



Pemilihan Antibiotik pada Infeksi Kaki Diabetes

Henny Tannady Tan

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKIK, Universitas Kristen Krida Wacana

Ade Dharmawan

Departemen Mikrobiologi, FKIK, Universitas Kristen Krida Wacana

Abstract. Based on the International Diabetic Federation (IDF), in 2017, the number of people suffering from DM in Indonesia was 10.3 million people, Indonesia was ranked 6th with the highest number of DM patients. Foot ulcers are often the main cause of hospitalization in DM patients, and DM is the main cause of lower extremity amputation in non-traumatic cases. Currently, Indonesia does not yet have a consensus for the management of diabetic foot infections. Management of diabetic foot infections currently uses guidelines from the Infectious Disease Society of America (IDSA) and the International Working Group of Diabetic Foot (IWGDF) for empirical selection of antibiotics. The basic principles of healing diabetic ulcers are adequate arterial perfusion, proper control of infection, and offloading the ulcer area. Empirical selection of antibiotics often coincides with inadequate information regarding microbiological patterns. Choosing an antibiotic with a spectrum that is too narrow will cause pathogens to be overlooked in infections which are often caused by polymicrobial, and cause clinical deterioration in the patient. Unnecessary selection of broad-spectrum antibiotics can contribute to the increasing problem of antibiotic resistance. Mild and moderate infections can be given antibiotics with a narrower spectrum. Severe infections require parenteral administration to reach therapeutic levels immediately.

Keywords: antibiotics, infection, foot, diabetes

Abstrak. Berdasarkan International Diabetic Federation (IDF), pada tahun 2017, jumlah penduduk yang menderita DM di Indonesia sebanyak 10.3 juta orang, sehingga Indonesia berada pada peringkat ke-6 dengan jumlah penderita DM terbanyak. Ulkus pada kaki seringkali menjadi penyebab utama rawat inap pada pasien DM, dan DM merupakan penyebab utama amputasi ekstremitas bawah pada kasus non-trauma. Saat ini, Indonesia belum memiliki konsensus untuk penatalaksanaan dari infeksi kaki diabetes. Penatalaksanaan infeksi kaki diabetes saat ini menggunakan panduan dari Infectious Disease Society of America (IDSA) dan International Working Group of Diabetic Foot (IWGDF) untuk pemilihan antibiotik secara empirik. Prinsip dasar pada penyembuhan ulkus diabetes adalah perfusi arteri yang adekuat, kontrol dari infeksi yang tepat, dan offloading area ulkus. Pemilihan antibiotik secara empirik seringkali terjadi bersamaan dengan tidak adekuatnya informasi mengenai pola mikrobiologi. Pada pemilihan antibiotik dengan spektrum yang terlalu sempit akan menyebabkan terdapat patogen yang terabaikan pada infeksi yang seringkali disebabkan oleh polimikrobial, dan menyebabkan perburukan klinis dari pasien. Pemilihan antibiotik dengan spektrum luas yang tidak diperlukan dapat memberikan kontribusi pada meningkatnya masalah resistensi antibiotik. Infeksi dengan derajat ringan dan sedang dapat diberikan antibiotik dengan spektrum yang lebih sempit. Infeksi berat membutuhkan pemberian parenteral untuk mencapai level terapeutik dengan segera.

Kata kunci: antibiotik, infeksi, kaki, diabetes

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik yang ditandai oleh meningkatnya kadar gula darah. Berdasarkan World Health Organization (WHO), diperkirakan terdapat 422 juta orang dengan DM pada tahun 2014 di seluruh dunia. Berdasarkan International Diabetic Federation (IDF), pada tahun 2017, jumlah penduduk yang menderita DM di Indonesia sebanyak 10.3 juta orang, sehingga Indonesia berada pada peringkat ke-6 dengan jumlah

penderita DM terbanyak. Data dari RISKESDAS tahun 2018 menunjukkan jumlah pasien DM meningkat dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018.¹

Sekitar 15% penderita DM akan menderita ulkus pada kaki selama hidup mereka dengan insiden per tahun nya berada pada 1%-4%. Ulkus pada kaki seringkali menjadi penyebab utama rawat inap pada pasien DM, dan DM merupakan penyebab utama amputasi ekstremitas bawah pada kasus non-trauma.² Permasalahan utama pada penatalaksanaan infeksi kaki diabetes atau *diabetic foot infection* (DFI) adalah ulkus kronik yang seringkali sulit untuk disembuhkan. Hal ini umumnya disebabkan oleh terganggunya proses penyembuhan luka yang diakibatkan gangguan sistem imun dan penyakit arteri perifer. Prevalensi DFI berkisar antara 10-15% pada pasien dengan diabetes.³ Selain itu, pemilihan antibiotik yang tidak sesuai turut menghambat proses penyembuhan luka dan infeksi. Sehingga, pemilihan antibiotik secara empirik sangat penting karena antibiotik harus diberikan segera sebelum hasil kultur tersedia.⁴

Pemilihan terapi antibiotik secara empirik harus berdasarkan severitas dari infeksi dan kemungkinan patogen yang terlibat. Sebagian besar infeksi pada kaki diabetes disebabkan oleh patogen polimikrobial dan organisme yang terlibat bervariasi bergantung pada kedalaman dari luka pada kaki diabetes.² Saat ini, Indonesia belum memiliki konsensus untuk penatalaksanaan dari infeksi kaki diabetes. Penatalaksanaan infeksi kaki diabetes saat ini menggunakan panduan dari *Infectious Disease Society of America* (IDSA) dan *International Working Group of Diabetic Foot* (IWGDF) untuk pemilihan antibiotik secara empirik.⁴ Pemilihan antibiotik secara empirik seringkali terjadi bersamaan dengan tidak adekuatnya informasi mengenai pola mikrobiologi. Pada pemilihan antibiotik dengan spektrum yang terlalu sempit akan menyebabkan terdapat patogen yang terabaikan pada infeksi yang seringkali disebabkan oleh polimikrobial, dan menyebabkan perburukan klinis dari pasien. Pemilihan antibiotik dengan spektrum luas yang tidak diperlukan dapat memberikan kontribusi pada meningkatnya masalah resistensi antibiotik, dan berpotensi meningkatkan risiko toksisitas dari antibiotik dan meningkatnya biaya pengobatan.⁵

