

**POLA RESISTENSI BAKTERI TERHADAP ANTIBIOTIK
PADA PENDERITA ULKUS DIABETIKUM DI RUMAH SAKIT X
PERIODE SEPTEMBER 2014-AGUSTUS 2015**



PUBLIKASI ILMIAH

Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I pada Fakultas Farmasi

Oleh:

HIJRI ISMU FARIDA

K 100 120 054

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA**

2016

HALAMAN PERSETUJUAN

**POLA RESISTENSI BAKTERI TERHADAP ANTIBIOTIK
PADA PENDERITA ULKUS DIABETIKUM DI RUMAH SAKIT X
PERIODE SEPTEMBER 2014-AGUSTUS 2015**

PUBLIKASI ILMIAH

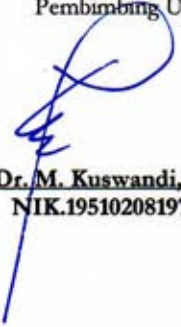
Oleh:

HIJRI ISMU FARIDA

K 100 120 054

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Pembimbing Utama


Prof. Dr. M. Kuswandi, SU., M.Phil., Apt.
NIK.195102081977031002

Pembimbing Pendamping


Ratna Yuliani, M. Biotech. St.
NIK.957

HALAMAN PENGESAHAN

**POLA RESISTENSI BAKTERI TERHADAP ANTIBIOTIK
PADA PENDERITA ULKUS DIABETIKUM DI RUMAH SAKIT X
PERIODE SEPTEMBER 2014-AGUSTUS 2015**

OLEH

HIJRI ISMU FARIDA

K 100 120 054

Telah dipertahankan di depan Penguji
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada hari Selasa, 22 Maret 2016
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Penguji:

1. Ika Trisharyanti D.K., M.Farm., Apt.

(Ketua Penguji)

2. Ambar Yunita N., M.Sc., Apt.

(Anggota I Penguji)

3. Prof. Dr. M. Kuswandi, SU., M.Phil., Apt.

(Anggota II Penguji)

4. Ratna Yuliani, M.Biotech.St.

(Anggota III Penguji)

Delilya
(.....)

Ambar
(.....)

(.....)

(.....)

Dekan,



Azia Saifudin
Azia Saifudin, Ph.D., Apt.
NIK.956

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 22 Maret 2016

Penulis

HIJRI ISMU FARIDA

K 100 120 054

**POLA RESISTENSI BAKTERI TERHADAP ANTIBIOTIK
PADA PENDERITA ULKUS DIABETIKUM DI RUMAH SAKIT X
PERIODE SEPTEMBER 2014-AGUSTUS 2015**

Abstrak

Ulkus diabetikum ditandai dengan adanya luka terbuka pada kaki penderita diabetes yang dapat memicu timbulnya infeksi. Apabila penyakit tersebut tidak ditangani dengan baik maka akan mempercepat keparahan infeksi. Antibiotik yang poten terhadap bakteri diperlukan dalam terapi infeksi. Pemakaian antibiotik yang semakin meningkat akan berdampak pada perkembangan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola resistensi bakteri terhadap antibiotik pada penderita ulkus diabetikum di RS X periode September 2014-Agustus 2015. Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental dengan metode analisis deskriptif. Sebanyak 45 pasien diambil datanya secara retrospektif dari rekam medis serta data hasil kultur dan uji sensitivitas bakteri terhadap antibiotik di RS X periode September 2014-Agustus 2015. Data tersebut kemudian dianalisis untuk menentukan bakteri penginfeksi dan pola resistensinya terhadap antibiotik, serta kesesuaian penggunaan antibiotik berdasarkan hasil kultur dan uji sensitivitas. Sebanyak 25 jenis bakteri patogen diidentifikasi dari 45 spesimen pus, diperoleh hasil bahwa *Enterococcus* sp. sebagai bakteri penginfeksi terbanyak 11 (13,4%), lalu diikuti *Klebsiella* sp. 9 (11,0%), dan *Staphylococcus aureus* 8 (9,8%). *Enterococcus* sp. telah resisten terhadap meropenem (64%), amikasin (91%), seftriakson (82%), dan sefiksिम (91%), sedangkan *Klebsiella* sp. dan *Staphylococcus aureus* telah resisten terhadap ampisilin (100% dan 67%). Sebanyak 31,3% antibiotik definitif yang diberikan pada pasien ulkus diabetikum telah sesuai dengan hasil kultur dan uji sensitivitas bakteri terhadap antibiotik.

Kata Kunci: Pola resistensi, ulkus diabetikum, antibiotik

Abstracts

Diabetic foot ulcer is characterized by open foot wounds in diabetic patients. If the infection is not properly treated the severity of infection will increase. A potent antibiotic against microorganism is needed for treating the infection. Increasing the use of antibiotics will have an impact on the development of bacterial resistance to antibiotics. The aim of this study was to determine the antibiotic resistance pattern of bacteria in patients with diabetic foot ulcer at X Hospital during September 2014-August 2015. This study was non experimental study with descriptive analytic method. This study with a retrospective design involved data collection from patient medical records, bacteria culture results, and antibiotic susceptibility testing results. The data were analyzed to determine the most bacteria to cause infection, the antibiotic resistance pattern of bacteria, and the appropriate use of antibiotic based on bacteria culture results and antibiotic susceptibility testing results. A total of 25 pathogens from 45 patients with diabetic foot ulcer were identified. *Enterococcus* sp. was the most bacteria found on infected foot wounds in diabetic patients 11 (13,4%), followed by *Klebsiella* sp. 9 (11,0%), and *Staphylococcus aureus* 8 (9,8%). *Enterococcus* sp. was resistant to meropenem (64%), amikacin (91%), ceftriaxon (82%), and cefixime (91%), then *Klebsiella* sp. and *Staphylococcus aureus* was resistant to ampicillin (100% and 67%). A total of 31,3% definitive antibiotics given to diabetic foot ulcer patients were appropriate with culture results and antibiotic susceptibility testing result.

