju, S., Yu, Z., Deng, W., Liu, Y., Li, Y., Bu, X., Ding, M., Li, Q., & Guo, X. (2018). Microbiological profile and clinical characteristics of diabetic foot infection in northern China: A retrospective multicentre survey in the Beijing area. *Journal of Medical Microbiology*, 67(2), 160–168. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000658>
- Mishra, S. C., Chhatbar, K. C., Kashikar, A., & Mehndiratta, A. (2017). Diabetic foot. *BMJ*, j5064. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5064>
- Miyan, Z., Fawwad, A., Sabir, R., & Basit, A. (2017). Microbiological pattern of diabetic foot infections at a tertiary care center in a developing country. *J Pak Med Assoc*, 67(5), 5.
- Monteiro-Soares, M., Russell, D., Boyko, E. J., Jeffcoate, W., Mills, J. L., Morbach, S., Game, F., & on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). (2020). Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(S1). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3273>
- Nur, A., & Marissa, N. (2016). Gambaran Bakteri Ulkus Diabetikum di Rumah Sakit Zainal Abidin dan Meuraxa Tahun 2015. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 44(3), 187–196. <https://doi.org/10.22435/bpk.v44i3.5048.187-196>
- Nursalam, Kusnanto, Mishbahatul, E., Yusuf, A., Kurniawati, N., Sukartini, T., Efendi, F., & Kusumaningrum, T. (2020). *Penulisan Literature Review dan Systematic Review Pada Pendidikan Kesehatan*. 1 ed. Fakultas Keperawatan Universitas Airlangga.
- Pace, J. L., & Yang, G. (2006). Glycopeptides: Update on an old successful antibiotic class. *Biochemical Pharmacology*, 71(7), 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.12.005>
- Parvez, N., Dutta, P., Ray, P., Shah, V. N., Prakash, M., Khandelwal, N., Kaman, L., & Bhansali, A. (2012). Microbial Profile and Utility of Soft Tissue, Pus, and Bone Cultures in Diagnosing Diabetic Foot Infections. *Diabetes*

- Technology & Therapeutics*, 14(8), 669–674.
<https://doi.org/10.1089/dia.2012.0039>
- Radji, M., Putri, C. S., & Fauziyah, S. (2014). Antibiotic therapy for diabetic foot infections in a tertiary care hospital in Jakarta, Indonesia. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 8(4), 221–224.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.09.006>
- Rahmawati, M., Maulidya, V., & Ramadhan, A. M. (2018). Kajian Kesesuaian Pemilihan Antibiotik Empiris pada Pasien Ulkus Diabetikum Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Abdul Wahab Sjahrani Samarinda. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 8, 119–127.
<https://doi.org/10.25026/mpc.v8i1.313>
- Raja, N. S. (2007). Microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Malaysia: A retrospective study of 194 cases. *Journal of Microbiology*, 6.
- Rastogi, A., Sukumar, S., Hajela, A., Mukherjee, S., Dutta, P., Bhadada, S. K., & Bhansali, A. (2017). The microbiology of diabetic foot infections in patients recently treated with antibiotic therapy: A prospective study from India. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 31(2), 407–412.
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.11.001>
- Rinaldo, C., & Farhanah, N. (2017). HUBUNGAN ANTARA POLA KUMAN DENGAN INFEKSI KAKI DIABETIK BERDASARKAN DERAJAT PEDIS DI RSUP Dr. KARIADI SEMARANG. *DIPONEGORO MEDICAL JOURNAL (JURNAL KEDOKTERAN DIPONEGORO)*, 6(2), 385–401.
<https://doi.org/10.14710/dmj.v6i2.18555>
- Rudijanto, A., Yuwono, A., Shahab, A., Manaf, A., Pramono, B., Lindarto, D., & Purnamasari, D. (2015). *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2015*. Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB PERKENI). <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2019/01/4.-Konsensus-Pengelolaan-dan-Pencegahan-Diabetes-melitus-tipe-2-di-Indonesia-PERKENI-2015.pdf>
- Salim, S., Sukrama, I., Fatmawati, N., & Hendrayana, M. (2020). Pola bakteri pada pasien kaki diabetik dan resistensinya terhadap antibiotik di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah periode 1 Januari 2017–28 Februari 2018. *Jurnal Medika Udayana*, 9(10), 98–104.
- Schaper, N. C., van Netten, J. J., Apelqvist, J., Bus, S. A., Hinchliffe, R. J., & Lipsky, B. A. (2019). *IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease*. IWGDF Guidelines.
<https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/IWGDF-Guidelines-2019.pdf>
- Sekhar M., S., M.K., U., Rodrigues, G. S., Vyas, N., & Mukhopadhyay, C. (2018). Antimicrobial susceptibility pattern of aerobes in diabetic foot ulcers in a South-Indian tertiary care hospital. *The Foot*, 37, 95–100.
<https://doi.org/10.1016/j.foot.2018.07.002>
- Setianingsih, Y., Fadraersada, J., Ibrahim, A., & Ramadhan, A. M. (2016). Pola Resistensi Bakteri terhadap Antibiotik pada Pasien Diabetic Foot di RSUD Abdul Wahab Sjahrani Samarinda Periode Agustus-Oktober 2016. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 4, 407–414.
<https://doi.org/10.25026/mpc.v4i1.212>