Pemberian antibiotik yang tidak tepat berhubungan dengan banyak masalah yang serius, antibiotik seringkali menimbulkan efek samping seperti reaksi alergi, *antibiotic-associated diarrhea*. Selain itu, terjadi interaksi antara antibiotik dengan obat lainnya, terutama pada pasien diabetes yang umumnya mengkonsumsi banyak jenis obat. Peningkatan biaya kesehatan juga merupakan akibat dari pemilihan antibiotik yang tidak tepat. Namun, selain semua permasalahan tersebut, peningkatan resistensi patogen terhadap antibiotik merupakan masalah yang paling utama, sehingga pemilihan antibiotik harus dilakukan secara tepat.⁶

Definisi

Infeksi kaki diabetes harus dicurigai pada keadaan terdapatnya perubahan lokal pada kaki berupa edema, perubahan warna kulit, nyeri, nanah, atau ulkus. Terdapat beberapa jenis infeksi pada kaki diabetes yang meliputi selulitis, miositis, abses, *necrotising fasciitis*, sepsis, artritis, tendinitis, dan osteomielitis.³

Setiap pasien diabetes yang memiliki luka di kaki memiliki kemungkinan terinfeksi. Secara tradisional tanda dari infeksi adalah kemerahan (eritema atau rubor), hangat (kalor), edema atau indurasi (tumor), nyeri (dolor), dan cairan purulen.⁷ Pada beberapa pasien yang memiliki infeksi tidak semua tanda ini akan terlihat, terutama bila terdapat neuropati perifer (hilangnya nyeri) atau iskemia tungkai (menghilangnya eritema, hangat, dan indurasi). Pada keadaan ini adanya temuan berupa sekresi cairan non-purulen, perubahan warna jaringan granulasi, celah pada tepi luka, atau bau yang tidak enak dapat menjadi penanda adanya infeksi. Guidelines IDSA DFI merekomendasikan adanya ≥ 2 tanda klasik dari inflamasi menandakan terdapat infeksi pada luka.⁸

Faktor lainnya yang menjadi penanda adanya infeksi adalah bila terdapat *probe-to-bone* tes positif, ulkus pada kaki yang sudah ada lebih dari 30 hari, riwayat ulkus pada kaki berulang, luka pada kaki yang diakibatkan oleh trauma, adanya penyakit vaskular perifer pada tungkai yang terkena, hilangnya sensori, adanya gangguan fungsi ginjal, atau riwayat berjalan tanpa alas kaki.⁸

Faktor Risiko dan indikasi rawat inap

Berdasarkan *systematic review* dari 177 studi yang mengidentifikasi faktor risiko untuk terjadinya infeksi pada kaki pasien dengan diabetes, yaitu adanya luka yang mencapai tulang (OR 6,7), ulkus pada kaki dengan durasi > 30 hari (OR 4,7), Riwayat ulkus pada kaki rekuren (OR 2,4), luka yang disebabkan oleh trauma (OR 2,4), atau adanya penyakit vaskular perifer, yang didefinisikan sebagai hilangnya pulsasi arteri perifer atau *ankle-brachial index* (ABI) $< 0,9$ (OR 1,9). Pada studi retrospektif lainnya yang melibatkan 112 pasien dengan DFI berat, terdapat 3 faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya infeksi pada kaki, yaitu Riwayat amputasi (OR 19,9), penyakit vaskular perifer, yang didefinisikan sebagai hilangnya pulsasi arteri perifer atau ABI $< 0,8$ (OR 5,5), atau hilangnya sensori (OR 3,4). Faktor risiko lainnya adalah insufisiensi renal dan riwayat berjalan tanpa alas kaki. Faktor psikologis dan ekonomi tidak berkontribusi terhadap terjadinya infeksi pada kaki diabetes.⁸

Berdasarkan IWGDF terdapat karakteristik yang menjadi penanda beratnya infeksi kaki diabetes dan mengindikasikan perlunya pasien untuk dirawat (tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik infeksi serius dan indikasi rawat inap⁹

A. Findings suggesting a more serious diabetic foot infection	
Wound specific	
Wound	Penetrates to subcutaneous tissues (eg, fascia, tendon, muscle, joint, or bone)
Cellulitis	Extensive (>2 cm), distant from ulceration or rapidly progressive (including lymphangitis)
Local signs/symptoms	Severe inflammation or induration, crepitus, bullae, discoloration, necrosis or gangrene, ecchymoses or petechiae, and new anaesthesia or localised pain
General	
Presentation	Acute onset/worsening or rapidly progressive
Systemic signs	Fever, chills, hypotension, confusion, and volume depletion
Laboratory tests	Leucocytosis, highly elevated C-reactive protein or erythrocyte sedimentation rate, severe or worsening hyperglycaemia, acidosis, new/worsening azotaemia, and electrolyte abnormalities
Complicating features	Presence of a foreign body (accidentally or surgically implanted), puncture wound, deep abscess, arterial or venous insufficiency, lymphedema, immunosuppressive illness or treatment, acute kidney injury
Failing treatment	Progression while on apparently appropriate antibiotic and supportive therapy
B. Some Factors suggesting hospitalisation may be necessary	
Severe infection (see findings suggesting a more serious diabetic foot infection above)	
Metabolic or haemodynamic instability	
Intravenous therapy needed (and not available/appropriate as an outpatient)	
Diagnostic tests needed that are not available as an outpatient	
Severe foot ischaemia is present	
Surgical procedures (more than minor) required	
Failure of outpatient management	
Patient unable or unwilling to comply with outpatient-based treatment	
Need for more complex dressing changes than patient/caregivers can provide	
Need for careful, continuous observation	

Klasifikasi

Sistem klasifikasi yang tepat merupakan hal yang esensial dalam mendefinisikan karakteristik dari ulkus, sehingga dapat membantu untuk menentukan strategi penatalaksanaan yang tepat. Terdapat beberapa sistem klasifikasi berdasarkan beberapa parameter seperti luasnya infeksi, neuropati, iskemia, kedalaman jaringan yang hilang, dan lokasi.³

Wagner-Meggitt System

Wagner-meggitt system membagi ulkus pada kaki berdasarkan kedalaman ulkus dan luasnya gangrene, namun tidak memasukkan kriteria esensial lainnya seperti iskemia, infeksi, dan komorbid.³

Tabel 2. *Wagner-Meggitt system* klasifikasi³

Wagner-Meggitt classification system	
Grade	Foot lesion
0	No open lesions or cellulitis
1	Superficial ulcer
2	Deep ulcer up to tendons and joint tissue
3	Deep ulcer with abscess, osteomyelitis and joint sepsis
4	Local gangrene forefoot or heel
5	Gangrene of entire foot