Keywords: Resistance pattern, diabetic foot ulcer, antibiotic

1. PENDAHULUAN

Diabetes merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia (Fowler, 2008). Jumlah penderita diabetes di seluruh dunia semakin meningkat, peningkatan ini akan berdampak pada kesehatan secara keseluruhan sebab penyakit diabetes bersifat progresif. Berdasarkan data International Diabetic Federation tahun 2014, sebanyak 9 juta penduduk Indonesia menderita diabetes dan dalam setahun terjadi peningkatan mencapai 500 ribu orang. Pada tahun 2035 diperkirakan sekitar 14 juta penduduk Indonesia akan mengalami diabetes.

Meningkatnya kasus diabetes diiringi dengan peningkatan kasus komplikasi (Anderson and Roukis, 2007) yang dapat berupa makrovaskuler maupun mikrovaskuler (Fowler, 2008). Beberapa komplikasi tersebut menjadi masalah serius, salah satunya adalah ulkus diabetikum. Ulkus diabetikum merupakan ulkus yang terjadi pada kaki penderita diabetes yang dapat menyebabkan neuropati (Elsharawy *et al.*, 2012). Neuropati tersebut merupakan salah satu komplikasi mikrovaskuler dan dapat mengakibatkan tindakan amputasi pada kaki (Akhi *et al.*, 2015). Sejumlah 15% dari penderita diabetes beresiko terkena ulkus diabetikum dan sebanyak 15-20% pasien mengalami amputasi akibat infeksi tersebut (Pendsey, 2010).

Beberapa penelitian telah dilakukan berkaitan dengan kepekaan bakteri terhadap antibiotik pada penderita ulkus diabetikum. Hasil penelitian Akhi *et al.* (2015) menyebutkan bahwa infeksi pada penderita ulkus diabetikum banyak disebabkan oleh polimikroba yang terdiri dari bakteri aerob seperti *Staphylococcus aureus* (28%), Enterobacteriaceae (24%) termasuk *Escherichia coli* (15%), *Citrobacter* spp. (4%), *Enterobacter* spp. (4%), dan *Staphylococcus* spp. koagulase negatif (17%), *Enterococcus* spp. (15%), *Pseudomonas aeruginosa* (7%) dan *Acinetobacter* spp. (4%), sedangkan pada bakteri anaerob diperoleh *Bacteroides fragilis* (4%).

Penyakit infeksi pada penderita diabetes dapat meningkatkan angka kesakitan dan kematian (Casqueiro and Alves, 2012). Pengobatan untuk infeksi tersebut menggunakan antidiabetes dan antibiotik (Chalya *et al.*, 2011). Suatu masalah akan timbul apabila sebagian besar bakteri telah resisten terhadap antibiotik yang diberikan (WHO, 2014). Kuswandi (2011) menyatakan bahwa untuk mengobati suatu infeksi diperlukan antibiotik yang dapat membunuh kuman secara selektif, serta resistensi terjadi apabila antibiotik tersebut tidak dapat membunuh bakteri patogen sehingga dapat mengakibatkan efek terapeutik suatu antibiotik tidak tercapai. Infeksi kaki pada penderita diabetes harus segera ditangani dan diawali dengan pemberian antibiotik spektrum luas (Lipsky, 2004), namun setelah dilakukan tindakan kultur bakteri maka perlu diberikan antibiotik yang lebih spesifik (Pendsey, 2010). Morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh ulkus diabetikum akan semakin tinggi sehingga pengelolaan pengobatan yang optimal sangat diperlukan (Janmohammadi *et al.*, 2012).

Oleh karena itu, diperlukan suatu penelitian untuk mengetahui bakteri penginfeksi terbanyak dan pola resistensi bakteri terhadap antibiotik serta menganalisis kesesuaian pemberian antibiotik pada penderita ulkus diabetikum di Rumah Sakit X periode September 2014–Agustus 2015. Rumah sakit ini dipilih sebagai tempat penelitian karena berdasarkan penelitian sebelumnya pada tahun 2014 disebutkan bahwa prevalensi penderita diabetes yang disertai komplikasi ulkus diabetikum di RS X cukup tinggi (Fitriani and Mutmainah, 2015).

2. METODE

2.1 Jenis Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian non eksperimental dengan menggunakan metode analisis deskriptif, serta pengumpulan data secara retrospektif. Data diperoleh dari rekam medik, serta data hasil kultur bakteri dan uji sensitivitas terhadap antibiotik pada penderita ulkus diabetikum di Rumah Sakit X periode September 2014–Agustus 2015.

2.2 Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu lembar pengumpulan data dan pedoman penggunaan antibiotik. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah data rekam medik, data hasil kultur dan uji sensitivitas bakteri terhadap antibiotik periode September 2014–Agustus 2015 di Rumah Sakit X.

2.3 Populasi dan Sampel

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien rawat inap yang menderita ulkus diabetikum di Rumah Sakit X periode September 2014–Agustus 2015. Sampel penelitian harus memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut:

- a. Pasien dengan diagnosis ulkus diabetikum.
- b. Pasien mendapatkan pengobatan antibiotik.
- c. Terdapat data laboratorium mencakup: hasil kultur yang tumbuh, uji sensitivitas bakteri, pemeriksaan angka leukosit, pemeriksaan kadar Gula Darah Sewaktu (GDS).
- d. Terdapat data rekam medik mencakup: nomor rekam medik, umur, jenis kelamin, serta riwayat pengobatan antibiotik pasien.

Kriteria eksklusi penelitian ini yaitu pasien ulkus diabetikum dengan disertai penyakit infeksi lain.

2.4 Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling*, yaitu pemilihan sampel berdasarkan kriteria inklusi periode September 2014-Agustus 2015 di Rumah Sakit X. Sampel tersebut diambil dari data riwayat penggunaan antibiotik dalam rekam medik serta data hasil kultur dan uji sensitivitas.

2.5 Jalannya Penelitian

Langkah-langkah penelitian adalah sebagai berikut:

- Peneliti mengurus surat pengantar dari Fakultas Farmasi ditujukan ke bagian direksi Rumah Sakit X untuk mendapatkan izin melakukan penelitian dan pengambilan data.
- Peneliti mengambil data hasil kultur dan uji sensitivitas bakteri terhadap antibiotik dari 45 pasien ulkus diabetikum yang memenuhi kriteria inklusi penelitian di laboratorium mikrobiologi klinik Rumah Sakit X.
- Peneliti mengambil data rekam medik meliputi nomor rekam medik, umur, jenis kelamin, hasil laboratorium (angka leukosit dan kadar gula darah sewaktu), dan riwayat penggunaan antibiotik dari 45 pasien ulkus diabetikum yang memenuhi kriteria inklusi penelitian di instalasi rekam medik Rumah Sakit X.
- Data yang diperoleh dianalisis untuk menentukan bakteri penginfeksi terbanyak serta pola resistensinya terhadap antibiotik, dan kesesuaian penggunaan antibiotik definitif berdasarkan hasil uji kultur dan uji sensitivitas bakteri terhadap antibiotik.

