

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Diabetes Mellitus

a. Definisi

Diabetes mellitus merupakan kondisi medis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah disertai gangguan metabolisme akibat kelainan hormonal, yang dapat menimbulkan komplikasi kronis pada organ seperti mata, ginjal, saraf, maupun sistem pembuluh darah. Penyakit ini termasuk ke dalam kelompok gangguan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah akibat gangguan pada sekresi insulin, fungsi insulin, atau kombinasi keduanya (Trisnadewi *et al.*, 2022).

Pada penderita diabetes, tubuh tidak mampu menghasilkan insulin dalam jumlah yang memadai atau tidak dapat memanfaatkan insulin secara optimal. Kondisi ini mengakibatkan penumpukan glukosa dalam darah (hiperglikemia), yang dalam jangka panjang dapat bersifat toksik bagi tubuh (Ginting, & Arianti, 2019).

b. Epidemiologi

Pada tahun 2013 tercatat sekitar 382 juta orang di dunia menderita diabetes mellitus, dan jumlah tersebut meningkat menjadi 415 juta orang pada tahun 2015. Data ini menunjukkan bahwa diabetes mellitus termasuk salah satu penyakit dengan prevalensi tinggi, menempati urutan ketujuh secara global (Aniska 2022).

Di Indonesia, kasus diabetes mellitus juga cukup mengkhawatirkan. Pada tahun 2019, Indonesia berada di posisi keempat dunia dengan jumlah penderita terbanyak, terutama pada kelompok usia produktif. Penyakit ini bahkan menjadi penyebab kematian ketiga tertinggi di Indonesia untuk kategori penyakit tidak menular (Oktora & Butar, 2022). Menurut laporan *International Diabetes Federation* (IDF), terdapat sekitar 463 juta penderita diabetes pada kelompok usia 20–79 tahun (Aniska, 2022).

c. Etiologi

Hiperglikemia atau peningkatan kadar glukosa darah yang timbul akibat berkurangnya produksi insulin dari pankreas merupakan tanda utama gangguan metabolisme yang memicu diabetes mellitus. Penyakit ini dapat dipengaruhi oleh faktor genetik maupun lingkungan (Lestari *et al.*, 2021).

Diabetes tipe 1 terjadi akibat proses autoimun, ketika sistem imun menyerang sel beta pankreas sehingga tubuh sama sekali tidak mampu menghasilkan insulin. Sementara pada diabetes tipe 2, kondisi hiperglikemia muncul karena sel-sel tubuh tidak dapat merespons insulin secara normal, yang dikenal sebagai resistensi insulin. Keadaan ini membuat insulin kurang efektif, sehingga tubuh meningkatkan produksinya. Namun, lama-kelamaan produksi tersebut tidak mencukupi karena sel beta pankreas gagal memenuhi kebutuhan tubuh (Webber, 2021). Faktor risiko tambahan seperti obesitas, pola makan berlebihan, kurang aktivitas fisik, dan stres juga berperan dalam perkembangan diabetes tipe 2 (Lestari *et al.*, 2021).

Diabetes gestasional mirip dengan diabetes tipe 2, seperti resistivitas dan sekresi insulin yang tidak memadai. Diabetes gestasional adalah kondisi sementara selama kehamilan dimana sistem hormonal ibu tidak dapat mempertahankan kadar gula darah normal. Penyebab pasti diabetes gestasional belum diketahui. Kenaikan berat badan, perubahan hormon, dan hormon yang dilepaskan dari plasenta yang menghalangi kerja insulin sehingga menyebabkan resistensi insulin. Ketika insulin tidak dapat melakukan tugasnya maka akan terjadi diabetes gestasional (Saxena, 2018).

2. Ulkus Diabetes Mellitus

a. Definisi

Ulkus kaki diabetik merupakan salah satu komplikasi kronis yang sering terjadi pada penderita diabetes tipe 2. Kondisi ini ditandai dengan adanya gangguan pada saraf sensorik, motorik, maupun otonom, serta masalah pada pembuluh darah di tungkai (Kasus *et*

al., 2023). Ulkus tersebut didefinisikan sebagai luka pada kaki yang dapat mengenai kulit, jaringan lunak, hingga tulang di ekstremitas bawah, dan berpotensi menimbulkan infeksi berat yang dapat berujung pada amputasi (Ramirez-Acuña *et al.*, 2019).