Depth-ischaeamic classification

Depth-ischaeamic classification merupakan adaptasi dari *Wagner-Meggitt system*. Sistem ini membuat klasifikasi menjadi lebih akurat, rasional, lebih mudah untuk membedakan antara luka dan vaskularisasi pada kaki, untuk menjelaskan perbedaan antara grade 2 dan 3 dan untuk memperbaiki korelasi antara penatalaksanaan dan grade infeksi pada kaki.³

Tabel 3. *Depth-ischaeamic classification*³

Depth-ischaeamic classification system			
Depth grade	Definition	Ischaemia grade	Definition
0	At risk, foot with previous ulcer that may cause new ulcer	A	No ischaemia
1	Superficial non-infected ulcer	B	
2	Deep ulcer with tendon or joint exposed (±infection)	C	Partial forefoot gangrene
3	Extensive ulcer with bone exposed or deep abscess	D	Total foot gangrene

The University of Texas System

Sistem ini membagi luka berdasarkan kedalaman, dan kemudian dibagi lagi berdasarkan ada tidaknya infeksi dan iskemia. Namun, pada sistem ini tidak memasukkan neuropati atau ulkus. Sistem ini lebih akurat bila dibandingkan dengan *Wagner-Meggitt system*. Namun, sistem ini merupakan klasifikasi yang paling sulit untuk diterapkan dalam aplikasi klinis sehari-hari.³

Tabel 4. *The University of Texas System*³

University of Texas classification system				
Stages	Grades			
	0	1	2	3
A	Healed pre- or post-ulcerative lesion completely epithelialised	Superficial wound not involving bone, tendon or capsule	Wound penetrating tendon or capsule	Wound penetrating to bone or joint
B	With infection	With infection	With infection	With infection
C	With ischaemia	With ischaemia	With ischaemia	With ischaemia
D	With infection and with ischaemia	With infection and with ischaemia	With infection and with ischaemia	With infection and with ischaemia

SAD classification

Sistem ini paling memudahkan untuk diterapkan dalam aplikasi klinis sehari-hari, karena mudah untuk diingat. Klasifikasi berdasarkan 5 komponen yaitu ukuran, sepsis, gangguan pada arteri, dan saraf. Setiap komponen kemudian dibagi ke dalam 4 kategori.³

Tabel 5. SAD classification³

S (AD) SAD system					
Grade	Area	Deep	Sepsis	Arteriopathy	Denervation
0	Skin intact	Intact skin		Pedal pulse	Intact
1	Lesion <1cm ²	Superficial (skin and subcutaneous tissues)	No infected lesions	Pedal pulse reduce or miss	Reduced
2	Lesion from 1– 3 cm ²	Lesion penetrating to tendon, periosteum and joint capsule	Cellulitis-associated lesions	Absence of both pedal pulses	Absent
3	Lesion >3 cm ²	Lesion in bone or joint space	Osteomyelitis-associated lesions	Gangrene	Charcot joint

PEDIS classification

Sistem ini dibuat oleh IWGDF untuk memberikan informasi mengenai risiko neuropati dan penyakit vaskular perifer yang seringkali dialami oleh pasien diabetes. Sistem klasifikasi ini berguna pada pasien dengan komplikasi kaki diabetes, dan menggunakan 5 komponen yaitu perfusi, luasnya area luka, kedalaman, infeksi, dan sensasi atau neuropati. Namun, sistem ini sulit diterapkan dalam aplikasi klinis sehari-hari.³

Tabel 6. PEDIS classification⁹

Clinical manifestations	Infection severity	PEDIS grade
Wound lacking purulence or any manifestations of inflammation	Uninfected	1
Presence of ≥2 manifestations of inflammation (purulence, erythema, tenderness, warmth, or induration), but any cellulitis/erythema extends ≤2 cm around the ulcer, and infection is limited to the skin or superficial subcutaneous tissues; no other local complications or systemic illness	Mild	2
Infection (as above) in a patient who is systemically well and metabolically stable but which has ≥1 of the following characteristics: cellulitis extending >2 cm, lymphangitic streaking, spread beneath the superficial fascia, deep-tissue abscess, gangrene, and involvement of muscle, tendon, joint, or bone	Moderate	3
Infection in a patient with systemic toxicity or metabolic instability (eg, fever, chills, tachycardia, hypotension, confusion, vomiting, leukocytosis, acidosis, severe hyperglycemia, or azotemia)	Severe	4

Tabel 7. IWDGF klasifikasi⁹

Clinical classification of infection, with definitions	IWDGF classification
Uninfected:	
No systemic or local symptoms or signs of infection	1 (uninfected)
Infected:	
At least two of these items are present:	
<ul style="list-style-type: none"> • Local swelling or induration • Erythema >0.5 cm^a around the wound • Local tenderness or pain • Local increased warmth • Purulent discharge 	
And no other cause(s) of an inflammatory response of the skin (eg, trauma, gout, acute Charcot neuro-osteopathy, fracture, thrombosis, or venous stasis)	
- Infection with no systemic manifestations (see below) involving	2 (mild infection)
<ul style="list-style-type: none"> • only the skin or subcutaneous tissue (not any deeper tissues), and • any erythema present does not extend >2 cm^b around the wound 	
- Infection with no systemic manifestations and involving	3 (moderate infection)
<ul style="list-style-type: none"> • erythema extending ≥2 cm^a from the wound margin, and/or • tissue deeper than skin and subcutaneous tissues (eg, tendon, muscle, joint, and bone.) 	
- Any foot infection with associated systemic manifestations (of the systemic inflammatory response syndrome [SIRS]), as manifested by ≥2 of the following:	4 (severe infection)
<ul style="list-style-type: none"> • Temperature, >38°C or <36°C • Heart rate, >90 beats/min • Respiratory rate, >20 breaths/min or PaCO₂ < 4.3 kPa (32 mmHg) • White blood cell count >12 000/mm³, or <4000/mm³, or >10% immature (band) forms 	
- Infection involving bone (osteomyelitis)	Add "(O)" after 3 or 4 ^c

^aInfection refers to any part of the foot, not just of a wound or an ulcer.

^bIn any direction, from the rim of the wound.

^cIf osteomyelitis is demonstrated in the absence of ≥2 signs/symptoms of local or systemic inflammation, classify the foot as either grade 3(O) (if <2 SIRS criteria) or grade 4(O) if ≥2 SIRS criteria) (see text).

The presence of clinically significant foot ischaemia makes both diagnosis and treatment of infection considerably more difficult.