2.6 Analisis Data

Data dianalisis dengan metode deskriptif yaitu dengan menganalisis 45 penderita ulkus diabetikum yang memenuhi kriteria inklusi di Rumah Sakit X periode September 2014-Agustus 2015. Analisis data yang dilakukan adalah sebagai berikut:

- Menganalisis bakteri penginfeksi pada penderita ulkus diabetikum dari data hasil kultur yang ditampilkan dalam bentuk persentase.
- Menganalisis pola resistensi bakteri terhadap antibiotik dari hasil uji sensitivitas bakteri. Data yang didapat adalah diameter zona hambat, sehingga dapat ditentukan sifat bakteri terhadap antibiotik seperti: sensitif (S), intermediet (I), dan resisten (R) yang berpedoman pada CLSI M100-S23. Sifat bakteri tersebut disajikan dalam bentuk persentase.
- Menganalisis kesesuaian penggunaan antibiotik berdasarkan hasil uji kultur dan uji sensitivitas bakteri terhadap antibiotik yang ditampilkan dalam bentuk persentase.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Pada penelitian diperoleh sebanyak 45 penderita ulkus diabetikum yang masuk dalam kriteria inklusi selama periode September 2014-Agustus 2015. Data diperoleh dari Instalasi Rekam Medik dan Laboratorium Mikrobiologi Klinik Rumah Sakit X. Data tersebut memberikan gambaran tentang usia, jenis kelamin, kadar Gula Darah Sewaktu (GDS), angka leukosit, jenis bakteri patogen, serta resistensinya terhadap antibiotik dari 45 penderita ulkus diabetikum di Rumah Sakit X periode September 2014-Agustus 2015.

Tabel 1. Data laboratorium penderita ulkus diabetikum di Rumah Sakit X periode September 2014-Agustus 2015

Data laboratorium	Hasil rata-rata dari 45 pasien
Kadar GDS	273,16 ± 107,11 mg/dL
Angka leukosit	17.860 ± 6.930/ μ L

Berdasarkan Tabel 1, rata-rata kadar GDS penderita ulkus diabetikum sebesar 273,16 ± 107,11 mg/dL, sedangkan nilai normalnya < 200 mg/dL. Selain itu, angka leukosit yang diperoleh melebihi angka normal (4.000 – 10.000/ μ L) yaitu sebesar 17.860 ± 6.930/ μ L. Dari hasil tersebut dapat diketahui bahwa penderita ulkus diabetikum rata-rata mengalami keadaan hiperglikemia dengan kadar gula darah yang tidak terkontrol dan disertai dengan meningkatnya angka leukosit (leukositosis). Peningkatan angka leukosit berkaitan dengan tingkat keparahan infeksi (Kemenkes, 2011). Penelitian lain yang dilakukan di RS Dr. M. Djamil Padang tahun 2007 menyebutkan hasil kadar GDS yang berbeda yaitu 316,4 ± 77,6 mg/dL dan disertai dengan peningkatan angka leukosit sebesar 17.312 ± 6.238,2/ μ L (Decroli *et al.*, 2008).

Tabel 2. Distribusi penderita ulkus diabetikum di Rumah Sakit X periode September 2014-Agustus 2015 berdasarkan usia

Usia	Jumlah pasien	Persentase
21-40 tahun	7	16%
41-50 tahun	7	16%
51-60 tahun	20	44%
61-70 tahun	9	20%
>70 tahun	2	4%

Lanjut usia merupakan salah satu faktor resiko terjadinya perkembangan komplikasi neuropati pada penderita diabetes (Zubair *et al.*, 2015), neuropati tersebut dapat mengakibatkan timbulnya ulserasi pada kaki (Aguilar *et al.*, 2011). Neuropati, kerusakan vaskuler, serta infeksi merupakan 3 permasalahan yang dapat menyebabkan perkembangan penyakit menjadi ulkus diabetikum (Zubair *et al.*, 2015). Berdasarkan Tabel 2 diperoleh gambaran bahwa penderita ulkus diabetikum yang dirawat di RS X memiliki persentase tertinggi pada kelompok usia 51 – 60 tahun (44%), selanjutnya diikuti kelompok usia 61 – 70 tahun (20%), sedangkan pada kelompok usia lebih dari 70 tahun terdapat 2 pasien (4%) yang menderita ulkus diabetikum. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya di RS. Dr Mintohardjo Jakarta tahun 2012 yaitu pada kelompok usia 51 – 60 tahun memiliki persentase terbesar menderita infeksi ulkus diabetikum dengan perolehan angka sebesar 49,8%, diikuti usia 61 – 70 tahun (27,8%), serta usia lebih dari 70 tahun sebesar 5,6% (Radji *et al.*, 2014). Ulkus diabetikum akan meningkat dan progresif pada usia diatas 50 tahun karena fungsi fisiologis tubuh telah menurun, selain itu pada usia tersebut terjadi penurunan sekresi insulin sehingga kemampuan tubuh dalam mengendalikan kadar gula darah sudah tidak lagi optimal, serta dapat berakibat pada komplikasi jangka panjang baik makrovaskuler maupun mikrovaskuler, salah satunya yaitu ulkus diabetikum (Akbar *et al.*, 2014).