- Sugandhi, P., & Arvind Prasanth, D. (2014). Microbiological profile of bacterial pathogens from diabetic foot infections in tertiary care hospitals, Salem. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 8(3), 129–132. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.07.004>
- Ulhaq, Z., & Rahmayanti, M. (2020). *Panduan Skripsi Literature Review*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Wahab, N., Samsudin, I., Nordin, S., Ahmad, Z., Noor, L., & Devnani, A. (2015). *Clinical presentation and microorganisms sensitivity profile for diabetic foot ulcers: A pilot study*. 70(3), 6.
- Wu, M., Pan, H., Leng, W., Lei, X., Chen, L., & Liang, Z. (2018). Distribution of Microbes and Drug Susceptibility in Patients with Diabetic Foot Infections in Southwest China. *Journal of Diabetes Research*, 2018, e9817308. <https://doi.org/10.1155/2018/9817308>
- Wu, W., Liu, D., Wang, Y., Wang, C., Yang, C., Liu, X., Mai, L., Ren, M., & Yan, L. (2017). Empirical Antibiotic Treatment in Diabetic Foot Infection: A Study Focusing on the Culture and Antibiotic Sensitivity in a Population From Southern China. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 16(3), 173–182. <https://doi.org/10.1177/1534734617725410>
- Yi, K., Leng, L., Kumar, R., Zakaria, Z., & Khan, E. (2019). *Microbiology of diabetic foot infections in three district hospital in Malaysia and comparison with South East Asian Countries*. 74(5), 6.
- Zhang, P., Lu, J., Jing, Y., Tang, S., Zhu, D., & Bi, Y. (2017). Global epidemiology of diabetic foot ulceration: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, 49(2), 106–116. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>

Lampiran 1. *Narrative Review Checklist* (wajib diisi)

Melakukan identifikasi terhadap karya tulis yang telah dibuat dengan memeriksa poin-poin yang terdapat pada tabel di bawah ini dan menuliskan halaman yang mencantumkan poin tersebut.

Bagian/Tema	#	Hal yang diperiksa	Terdapat pada baris/halaman
JUDUL			
Judul	1	Mengidentifikasi bahwa naskah merupakan suatu narrative review	i
ABSTRAK	2	Memberikan ringkasan yang meliputi latar belakang, tujuan, ringkasan singkat dari narrative review dan implikasinya untuk penelitian kedepannya	xii
PENDAHULUAN			
Rasional/latar belakang	3	Menjelaskan alasan peninjauan dalam konteks apa yang sudah diketahui	14
Tujuan	4	Menentukan pertanyaan utama yang diidentifikasi untuk topik review	17
METODE			
	5	Menentukan proses untuk mengidentifikasi artikel yang akan di review (misalnya tahun artikel, bahasa, desain studi, dan database yang digunakan)	19
DISKUSI/SUMMARY			
Narrative	6	Mendiskusikan: 1) artikel yang ditinjau termasuk temuan fundamental atau kunci, 2) keterbatasan dan atau kualitas artikel yang ditinjau, dan 3) manfaat untuk penelitian di masa yang akan datang	24
Summary	7	Memberikan interpretasi keseluruhan dari tinjauan naratif dalam konteks tertentu atau perkembangan penelitian di masa mendatang	54

Lampiran 2. *Assesment* dari karya ilmiah literatur (wajib diisi)

SKALA SANRA

Memberi nilai kualitas artikel dengan skala 0–2. Untuk setiap aspek kualitas, memilih opsi yang paling sesuai dengan karya tulis yang telah ditulis

1) Justifikasi pentingnya artikel ini bagi pembaca

- Tidak ada penjelasan pentingnya artikel bagi pembaca_____0 2
- Ada penjelasan pentingnya artikel, tetapi tidak ada justifikasi_1
- Pentingnya dijelaskan dengan adanya justifikasi_____2

2) Pernyataan tujuan atau rumusan masalah

- Tidak ada tujuan dan rumusan masalah_____0 2
- Tujuan dijelaskan tanpa adanya rumusan masalah yang jelas_1
- Tujuan dan rumusan masalah dijelaskan dengan jelas_____2

3) Deskripsi tentang pencarian sumber literatur

- Strategi pencarian tidak dijelaskan_____0 2
- Strategi pencarian dijelaskan singkat_____1
- Strategi pencarian dijelaskan dilengkapi kriteria inlusi dan eksklusi_____2

4) Referensi

- Isi tidak didukung oleh sumber referensi yang memadai_____0 2
- Referensi yang inkonsisten dengan isi._____1
- Isi didukung dengan referensi yang sesuai dan memadai_____2

5) Penalaran iliman

(misalnya, penggabungan bukti yang sesuai, seperti RCT dalam pengobatan klinis)

Isi artikel tidak didukung dengan bukti yang memadai _____ 0

1

Bukti yang sesuai hanya disebutkan dalam beberapa artikel _____ 1

Bukti yang sesuai diebutkan secara menyeluruh _____ 2

6) Penyajian data yang sesuai

(misalnya, risiko absolut vs relatif; ukuran efek dengan interval kepercayaan)

Data tidak dipresentasikan dengan baik _____ 0

1

Data sebagian besar tidak dipresentasikan dengan baik _____ 1

Data secara umum dipresentasikan secara baik _____ 2

Jumlah skor

10