King's classification

Sistem ini dibuat oleh Kings College di Inggris, sebuah sistem klasifikasi yang sederhana dan memiliki 5 parameter, dari kaki normal sampai nekrosis. Sistem ini membantu mengarahkan penatalaksanaan, dan memperbaiki hasil dari infeksi pada kaki diabetes.³

Tabel 8. *King's classification* ³

King's classification system	
Stage	Lesions
Stage 1	Normal foot
Stage 2	High risk
Stage 3	Ulcerated foot
Stage 4	Infected foot
Stage 5	Necrotic foot

Kobe's classification

Klasifikasi ini dibuat oleh Universitas Kobe di Jepang yang bertujuan mengklasifikasikan ulkus pada kaki dan lebih sesuai untuk diaplikasikan pada penduduk di Asia, karena adanya perbedaan manifestasi klinis antara penduduk Asia dan Kaukasian.³

Tabel 9. *Kobe's classification*³

Kobe system		
Type	Pathophysiology	Main treatment
1	Mainly peripheral neuropathy	Pressure relief
2	Mainly peripheral arterial disease	Revascularization
3	Mainly infection	Early debridement
4	Peripheral neuropathy+ peripheral arterial disease+ infection	Revascularization and debridement on a case-by-case basis

Amit Jain's Classification

Sistem klasifikasi ini dibuat oleh Amit Jain, seorang konsultan di *St John's Medical College*, Bangalore, yang seharusnya digunakan untuk komplikasi pada kaki diabetes, terutama pada populasi Asia seperti India. Sistem ini membagi DFI menjadi 3 tipe yaitu :³

- Tipe 1 : komplikasi kaki diabetes yang terinfeksi. Meliputi selulitis, abses, *necrotising fasciitis*, gangren basah dan lainnya.
- Tipe 2 : komplikasi kaki diabetes yang tidak terinfeksi. Meliputi *charcot foot*, penyakit arteri perifer, neuropati dan lainnya.
- Tipe 3 : komplikasi kaki diabetes yang merupakan campuran dari tipe 1 dan 2. Seperti ulkus kalus dengan osteomielitis.

IDSA classification

Sistem klasifikasi dari IDSA membagi kategori infeksi kaki diabetes menjadi tidak terinfeksi, ringan, sedang dan berat.⁸

Tabel 10. IDSA *classification*⁸

Clinical Manifestation of Infection	PEDIS Grade	IDSA Infection Severity
No symptoms or signs of infection	1	Uninfected
Infection present, as defined by the presence of at least 2 of the following items:		
<ul style="list-style-type: none"> • Local swelling or induration • Erythema • Local tenderness or pain • Local warmth • Purulent discharge (thick, opaque to white or sanguineous secretion) 		
Local infection involving only the skin and the subcutaneous tissue (without involvement of deeper tissues and without systemic signs as described below). If erythema, must be >0.5 cm to ≤2 cm around the ulcer. Exclude other causes of an inflammatory response of the skin (eg, trauma, gout, acute Charcot neuro-osteoarthropathy, fracture, thrombosis, venous stasis).	2	Mild
Local infection (as described above) with erythema > 2 cm, or involving structures deeper than skin and subcutaneous tissues (eg, abscess, osteomyelitis, septic arthritis, fasciitis), and No systemic inflammatory response signs (as described below)	3	Moderate
Local infection (as described above) with the signs of SIRS, as manifested by ≥2 of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Temperature >38°C or <36°C • Heart rate >90 beats/min • Respiratory rate >20 breaths/min or PaCO₂ <32 mm Hg • White blood cell count >12 000 or <4000 cells/μL or ≥10% immature (band) forms 	4	Severe ^a

Abbreviations: IDSA, Infectious Diseases Society of America; PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide; PEDIS, perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection, and sensation; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

^a Ischemia may increase the severity of any infection, and the presence of critical ischemia often makes the infection severe. Systemic infection may sometimes manifest with other clinical findings, such as hypotension, confusion, vomiting, or evidence of metabolic disturbances, such as acidosis, severe hyperglycemia, and new-onset azotemia [29, 43, 44].

DFI wound score

Sistem ini dibuat oleh Lipsky et al untuk mengukur luaran dari studi yang mereka lakukan yaitu pemberian berbagai antimikroba pada infeksi kaki diabetes. Sistem skoring ini berupa semikuantitatif dengan penilaian pada tanda inflamasi, yang dikombinasikan dengan ukuran dan kedalaman luka. Sistem skoring ini berguna sebagai prediktor dari prognosis pasien, dengan skor < 12 akan memberikan tingkat perbaikan klinis mencapai 94,8% dibandingkan dengan skor > 19 akan memberikan perbaikan klinis sebesar 77%, namun sistem ini memiliki kompleksitas yang tinggi.⁸

Tabel 11. *DFI wound score*⁸

Item	Assessment Scoring	
Wound parameters^a		
Purulent discharge	Absent	0
	Present	3
Other signs and symptoms of inflammation^a		
Nonpurulent discharge	Mild	1
	Moderate	2
Induration		
Tenderness		
Pain	Severe	3
Local warmth		
Range of wound parameters (10-item) subtotal		0–21
Range of wound parameters (8-item) subtotal		0–15
Wound measurements^a		
Size (cm ²)	<1	0
	1–2	1
	>2–5	3
	>5–10	6
	>10–30	8
	>30	10
Depth (mm)	<5	0
	5–9	3
	10–20	7
	>20	10
Undermining (mm)	<2	3
	2–5	5
	>5	8
Range of wound measurements subtotal		3–28
Range of total 10-item ^b DFI wound score		3–49
Range of total 8-item ^b DFI wound score		3–43

The 10-item score: purulent discharge, nonpurulent discharge, erythema, induration, tenderness, pain, warmth, size, depth, undermining. The 8-item score leaves out purulent and nonpurulent secretions.

Abbreviation: DFI, diabetic foot infection.

^a Definitions for wound parameters and wound measurement can be found in the original article [52].

^b Each assessed and placed in one of the preassigned categories.