Tabel 3. Distribusi penderita ulkus diabetikum di Rumah Sakit X periode September 2014-Agustus 2015 berdasarkan jenis kelamin

Jenis kelamin	Jumlah pasien	Persentase
Laki-laki	16	29%
Perempuan	39	71%

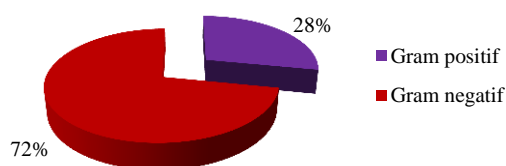
Jenis kelamin laki-laki memiliki perbedaan yang signifikan terjadinya neuropati perifer dan kerusakan vaskuler yang merupakan faktor resiko ulkus diabetikum (Maskari *et al.*, 2007). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Ahmed *et al.* (2014) jenis kelamin laki-laki memiliki faktor resiko terjadinya ulkus diabetikum karena laki-laki memiliki aktivitas di luar lebih banyak dibanding perempuan. Tabel 3 menggambarkan bahwa pasien ulkus diabetikum perempuan lebih banyak (71%) dibanding pasien laki-laki (29%). Hasil tersebut sama dengan penelitian Elsharawy *et al.* (2012) yang memperoleh data bahwa perempuan lebih banyak mengalami ulkus diabetikum dibanding laki-laki. Namun penelitian lain memberikan hasil yang berbeda, yaitu pada penderita dengan jenis kelamin laki-laki memiliki persentase terbesar menderita ulkus diabetikum dibanding penderita jenis kelamin perempuan (Radji *et al.*, 2014).

3.2 Hasil kultur bakteri

Berdasarkan hasil kultur dari 45 penderita ulkus diabetikum di Rumah Sakit X periode September 2014-Agustus 2015 diperoleh sebanyak 82 isolat bakteri dengan 25 jenis bakteri patogen. Data pada Tabel 4 menunjukkan bahwa infeksi banyak disebabkan oleh polimikroba (68,9%) Hasil tersebut serupa dengan penelitian sebelumnya bahwa bakteri patogen penyebab ulkus diabetikum banyak disebabkan oleh polimikroba (Akhi *et al.*, 2015; Radji *et al.*, 2014). Infeksi serius yang ada di rumah sakit bisa disebabkan oleh 3-5 jenis bakteri (termasuk aerob dan anaerob) (Lipsky *et al.*, 2004). Kejadian polimikroba pada penelitian ini banyak disebabkan oleh 2 jenis bakteri patogen (23 pasien), diikuti monomikroba (14 pasien), serta 3 dan 4 jenis bakteri patogen menginfeksi 7 dan 1 pasien.

Tabel 4. Karakteristik bakteri hasil kultur dari spesimen pus pada penderita ulkus diabetikum di Rumah Sakit X periode September 2014-Agustus 2015

Karakteristik bakteri	Persentase
Bakteri kokus Gram positif	28,0%
Bakteri batang Gram negatif	72,0%
Monomikroba	31,1%
Polimikroba	68,9%
Aerob	32,0%
Fakultatif anaerob	68,0%



Gambar 1. Distribusi isolat bakteri Gram positif dan Gram negatif pada penderita ulkus diabetikum dari spesimen pus di Rumah Sakit X periode September 2014-Agustus 2015

Menurut hasil kultur dari spesimen pus pada penderita ulkus diabetikum, bakteri Gram negatif lebih dominan (72%) dibanding Gram positif (28%) (Gambar 1). Hal tersebut serupa dengan penelitian sebelumnya bahwa bakteri Gram negatif lebih banyak diisolasi pada penderita ulkus diabetikum dibanding Gram positif (Mehta *et al.*, 2014; Osariemen *et al.*, 2013; Shanmugam *et al.*, 2013). Pada penelitian ini pasien rata-rata mengalami kondisi leukositosis (Tabel 1). Leukositosis merupakan salah satu tanda dari keparahan ulkus diabetikum pada tingkat berat dan pada tingkat tersebut penyebab infeksi umumnya disebabkan oleh polimikroba terutama bakteri batang Gram negatif sebagai bakteri penyerta infeksi (Lipsky *et al.*, 2012).

Tabel 5. Bakteri patogen hasil kultur dari spesimen pus pada penderita ulkus diabetikum di Rumah Sakit X periode September 2014- Agustus 2015

Bakteri	Jumlah isolat	Persentase	Gram	Bentuk
<i>Enterococcus</i> sp.	11	13,4%	Positif	Kokus
<i>Klebsiella</i> sp.	9	11,0%	Negatif	Batang
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	9,8%	Positif	Kokus
<i>Pseudomonas</i> sp.	7	8,5%	Negatif	Batang
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	7,3%	Negatif	Batang
<i>Enterobacter</i> sp.	5	6,1%	Negatif	Batang
<i>Proteus mirabilis</i>	5	6,1%	Negatif	Batang
<i>Proteus</i> sp.	5	6,1%	Negatif	Batang
<i>Acinetobacter</i> sp.	4	4,9%	Negatif	Batang
<i>Escherichia coli</i>	3	3,7%	Negatif	Batang
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2,4%	Negatif	Batang
<i>Acinetobacter baemoliticus</i>	2	2,4%	Negatif	Batang
<i>Citrobacter</i> sp.	2	2,4%	Negatif	Batang
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	2	2,4%	Negatif	Batang
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	1,2%	Negatif	Batang
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1,2%	Negatif	Batang
<i>Edwardsiella</i> sp.	1	1,2%	Negatif	Batang
Enteric Group 58	1	1,2%	Negatif	Batang
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1,2%	Negatif	Batang
MRSA	1	1,2%	Positif	Kokus
<i>Morganella morganii</i>	1	1,2%	Negatif	Batang
<i>Serratia</i> sp.	1	1,2%	Negatif	Batang
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1,2%	Positif	Kokus
<i>Staphylococcus sapropysic</i>	1	1,2%	Positif	Kokus
<i>Streptococcus</i> β hemolyticus	1	1,2%	Positif	Kokus
Jumlah	82	100%		

Tabel 5 menunjukkan bahwa bakteri Gram positif *Enterococcus* sp. merupakan bakteri patogen dengan persentase tertinggi (47,8%) dan diikuti *Staphylococcus aureus* (34,8%). *Enterococcus* sp. sebagai bakteri Gram positif terbanyak pada perolehan kultur dari penderita ulkus diabetikum berbeda dengan literatur dan beberapa penelitian lain yang menyebutkan bahwa bakteri *Staphylococcus aureus* memiliki persentase tertinggi menyebabkan infeksi kaki pada penderita diabetes (Akhi *et al.*, 2015; Radji *et al.*, 2014; Manisha *et al.*, 2012; Osariemen *et al.*, 2012; Dowd *et al.* 2008). Perbedaan ini dikarenakan tiap rumah sakit memiliki pola bakteri yang berbeda-beda (Akbar *et al.*, 2014).

Dari data pada Tabel 5 dapat diketahui bahwa *Klebsiella* sp. merupakan bakteri Gram negatif dengan persentase tertinggi (15,3%) diikuti *Pseudomonas* sp. (11,9%). Penelitian yang dilakukan di RS Dr. M. Djamil Padang tahun 2007 menyebutkan hasil yang serupa yaitu *Klebsiella* sp. sebagai bakteri Gram negatif terbanyak (28%) dari hasil kultur penderita ulkus diabetikum (Decroli *et al.*, 2008). *Klebsiella* sp. merupakan bakteri yang banyak menyebabkan infeksi nosokomial dan dapat menyebabkan terjadinya infeksi yang parah apabila tidak ditangani. Selain itu, *Klebsiella* sp. biasanya menyerang pada pasien rumah sakit yang mempunyai imunitas lemah atau yang sedang menderita penyakit berat seperti diabetes (Podschn and Ullmann, 1998).

3.3 Pola Resistensi Bakteri terhadap Antibiotik

Sebanyak 40%-60% penderita ulkus diabetikum memerlukan pengobatan dengan antibiotik (Lipsky *et al.*, 2004). Resistensi bakteri terhadap antibiotik akan semakin meningkat karena penyakit ulkus diabetikum disebabkan oleh polimikroba yang terdiri dari patogen yang telah mengalami resistensi terhadap banyak antibiotik serta ditambah penyakit

lain yang menyertai sehingga tidak hanya mempengaruhi regimen pengobatan namun juga menghambat proses penyembuhan (Powlson and Coll, 2010).

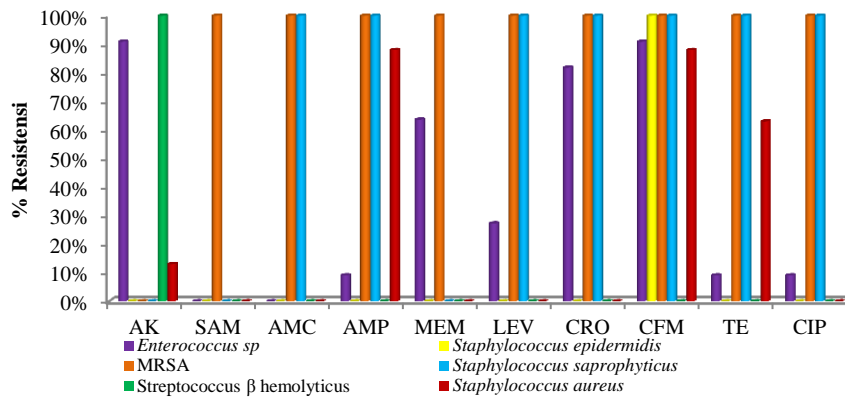
Tabel 6. Pola resistensi bakteri terhadap antibiotik pada penderita ulkus diabetikum dari spesimen pus di Rumah Sakit X periode September 2014-Agustus 2015

Nama bakteri	Resistensi terhadap antibiotik (%)									
	AK	SAM	AMC	AMP	MEM	LEV	CRO	CFM	TE	CIP
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n = 2)	50	0	100	100	50	100	100	100	50	100
<i>Acinetobacter baemoliticus</i> (n = 2)	50	0	50	100	0	0	100	100	100	50
<i>Acinetobacter</i> sp. (n = 4)	50	0	75	75	50	75	100	100	75	75
<i>Alcaligenes faecalis</i> (n = 1)	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0
<i>Burkholderia cepacia</i> (n = 1)	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>Citrobacter</i> sp. (n = 2)	0	-	0	50	0	0	50	0	100	0
<i>Edwardsiella</i> sp. (n = 1)	0	-	0	100	100	0	100	100	100	0
Enteric Group 58 (n = 1)	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n = 1)	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i> (n = 3)	0	100	67	100	0	67	33	67	67	67
<i>Enterobacter</i> sp. (n = 5)	20	67	40	100	20	60	60	60	80	60
<i>Enterococcus</i> sp. (n = 11)	91	0	0	9	64	27	82	91	9	9
<i>Klebsiella</i> sp. (n = 9)	11	50	11	100	0	44	56	67	22	44
<i>Proteus mirabilis</i> (n = 5)	0	0	20	60	0	40	40	20	100	40
<i>Proteus</i> sp. (n = 5)	0	0	20	60	0	20	20	40	80	20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 6)	0	100	100	100	0	33	67	100	83	17
<i>Pseudomonas</i> sp. (n = 7)	29	83	86	100	29	43	71	100	71	43
<i>Pseudomonas fluorescens</i> (n = 2)	50	0	50	50	50	50	50	100	50	50
<i>Morganella morganii</i> (n=1)	100	100	100	100	0	100	100	100	100	100
MRSA (n = 1)	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=8)	13	0	0	88	0	0	0	88	63	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n = 1)	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (n = 1)	0	0	100	100	0	100	100	100	100	100
<i>Serratia</i> sp. (n = 1)	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Streptococcus β hemolyticus</i> (n = 1)	100	-	0	0	0	0	0	0	0	0

Keterangan: AK: Amikasin; SAM: Ampisilin Sulbaktam; AMC: Amoksisilin Asam Klavulanat; MEM: Meropenem; LEV: Levofloksasin; CRO: Seftriakson; CFM: Sefiksime; TE: Tetrasiklin; CIP: Siprofloksasin; AMP: Ampisilin; - : Antibiotik tidak diujikan.

Tabel 6 memperlihatkan adanya resistensi bakteri terhadap banyak antibiotik dari 45 penderita ulkus diabetikum. Penelitian lain melaporkan hasil yang sama bahwa kejadian resistensi terhadap banyak antibiotik merupakan hal yang sudah biasa terjadi pada infeksi ulkus diabetikum (Sekhar *et al.*, 2014; Radji *et al.*, 2014). Kejadian resistensi terhadap banyak antibiotik pada ulkus diabetikum dapat berdampak pada semakin lamanya rawat inap, mempengaruhi morbiditas, dan mortalitas (Radji *et al.*, 2014). Data tersebut (Tabel 6) menunjukkan adanya persentase resistensi bakteri tertinggi terjadi pada antibiotik ampicillin dan yang terendah adalah meropenem. Hal tersebut sesuai dengan penelitian di RSUD Arifin Achmad Riau tahun 2012 menyebutkan bahwa antibiotik ampicillin memiliki potensi resistensi tertinggi sedangkan meropenem memiliki potensi resistensi terendah (Akbar *et al.*, 2014).