Dasar pertimbangan pemilihan antibiotik

Prinsip dasar pada penyembuhan ulkus diabetes adalah perfusi arteri yang adekuat, kontrol dari infeksi yang tepat, dan *offloading* area ulkus.¹⁰

Kriteria yang dibuat oleh IDSA atau IWGDF dapat digunakan untuk menentukan derajat dari infeksi. Antibiotik dengan spektrum luas umumnya diperlukan pada pasien dengan infeksi derajat berat; infeksi dengan derajat berat memerlukan regimen antibiotik yang adekuat sampai keluarnya hasil kultur. Infeksi dengan derajat ringan dan sedang dapat diberikan antibiotik dengan spektrum yang lebih sempit. Walaupun terdapat organisme yang resisten dengan antibiotik yang diberikan, pada infeksi yang tidak berat sebagian besar pasien akan mengalami perbaikan bila disertai dengan terapi suportif yang tepat seperti debridement, *pressure off-loading* dan perawatan luka.⁵

Tabel 12. Pertimbangan pemilihan antibiotik⁸

Is there clinical evidence of infection?
Do not treat clinically uninfected wounds with antibiotics
For clinically infected wounds consider the questions below:
- Is there high risk of MRSA?
Include anti-MRSA therapy in empiric regimen if the risk is high (see Table 7) or the infection is severe
- Has patient received antibiotics in the past month?
If so, include agents active against gram-negative bacilli in regimen
If not, agents targeted against just aerobic gram-positive cocci may be sufficient
- Are there risk factors for <i>Pseudomonas</i> infection? ^a
If so, consider empiric antipseudomonal agent
If not, empiric antipseudomonal treatment is rarely needed
- What is the infection severity status?
See Table 9 for suggested regimens for mild versus moderate/severe infections
Abbreviation: MRSA, methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> .
^a Such as high local prevalence of <i>Pseudomonas</i> infection, warm climate, frequent exposure of the foot to water.

Terapi yang diberikan harus memiliki spektrum untuk gram positif cocci aerob, terutama *Staphylococcus aureus*, dimana kedua patogen ini merupakan patogen yang paling sering dan virulen ditemukan. Untuk pemberian antibiotik yang memiliki spektrum untuk *methicillin-resistant S.aureus* (MRSA) masih menjadi perdebatan. Keputusan untuk pemberian antibiotik yang memiliki spektrum terhadap MRSA bergantung kepada prevalensi lokal dari MRSA, dan ada atau tidak adanya faktor risiko dari infeksi MRSA seperti riwayat rawat inap atau tinggal di fasilitas kesehatan baru-baru ini, riwayat penggunaan antibiotik baru-baru ini atau kebutuhan untuk hemodialisis. Antibiotik yang memiliki spektrum untuk *S.aureus* umumnya juga memiliki spektrum untuk β -hemolytic streptococci. *Enterococci* merupakan patogen yang sering ditemukan pada infeksi kaki diabetes, namun jarang menjadi patogen primer, dan lebih sering merupakan kolonisasi yang tidak selalu memerlukan terapi. Pengecualian adalah pada pasien yang tidak mengalami perbaikan dengan pemberian sefalosporin, karena antibiotik ini merupakan faktor risiko untuk infeksi dengan *Enterococcus spp.*⁵

Pertimbangan lainnya adalah menentukan waktu yang tepat untuk menargetkan gram negatif batang aerob. Mikroorganisme ini ditemukan pada dua per tiga dari seluruh infeksi, namun umumnya ditemukan pada infeksi kronik yang sudah pernah mendapatkan antibiotik dalam waktu dekat.⁵ Breen et al melaporkan *Staphylococcus aureus* adalah patogen yang paling penting pada infeksi kaki diabetes dan merupakan bagian dari infeksi polimikrobial. Pada kelompok gram negatif, yang paling sering ditemukan adalah *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *proteus species* kemudian diikuti oleh *Pseudomonas aeruginosa*.¹⁰

Enterobacter merupakan gram negatif yang paling sering ditemukan, dan jenis ini umumnya dapat dilawan dengan menggunakan antibiotik spektrum luas. Permasalahan utama pada infeksi dengan gram negatif adalah kapan diberikan antibiotik untuk menargetkan *Pseudomonas aeruginosa*. Organisme ini umumnya ditemukan di air, sehingga seringkali ditemukan pada pasien yang mendapatkan hidroterapi. *Pseudomonas* merupakan patogen yang sering ditemukan dan umumnya ditemukan sebagai bagian dari polimikrobia infeksi. Secara umum, terapi antibiotik tidak diperlukan untuk melawan *pseudomonas* secara langsung kecuali bila berasal dari pengambilan spesimen pada jaringan yang dalam. Untuk seluruh gram negatif, terutama patogen yang memproduksi *extended-spectrum β -lactamase* dan *pseudomonas* yang resisten memerlukan regimen antibiotik yang lebih luas dari biasanya.⁵

Peranan dari bakteri anaerob obligat juga harus dipertimbangkan. Studi yang melakukan pengambilan sampel secara tepat dan benar menunjukkan bakteri anaerob hanya ditemukan pada sebagian kecil kasus. Namun sama seperti *pseudomonas*, bakteri anaerob umumnya ditemukan lebih sering terjadi pada infeksi campuran dengan bakteri aerob, daripada sebagai bakteri tunggal. Bakteri anaerob sering ditemukan pada pasien dengan iskemia pada ekstremitas dan diikuti dengan nekrosis dan gangren. Tanda klinis adanya bakteri anaerob adalah adanya bau busuk. Debridement lapisan nekrotik akan menghilangkan keadaan anaerob dan memaparkan jaringan pada udara diperlukan pada penatalaksanaan infeksi dengan bakteri anaerob. Sehingga, pemberian antibiotik yang bertujuan menjadikan bakteri anaerob sebagai target spesifik diperlukan hanya bila terdapat bukti klinis kuat adanya infeksi anaerob.⁵

Pada ulkus kronik dengan infeksi yang berat umumnya disebabkan oleh infeksi oleh polimikrobia. Studi yang dilakukan oleh Gadepalli et al dengan melibatkan 80 pasien dengan kaki diabetes, 82,5% menunjukkan flora polimikrobia dengan rata-rata 2,3 spesies pada tiap pasien dan rasio bakteri aerob dengan anaerob adalah 5,5. Patogen yang paling sering ditemukan adalah *Staphylococcus aureus*, *Proteus spp*, dan *Escherichia coli*. Di antara bakteri anaerob, *Peptostreptococcus spp*, *Veilonella species*, dan *Bacteroides species* merupakan bakteri dominan. Pada studi lainnya oleh Zubair et al melaporkan pola polimikrobia pada 65% kasus infeksi kaki diabetes dengan dominan bakteri aerob adalah *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*, sedangkan dominan bakteri anaerob adalah *Peptostreptococcus*.¹⁰ Pitocco et al melakukan studi pada 482 pasien dengan 765 episode infeksi kaki diabetes, hasilnya menunjukkan gram positif *cocci* merupakan patogen terbanyak, dan persentase dari MRSA mencapai 59,4%. Terdapat enam spesies yang menjadi penyebab dari 70% infeksi pada kaki diabetes, yaitu *S.aureus*, dengan resistensi pada oxacillin sebesar 59,4%, 65,9% resistensi untuk amoxicillin/clavulanate, 64,1% resistensi untuk ciprofloxacin, 0,6% resistensi untuk

teicoplanin dan 0,4% resistensi untuk vankomisin. Tidak ada resistensi untuk linezolid. Tidak ada antibiotik dengan sensitivitas 100% pada *Pseudomonas aeruginosa* (resistensi 58,5% dengan ciprofloxacin, 44,5% dengan gentamicin, 34,1% dengan ceftazidime, 39,1% dengan imipenem, 28,2% dengan meropenem, 18,3% dengan amikasin). Tidak ada resistensi terhadap meropenem pada *P.mirabilis* (resistensi 79,7% dengan ampicillin, 60,9% dengan ciprofloxacin, 45,2% dengan cefotaxime, 42,6% dengan amoxicillin clavulanate, 37,5% dengan ceftazidime, 14,1% dengan amikacin). Tidak ada resistensi terhadap linezolid pada *E.faecalis D* (resistensi 4,3% dengan vancomycin, 4,2% dengan teicoplanin, 3% dengan ampicillin). Tidak ada resistensi terhadap imipenem dan meropenem pada *E.coli* (resistensi 80% dengan ampicillin, 69,4% dengan ciprofloxacin, 25% dengan amoxicillin clavulanate, 37,6% dengan cefotaxime, 35,5% dengan gentamicin, 31,8% dengan ceftazidime, 1,2% dengan amikasin). Untuk *B.fragilis* tidak ditemukan resistensi terhadap amoxicillin/clavulanate, imipenem, atau meropenem.¹⁰

Rute pemberian antibiotik harus dipertimbangkan, infeksi berat membutuhkan pemberian parenteral untuk mencapai level terapeutik dengan segera. Tersedianya antibiotik per oral yang memiliki bioavailabilitas yang tinggi seperti fluorokuinolon dan linezolid, membuat pemberian antibiotik per oral dapat diterima. Antibiotik per oral memiliki keuntungan harga yang lebih murah, lebih sedikit komplikasi dan efek samping bila dibandingkan dengan intravena.³ Beberapa studi menunjukkan pemberian antibiotik per oral memberikan hasil yang baik pada infeksi kaki diabetes. Permasalahan yang utama adalah kadar antibiotik yang adekuat pada jaringan yang terinfeksi bukan bagaimana antibiotik bisa mencapai jaringan. Kunci dari terapi antibiotik yang sukses adalah memberikan konsentrasi terapeutik yang tepat pada jaringan yang terinfeksi.³ Sehingga sebagian pasien dapat diberikan antibiotik secara parenteral pada awalnya dan dengan cepat di ganti dengan pemberian per oral saat pasien mengalami perbaikan klinis. Pada infeksi yang ringan dan superfisial pemberian antibiotik topikal dapat menjadi pilihan.⁵ Pemberian antibiotik secara intravena direkomendasikan pada pasien dengan infeksi berat dan sistemik, tidak dapat diberikan secara per oral, atau terinfeksi dengan patogen yang tidak memiliki suseptibilitas dengan antibiotik per oral.³

Tabel 13. Pemilihan rute dan durasi pemberian antibiotik⁸

Site of Infection, by Severity or Extent	Route of Administration	Setting	Duration of Therapy
Soft-tissue only			
Mild	Topical or oral	Outpatient	1–2 wk; may extend up to 4 wk if slow to resolve
Moderate	Oral (or initial parenteral)	Outpatient/ inpatient	1–3 wk
Severe	Initial parenteral, switch to oral when possible	Inpatient, then outpatient	2–4 wk
Bone or joint			
No residual infected tissue (eg, postamputation)	Parenteral or oral	...	2–5 d
Residual infected soft tissue (but not bone)	Parenteral or oral	...	1–3 wk
Residual infected (but viable) bone	Initial parenteral, then consider oral switch	...	4–6 wk
No surgery, or residual dead bone postoperatively	Initial parenteral, then consider oral switch	...	≥3 mo

Berdasarkan NICE, pemilihan antibiotik harus berdasarkan pola resistensi lokal. Pilihan antibiotik harus berdasarkan patogen penyebab yang paling mungkin, derajat infeksi, dan efikasi dari antibiotik terhadap DFI, preferensi pasien, situasi klinis, riwayat medis pasien, dan ketersediaan dari fasilitas kesehatan. IWGDF dan NICE membuat rekomendasi mengenai pemberian antibiotik pada DFI berdasarkan derajat infeksi.¹⁰ Pemilihan antibiotik dipengaruhi oleh efikasi, suseptibilitas organisme dan profil efek samping. Untuk infeksi ringan dapat diberikan antibiotik per oral yang efektif untuk gram positif dengan durasi pemberian 1-2 minggu. Skin and soft tissue infection yang superfisial dapat diberikan antibiotik dengan durasi 1-2 minggu. Pada infeksi yang lebih dalam atau osteomileitis memerlukan durasi antibiotik yang lebih lama. Pada osteomielitis yang tidak di lakukan pembedahan durasi antibiotik adalah 6-12 minggu. Berdasarkan IDSA tahun 2012 dan IWGDF tahun 2016 durasi antibiotik yang diperlukan pada tulang yang terinfeksi dan nekrosis adalah minimal 4 minggu.¹¹ Untuk infeksi sedang dan berat dianjurkan pemberian antibiotik dengan perlindungan dari gram positif dan gram negatif juga bakteri anaerob. Sedangkan untuk rute pemberian pada infeksi derajat sedang pemberian dapat per oral atau parenteral bergantung pada kondisi klinis dan sediaan dari antibiotik terpilih. Pada infeksi derajat berat, pemberian awal dilakukan secara parenteral kemudian dapat diganti ke per oral berdasarkan perbaikan klinis dan respon dari terapi. Pada

pasien dengan kasus osteomielitis tanpa Tindakan pembedahan durasi terapi adalah 6 minggu, dan pada pasien dengan pembedahan dengan semua tulang yang terinfeksi direseksi maka pemberian antibiotik tidak lebih dari 1 minggu. Lipsky et al tidak merekomendasikan pemberian antibiotik profilaksis pada luka yang tidak terinfeksi dan tidak menganjurkan semua bentuk dressing untuk DFI yang bertujuan sebagai pencegahan terhadap infeksi.¹⁰