Peningkatan penggunaan antibiotik sebagai terapi antibakteri terutama pada bakteri Gram positif akan berdampak pada perkembangan resistensi bakteri terhadap antibiotik (Bachi *et al.*, 2002). Berdasarkan Gambar 2 *Enterococcus* sp. telah resisten terhadap sefalosporin generasi ketiga namun sensitif terhadap siprofloksasin. Hal tersebut sesuai dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa siprofloksasin (fluorokuinolon) memiliki potensi sensitif terhadap *Enterococcus* sp. (Sekhar *et al.*, 2014). Fluorokuinolon merupakan antibiotik yang direkomendasikan sebagai pilihan terapi pada infeksi ulkus diabetikum terutama infeksi pada tingkat keparahan sedang hingga berat (Lipsky *et al.*, 2007; Lipsky *et al.*, 2012). Oleh karena itu, antibiotik golongan fluorokuinolon ini masih memiliki potensi terhadap Enterococci sehingga dapat digunakan sebagai pilihan terapi empirik.

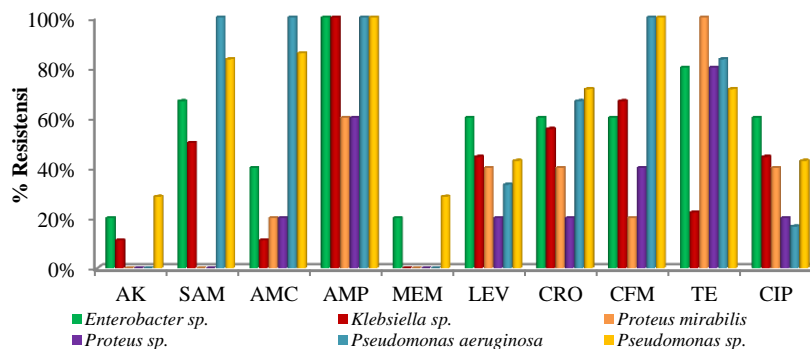


Gambar 2. Pola resistensi bakteri Gram positif terhadap antibiotik pada penderita ulkus diabetikum di Rumah Sakit X periode September 2014-Agustus 2015

Keterangan: AK: Amikasin; SAM: Ampisilin Sulbaktam; AMC: Amoksisilin Asam Klavulanat; MEM: Meropenem; LEV: Levofloksasin; CRO: Seftriakson; CFM: Sefksim; TE: Tetrasiklin; CIP: Siprofloksasin; AMP: Ampisilin

Berdasarkan pedoman IDSA (2012) antibiotik empirik yang menargetkan bakteri Gram positif biasanya diberikan pada ulkus diabetikum tingkat yang bersifat akut, sehingga berdasarkan penelitian ini pemilihan antibiotik empirik pada kondisi tersebut adalah antibiotik yang poten terhadap *Enterococcus* sp. dan *Staphylococcus aureus* seperti: siprofloksasin, levofloksasin, amoksisilin asam klavulanat, serta ampisilin sulbaktam (Gambar 2).

Peningkatan resistensi bakteri Gram negatif menjadi permasalahan tersendiri dalam ranah pengobatan. Selain resisten terhadap β laktam, bakteri Gram negatif juga resisten terhadap beberapa golongan obat seperti fluorokuinolon yang biasa digunakan dalam peresepan obat (Vasoo *et al.*, 2015). Dari Gambar 3 dapat dilihat bahwa semua Gram negatif mengalami resistensi tinggi terhadap ampisilin. Hal tersebut sesuai dengan penelitian di RS. Mintohardjo Jakarta tahun 2012 menunjukkan bahwa *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp. telah mengalami resistensi terhadap ampisilin dengan persentase 90%, 70%, dan 90% (Radji *et al.*, 2015). Terjadinya resistensi tersebut dapat disebabkan oleh bakteri yang memproduksi beta laktamase seperti *Enterobacter* sp. dan *Pseudomonas* sp. yang dapat menghidrolisis cincin beta laktam pada ampisilin (Katzung, 2004). Oleh karena itu, ampisilin sebaiknya tidak digunakan sebagai pilihan antibiotik empirik untuk mengatasi infeksi pada penderita ulkus diabetikum.



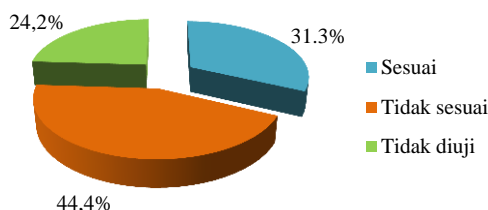
Gambar 3. Pola resistensi bakteri Gram negatif terhadap antibiotik pada penderita ulkus diabetikum dari spesimen pus di Rumah Sakit X periode September 2014-Agustus 2015

Keterangan: AK: Amikasin; SAM: Ampisilin Sulbaktam; AMC: Amoksisilin asam klavulanat; MEM: Meropenem; LEV: Levofloksasin; CRO: Seftriakson; CFM: Sefksim; TE: Tetrasiklin; CIP: Siprofloksasin; AMP: Ampisilin

3.4 Kesesuaian Penggunaan Antibiotik

Dalam pedoman IDSA (*Infectious Disease Society of America*) tahun 2012 tentang tatalaksana ulkus diabetikum dijelaskan bahwa meningkatnya angka resistensi mengakibatkan peresepan antibiotik perlu mempertimbangkan hasil kultur dan uji sensitivitas agar mendapatkan antibiotik yang dapat menargetkan bakteri patogen penyebab infeksi. Apabila pasien memberikan respon klinis yang baik dengan antibiotik empirik maka pengobatan tersebut tetap dilanjutkan, namun jika pasien memiliki kondisi yang buruk maka pengobatan antibiotik tersebut harus menyeluruh untuk semua jenis patogen yang telah diisolasi. Pada infeksi ringan hingga sedang umumnya dipilih antibiotik spektrum sempit yang menargetkan bakteri kokus Gram positif, sedangkan pada infeksi berat dipilih antibiotik spektrum luas karena pada tingkat keparahan tersebut

infeksi disebabkan oleh polimikroba yang dapat terdiri dari bakteri Gram positif, Gram negatif, dan bakteri obligat anaerob (Lipsky *et al.*, 2012).