Tabel 14. Panduan pemilihan antibiotik berdasarkan IDSA⁸

Infection Severity	Probable Pathogen(s)	Antibiotic Agent	Comments	
Mild (usually treated with oral agent(s))	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA); <i>Streptococcus</i> spp	Dicloxacillin	Requires QID dosing; narrow-spectrum; inexpensive	
		Clindamycin ^b	Usually active against community-associated MRSA, but check macrolide sensitivity and consider ordering a "D-test" before using for MRSA. Inhibits protein synthesis of some bacterial toxins	
		Cephalexin^b	Requires QID dosing; inexpensive	
		Levofloxacin ^b	Once-daily dosing; suboptimal against <i>S. aureus</i>	
		Amoxicillin-clavulanate^b	Relatively broad-spectrum oral agent that includes anaerobic coverage	
		Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)	Doxycycline	Active against many MRSA & some gram-negatives; uncertain against streptococcus species
Moderate (may be treated with oral or initial parenteral agent(s)) or severe (usually treated with parenteral agent(s))	MSSA; <i>Streptococcus</i> spp; Enterobacteriaceae; obligate anaerobes	Trimethoprim/sulfamethoxazole	Active against many MRSA & some gram-negatives; uncertain activity against streptococci	
		Levofloxacin ^b	Once-daily dosing; suboptimal against <i>S. aureus</i>	
		Cefoxitin ^b	Second-generation cephalosporin with anaerobic coverage	
		Ceftriaxone	Once-daily dosing, third-generation cephalosporin	
		Ampicillin-sulbactam^b	Adequate if low suspicion of <i>P. aeruginosa</i>	
		Moxifloxacin ^b	Once-daily oral dosing. Relatively broad-spectrum, including most obligate anaerobic organisms	
		Ertapenem^b	Once-daily dosing. Relatively broad-spectrum including anaerobes, but not active against <i>P. aeruginosa</i>	
		Tigecycline ^b	Active against MRSA. Spectrum may be excessively broad. High rates of nausea and vomiting and increased mortality warning. Nonequivalent to ertapenem + vancomycin in 1 randomized clinical trial	
		Levofloxacin ^b or ciprofloxacin ^b with clindamycin ^b	Limited evidence supporting clindamycin for severe <i>S. aureus</i> infections; PO & IV formulations for both drugs	
		Imipenem-cilastatin^b	Very broad-spectrum (but not against MRSA); use only when this is required. Consider when ESBL-producing pathogens suspected	
		MRSA	<i>Linezolid^b</i>	Expensive; increased risk of toxicities when used >2 wk
			Daptomycin ^b	Once-daily dosing. Requires serial monitoring of CPK
			Vancomycin^b	Vancomycin MICs for MRSA are gradually increasing
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin-tazobactam^b	TID/QID dosing. Useful for broad-spectrum coverage. <i>P. aeruginosa</i> is an uncommon pathogen in diabetic foot infections except in special circumstances (2)		

Infection Severity	Probable Pathogen(s)	Antibiotic Agent	Comments
	MRSA, Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas</i> , and obligate anaerobes	Vancomycin ^c plus one of the following: ceftazidime, cefepime, piperacillin-tazobactam ^a , aztreonam, ^b or a carbapenem ^b	Very broad-spectrum coverage; usually only used for empiric therapy of severe infection. Consider addition of obligate anaerobe coverage if ceftazidime, cefepime, or aztreonam selected

Agents in boldface type are those that have been most commonly used as comparators in clinical trials (see Table 7). The only agents currently specifically FDA-approved for diabetic foot infections are shown in italics.

Narrow-spectrum agents (eg, vancomycin, linezolid, daptomycin) should be combined with other agents (eg, a fluoroquinolone) if a polymicrobial infection (especially moderate or severe) is suspected.

Use an agent active against MRSA for patients who have a severe infection, evidence of infection or colonization with this organism elsewhere, or epidemiological risk factors for MRSA infection.

Select definitive regimens after considering the results of culture and susceptibility tests from wound specimens, as well as the clinical response to the empiric regimen.

Similar agents of the same drug class can probably be substituted for suggested agents.

Some of these regimens do not have FDA approval for complicated skin and skin structure infections.

Abbreviations: CPK, creatine phosphokinase; ESBL, extended-spectrum β -lactamase; FDA, US Food and Drug Administration; IV, intravenous; MIC, minimum inhibitory concentration; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; PO, oral; QID, 4 times a day; TID, 3 times a day.

^a Agents approved for treating skin and skin structure infections on the basis of studies that excluded patients with diabetic foot infections (eg, cefaroline, telavancin) are not included.

^b Agents shown to be effective in clinical trials including patients with diabetic foot infections.

^c Daptomycin or linezolid may be substituted for vancomycin.

Antibiotik dengan spektrum sempit dapat diberikan pada infeksi dengan gram positif *cocci* aerob, antibiotik seperti semi-sintetik penisilin atau sefalosporin generasi 1 dapat menjadi pilihan pada sebagian besar pasien dengan infeksi akut yang belum pernah mendapat antibiotik sebelumnya. Pada infeksi dengan MRSA yang berasal dari komunitas dapat dengan efektif diterapi dengan co-trimoxazole, doksisisiklin atau klindamisin; sedangkan yang berasal dari rumah sakit dapat diterapi dengan pemberian glycopeptide, linezolid atau daptomisin. Pada saat infeksi menjadi kronik, dan tidak memberikan respon pada pemberian antibiotik, infeksi tersebut umumnya mengarah ke polimikrobia, dengan terlibatnya bakteri gram negatif basil. Pada keadaan ini pemberian antibiotik dengan spektrum yang lebih luas dapat diberikan dengan satu atau kombinasi beberapa antibiotik. Luka dengan jaringan nekrosis atau gangren, terutama pada jaringan dengan perfusi yang buruk, seringkali terinfeksi oleh bakteri anaerob dengan kombinasi bakteri aerob, sehingga memerlukan anti-anaerob seperti klindamisin, metronidazole atau spektrum lebih luas dengan perlindungan yang lebih baik untuk anaerob. Prediksi untuk infeksi dengan bakteri dengan resistensi yaitu adanya riwayat penggunaan antibiotik dalam waktu dekat, hasil kultur sebelumnya, riwayat rawat inap dalam waktu dekat.⁵ Prevalensi MRSA pada ulkus diabetes berkisar 20-30% di beberapa negara, hal ini menyebabkan peningkatan penggunaan non- β -lactam antimicrobial, seperti rifampisin, asam fusidic, trimethoprim/sulfamethoxazole. Antibiotik ini efektif diberikan pada infeksi dengan *S.aureus* dan MRSA namun dapat mempercepat terjadinya resistensi antibiotik. Linezolid juga efektif melawan MRSA namun juga dapat memicu resistensi antibiotik. Linezolid memiliki beberapa efek samping yaitu neuropati perifer dan neuropati optik, asidosis laktat, toksisitas pada *bone marrow*, dan memiliki interaksi dengan SSRI dan mengurangi konsentrasi dari rifampisin bila diberikan bersamaan. Linezolid juga dapat mempengaruhi kadar gula darah. Walaupun memiliki banyak efek, linezolid dapat diberikan pada rawat jalan dengan durasi