Gambar 4. Persentase kesesuaian penggunaan antibiotik definitif pada penderita ulkus diabetikum di Rumah Sakit X periode September 2014-Agustus 2015

Gambar 4 menunjukkan hasil analisis kesesuaian peresepan antibiotik definitif pada infeksi ulkus diabetikum di Rumah Sakit X periode September 2014-Agustus 2015. Peresepan antibiotik definitif berdasarkan hasil kultur dan uji sensitivitas telah sesuai sebesar 31,3% didominasi oleh penggunaan sefalosporin, sedangkan yang tidak sesuai dengan hasil kultur dan uji sensitivitas sebesar 44,4% dengan metronidazol sebagai antibiotik yang memiliki persentase tertinggi, dan sebanyak 24,24% peresepan antibiotik tidak dilakukan uji kultur dan uji sensitivitas. Dalam pedoman IDSA (2012) telah dijelaskan bahwa kombinasi dengan metronidazol diperlukan apabila pada hasil kultur diperoleh bakteri anaerob. Metronidazol hanya memiliki aktivitas pada bakteri obligat anaerob (Brook *et al.*, 2013). Dari pernyataan tersebut telah jelas bahwa kombinasi dengan metronidazol diperlukan apabila terdapat bakteri anaerob, sehingga pada penelitian ini penggunaan metronidazol sebagai terapi tidak sesuai karena dari hasil kultur tidak diperoleh adanya bakteri anaerob. Namun, Laboratorium Mikrobiologi Klinik yang digunakan sebagai tempat penelitian ini tidak melakukan pengujian terhadap bakteri anaerob. Kultur bakteri anaerob lebih rumit karena memerlukan teknik khusus selama pembiakan bakteri. Apabila terjadi kontaminasi dengan udara selama pengiriman sampel ke laboratorium maka mengakibatkan bakteri tersebut tidak tumbuh selama pembiakan. Oleh karena itu, pemilihan antibiotik untuk bakteri anaerob berdasarkan keparahan infeksi yang dikombinasi dengan antibiotik yang memiliki aktivitas pada bakteri aerob dan biasanya antibiotik empirik yang digunakan berlanjut untuk terapi definitif (Brook *et al.*, 2013).

Pada penelitian ini antibiotik yang diresepkan sebagai terapi definitif terdapat antibiotik sefalosporin generasi ketiga (seftazidim dan sefotaksim) serta klindamisin yang tidak dilakukan pengujian kepekaan bakteri meskipun antibiotik tersebut memiliki aktivitas terhadap bakteri yang terkultur. Antibiotik definitif yang tidak diuji sensitivitasnya tersebut memperoleh persentase sebesar 24,2% yang didominasi oleh penggunaan seftazidim. Hasil yang telah diperoleh tersebut dapat dijadikan pertimbangan oleh pihak Laboratorium Mikrobiologi Klinik bahwa perlu dilakukan pengujian sensitivitas bakteri terhadap antibiotik yang sering diresepkan sebagai terapi ulkus diabetikum di Rumah Sakit X agar dapat diketahui potensi antibiotik tersebut terhadap bakteri, sehingga dapat diterapkan sebagai terapi empirik pilihan.

4. PENUTUP

Kesimpulan:

- Hasil kultur bakteri dari spesimen pus penderita ulkus diabetikum di RS X periode September 2014-Agustus 2015 terbanyak adalah *Enterococcus* sp. 11 (13,4%), lalu diikuti *Klebsiella* sp. 9 (11,0%), dan *Staphylococcus aureus* 8 (9,8%).
- Pola resistensi bakteri terhadap antibiotik pada penderita ulkus diabetikum di RS X periode September 2014-Agustus 2015 menunjukkan bahwa *Enterococcus* sp. telah resisten terhadap meropenem (64%), amikasin (91%), seftriakson (82%), dan sefiksim (91%), sedangkan *Klebsiella* sp. dan *Staphylococcus aureus* telah resisten terhadap ampicilin (100% dan 67%).
- Peresepan antibiotik definitif berdasarkan hasil uji kultur dan uji sensitivitas bakteri telah sesuai sebesar 31,3%.

Saran:

Selama proses penelitian diperoleh permasalahan sehingga peneliti memiliki saran yaitu penelitian selanjutnya tentang kesesuaian penggunaan antibiotik definitif perlu dilakukan secara prospektif agar dapat memantau kondisi klinis pasien karena penggantian antibiotik empirik perlu mempertimbangkan kondisi klinis pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed A.A., Algami S.A., Algurashi A., Alzhrani A.M. and Khalid K.A., 2014, Risk Factors for Diabetic Foot Ulceration Among Patients Attending Primary Health Care Services, *The Journal Of Diabetic Foot Complications*, 6 (2), 40-47.
- Aguilar F., Teran J.M. and Escobedo J., 2011, *The Pathogenesis of The Diabetic Foot Ulcer: Prevention and Management. Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations*, Croatia, Intech.
- Akbar G.T., Karimi J. and Angraini D., 2014, Pola Bakteri dan Resistensi Antibiotik pada Ulkus Diabetik Grade Dua di

- RSUD Dr. Arifin Achmad Periode 2012, *Jurnal Online Mahasiswa*, 1 (2), 5-12.
- Akhi M.T., Ghotaslou R., Asgharzadeh M., Varschochi A.M., Pirzadeh T. and Memar M.Y., 2015, Bacterial Etiology and Antibiotic Susceptibility Pattern of Diabetic Foot Infections in Tabriz Iran, *GMS Hygiene and Infection Control*, 10, 1–6.
- Andersen C.A. and Roukis T.S., 2007, The Diabetic Foot, *Surgical Clinics Of North America*, 87 (5), 1149–1177.
- Bachi B.B., 2002, Resistance Mechanism of Gram Positive Bacteria, *International Journal of Medical Microbiology*, 292 (1), p.27.
- Brook I., Wexler H.M. and Goldstein E.J.C., 2013, Antianaerobic Antimicrobials: Spectrum and Susceptibility Testing, *American Society for Microbiology*, 26 (3), pp.523-539.
- Casqueiro J. and Alves C., 2012, Infections in Patients with Diabetes Mellitus: A Review of Pathogenesis, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16, 27–36.
- Chalya P.L., Mabula J.B., Dass R., Kabangila R., Jaka H. and Mchembe M.D., 2011, Surgical Management of Diabetic Foot Ulcers: A Tanzanian University Teaching Hospital Experience, *Bio Medical Research*, 4, p.365.
- CLSI, 2013, *M100-23 Performance Standards For antimicrobial Susceptibility Testing*, Clinical and Laboratory Standard Institute, USA, 27-93.
- Decroli E., Karimi J., Manaf A. and Syahbuddin S., 2008, Profil Ulkus Diabetik Pada Penderita Rawat Inap di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr M. Djamil Padang, *Majalah Kedokteran Indonesia*, 58 (1), 1-7.
- Dowd S.C., Sun Y., Secor R., Rhoads D.D., Wolcott B.M. and James G.A., 2008, Survey of Bacterial Diversity in Chronic Wounds Using Pyrosequencing, DGGE, and Full Ribosome Shotgun Sequencing, *Bio Medical Central Microbiology*, 8, 43, 1-15.
- Elsharawy M., Hassan K., Alawad N., Kredees, A. and Almulhim A., 2012, Screening of Diabetic Foot In Surgical Inpatients: A Hospital-Based Study in Saudi Arabia, *International Journal of Angiology*, 21 (212), 213–216.
- Fowler M.J., 2008, Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes, *Clinical Diabetes*, 26 (2), pp. 77–82.
- IDF, 2014, *Diabetes in Indonesia*, International Diabetic Federation, Terdapat di: <http://www.idf.org/membership/wp/indonesia> [Diakses pada 22 Desember 2015].
- Janmohammadi N., Rouhi M., Bahrami M., Roshan M.R.H., Ganji S.M. and Bahrami M., 2012, Management of Diabetic Foot Ulcer in Babol, North of Iran: An Experience on 520 Cases, *Caspian Journal of Internal Medicine*, 3 (3), pp.456–459.
- Katzung B.G., 2004, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Diterjemahkan oleh Bagian Farmakologi Kedokteran Universitas Airlangga, Penerbit Salemba Medika, Jakarta, 15, 20-21.
- Kemenkes, 2011, *Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik*, Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Jakarta, 31-41.
- Kuswandi M., 2011, *Strategi Mengatasi Bakteri yang Resisten terhadap Antibiotika*, Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar pada Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Lipsky B.A., 2004, *Medical Treatment of Diabetic Foot Infections*, *Clinical Infection Disease*, 39, 104–14.
- Lipsky B.A., 2007, Empirical Therapy for Diabetic Foot Infections: Are There Clinical Clues to Guide Antibiotic Selection?. *Clinical Microbiology Infection*, 13, 351-353
- Lipsky B.A., Berendt A.R., Comia P.B., Pile J.C., Peters E.J.G. and Armstrong D.G., 2012, *2012 Infectious Disease Society of America Clinical Practice Guideline for The Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections*, *Infectious Disease Society of America Guideline*, 132-173.
- Manisha J., Mitesh P.H., Nidhi S.K., Dhara M.J. and Vegad M.M., 2012, Spectrum of Microbial Flora in Diabetic Foot Ulcer and its Antibiotic Sensitivity Pattern in Tertiary Care Hospital in Ahmedabad Gujarat, *National Journal of Medical Research*, 2 (3), 354-357.
- Maskari A.F., Sadig M., 2007, Prevalence of Risk Factor for Diabetic Complications, *BioMed Central Family Practice*, 8, 59-67.
- Mehta V.J., Kikani K.M. and Mehta S.J., 2014, Microbiological Profile of Diabetic Foot Ulcers and its Antibiotic Susceptibility Pattern in a Teaching Hospital Gujarat, *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*, 3 (1), 92-95.
- Osariemen I.J., Olowu S.S., Adevbo E., Omon E.E., Victoria O. and Imuetinyan, 2013, Aerobic Bacteria Associated with Diabetic Wounds in Patients Attending Clinic in A Rural Community in Nigeria, *Global Research Journal of Microbiology*, 3 (1), 8-12.
- Pendsey S.P., 2010, Understanding Diabetic Foot, *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 30 (2), 75–79.
- Podschun R. and Ullmann U., 1998, *Klebsiella spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors*, Terdapat di: URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc88898/> [Diakses pada 22

Desember 2015].

- Powlson A.S. and Coll A.P., 2010, The Treatment of Foot Diabetic Infection, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65, 3-9.
- Radji M., Putri C.S. and Fauziyah S., 2014, Antibiotic Therapy for Diabetic Foot Infections in a Tertiary Care Hospital in Jakarta Indonesia, *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 221-224.
- Rathwa A., Solanki S. and Yadav H., 2011, A Study of 50 Cases of Diabetic Foot and it's Management, *International Journal of Research in Medical Sciences*, 4 (1), 74-76.
- Shanmugam P. and Susan M.J., 2013, *The Bacteriology of Diabetic Foot Ulcers with a Special Reference to Multidrug Resistant Strains*, Terdapat di: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23634392> [Diakses pada 22 Desember 2015].
- Sekhar S.M., Vyas N., Unnikrishnan M.K., Rodrigues G.S. and Mukhopadhyay C., 2014, Antimicrobial Susceptibility Pattern in Diabetic Foot Ulcer: A Pilot Study, *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 4 (5), 742-745.
- Vasoo S., Jason N. and Tosh P.K., 2015, Emerging Issues in Gram-Negative Bacterial Resistance, Terdapat di: [http://www.mayoclinicproceedings.org/article/s0025-6196\(14\)01078-7/abstract](http://www.mayoclinicproceedings.org/article/s0025-6196(14)01078-7/abstract) [Diakses pada 22 Desember 2016].
- WHO, 2014, *Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance*, World Health Organization, 1-2.
- Zubair M., Malik A. and Ahmad J., 2015, Diabetic Foot Ulcer: A Review, *American Journal of Internal Medicine*, 3 (2), 28-49.