terapi umumnya 2 minggu, dan sebagian kecil kasus memerlukan waktu 4 minggu pemberian. Ceftaroline merupakan novel sefalosporin, menunjukkan efikasi terhadap MRSA dan efektif diberikan pada DFI. Ceftaroline diberikan pada kasus dimana infeksi tidak memberikan respon setelah diberikan *glycopeptide* atau memiliki kontraindikasi dengan *glycopeptide*.¹¹

Sebagai kesimpulan, pilihan pemberian jenis dan dosis antibiotik secara empirik mempertimbangkan derajat infeksi, kecurigaan jenis organisme atau patogen penyebab infeksi, tersedianya informasi hasil kultur dari infeksi sebelumnya, efek samping dari antibiotik, komorbid dari pasien.¹¹

Tabel 15. Panduan pemilihan antibiotik berdasarkan IWDGF⁹

Infection severity	Additional factors	Usual pathogen(s) ^c	Potential empirical regimens ^d
Mild	No complicating features	GPC	S-S pen; first gen ceph
	β -lactam allergy or intolerance	GPC	Clindamycin; FQ; T/S; macrolide; doxy
	Recent antibiotic exposure	GPC + GNR	β -l-ase-1; T/S; FQ
	High risk for MRSA	MRSA	Linezolid; T/S; doxy; macrolide
Moderate or severe ^e	No complicating features	GPC \pm GNR	β -l-ase 1; second/third gen ceph
	Recent antibiotics	GPC \pm GNR	β -l-ase 2; 3rd gen ceph; group 1 carbapenem (depends on prior therapy; seek advice)
	Macerated ulcer or warm climate	GNR, including <i>Pseudomonas</i>	β -l-ase 2; S-S pen + ceftazidime; S-S pen + cipro; group 2 carbapenem
	Ischaemic limb/necrosis/gas forming	GPC \pm GNR \pm Anaerobes	β -l-ase 1 or 2; group 1 or 2 carbapenem; 2nd/3rd gen ceph + clindamycin or metronidazole
	MRSA risk factors	MRSA	Consider adding, or substituting with, glycopeptides; linezolid; daptomycin; fusidic acid T/S (\pm rif) ^f ; doxycycline
	Risk factors for resistant GNR	ESBL	Carbapenems; FQ; aminoglycoside and colistin

Abbreviations: β -l-ase, β -lactam, β -lactamase inhibitor; β -l-ase 1, amoxicillin/clavulanate, ampicillin/sulbactam; β -l-ase 2, ticarcillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam; doxy, doxycycline; ESBL, extended-spectrum β -lactamase-producing organism; FQ, fluoroquinolone with good activity against aerobic gram-positive cocci (eg, levofloxacin or moxifloxacin); gen, generation; GNR, gram-negative rod; GPC, gram-positive cocci (staphylococci and streptococci); group 1 carbapenem: ertapenem; group 2 carbapenem: imipenem, meropenem, doripenem; ceph: cephalosporin; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Pip/tazo, piperacillin/tazobactam; S-S pen: semisynthetic penicillinase-resistant penicillin; cipro: antipseudomonal fluoroquinolone, eg, ciprofloxacin; T/S, trimethoprim/sulfamethoxazole; rif: rifampin.

^aRecommendations are based upon theoretical considerations and results of available clinical trials.

^bRifampin: because it is associated with higher risk of adverse events and its use is restricted in some countries, it may be most appropriately used for treating osteomyelitis or metal implant related infections.

^cRefers to isolates from an infected foot ulcer, not just colonization at another site.

^dGiven at usual recommended doses for serious infections. Where more than one agent is listed, only one of them should be prescribed, unless otherwise indicated. Consider modifying doses or agents selected for patients with comorbidities such as azotaemia, liver dysfunction, obesity.

^eOral antibiotic agents should generally not be used for severe infections, except as follow-on (switch) after initial parenteral therapy.

REFERENSI

Yani MR, Pratiwi DIN, Rahmiati, Muthmainah N, Yasmina A. Antibiotics Susceptibility Pattern in Diabetic Ulcer Patients. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory. 2021;27(2):205-211. www.indonesianjournalofclinicalpathology.org

Government of South Australia. Diabetic Foot Infections: Antibiotic Management Clinical Guideline.; 2019.

Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. J Wound Care. 2018;27(7):434-441. doi:10.12968/jowc.2018.27.7.434

Permana H, Saboe A, Soetedjo NN, Kartika D, Alisjahbana B. Empirical Antibiotic for Diabetic Foot Infection in Indonesian Tertiary Hospital, Is It Time to Rethink the Options? Vol 54.; 2022.

- Lipsky BA. Empirical therapy for diabetic foot infections: Are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clinical Microbiology and Infection*. 2007;13(4):351-353. doi:10.1111/j.1469-0691.2007.01697.x
- Abbas M, Uçkay I, Lipsky BA. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(6):821-832. doi:10.1517/14656566.2015.1021780
- Boulton AJ, Armstrong DG, Hardman MJ, et al. Diagnosis and management of diabetic foot infections. American Diabetes Association. Published online 2020. doi:10.2337/db2020-01/673442/toc.pdf
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 infectious diseases society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(12). doi:10.1093/cid/cis346
- Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, et al. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1). doi:10.1002/dmrr.3273
- Pitocco D, Spanu T, di Leo M, et al. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(2):26-37.
- Barwell ND, Devers MC, Kennon B, et al. Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations. *Int J Clin Pract*. 2017;71(10). doi:10.1111/ijcp.13006