Secara klinis, ulkus kaki diabetik ditandai oleh kerusakan kulit yang dapat meluas ke jaringan lebih dalam, termasuk tendon, otot, tulang, atau persendian (Mauliddiyah, 2021). Kondisi ini kerap menimbulkan rasa nyeri dan ketidaknyamanan, sehingga berdampak pada penurunan kualitas hidup penderita. Akibatnya, pasien dapat mengalami keterbatasan fungsi fisik, tekanan psikologis, beban ekonomi, hingga gangguan dalam hubungan sosial (Rosyid *et al.*, 2020).

b. Klasifikasi Ulkus

Wagner classification adalah sistem yang digunakan untuk mengklasifikasikan ulkus diabetik berdasarkan tingkat keparahan (Mehraj, 2018). *Wagner classification* mengkategorikan ulkus kaki diabetik berdasarkan kedalaman, tingkat infeksi, dan keberadaan gangren. Klasifikasi ini berkisar dari Grade 1 (superfisial) hingga Grade 5 (gangren), dan membantu dalam memprediksi hasil dan membantu dalam membuat keputusan pengobatan yang tepat untuk menangani ulkus kaki diabetik. (L. *et al.*, 2018). Klasifikasi ulkus diabetikum menurut *Wagner-Ulcer Classification* sebagai berikut :

Tabel 2. 1 Klasifikasi Ulkus Kaki Diabetik Menurut Wagner

Grade	Karakter Ulkus	Tindakan Penanganan
0	Tidak terdapat luka terbuka, hanya terlihat deformitas atau selulitis	Pencegahan dini dan observasi
1	Luka superfisial, terbatas pada kulit tanpa melibatkan jaringan dalam	Pemberian antibiotik dan pengendalian gula darah
2	Ulkus menembus hingga jaringan dalam (ligamen, tendon, kapsul sendi, atau fasia), tetapi belum ada abses/osteomielitis	Tindakan debridemen, pemberian antibiotik, dan pengendalian gula darah
3	Luka disertai abses, osteomielitis, atau infeksi sendi (sepsis)	Tindakan debridemen dan amputasi pada beberapa bagian
4	Terjadi gangren pada tumit atau bagian depan kaki	Tindakan debridemen luas dan amputasi
5	Gangren meluas mencakup seluruh kaki	Tindakan amputasi tungkai bawah

**Grade 1****Grade 2****Grade 3****Grade 4****Gambar 2. 1 Tingkat Ulkus Kaki Diabetic**(L. *et al.*, 2018).**c. Patofisiologis**

Patogenesis ulkus kaki diabetik umumnya terbagi dalam tiga mekanisme utama, yaitu neuropati, insufisiensi vaskular, dan infeksi akibat trauma pada kaki (Raja *et al.*, 2023). Kadar glukosa darah yang tidak terkendali dapat menimbulkan komplikasi kronis berupa neuropati perifer, yang meliputi gangguan sensorik, motorik, maupun otonom. Selain itu, penderita diabetes juga sering mengalami gangguan vaskular berupa iskemia, yang

muncul akibat makroangiopati serta berkurangnya aliran darah. Kondisi ini ditandai dengan melemahnya denyut nadi arteri dorsalis pedis, tibialis, maupun poplitea; kaki tampak dingin, atrofi, kuku menebal, hingga akhirnya mengalami nekrosis yang memicu terbentuknya ulkus, biasanya bermula dari ujung kaki atau tungkai.

Aterosklerosis turut memperparah gangguan neurovaskular. Penebalan dan penyempitan arteri akibat akumulasi lemak di dinding pembuluh darah dapat mengurangi suplai darah ke otot-otot kaki, menimbulkan gejala seperti kesemutan, rasa tidak nyaman, hingga terbentuk ulkus diabetik. Pada penderita diabetes yang tidak terkontrol, juga dapat terjadi hiperplasia membran basalis arteri atau penebalan tunika intima pada pembuluh besar dan kapiler, sehingga aliran darah ke jaringan perifer terganggu, berujung pada nekrosis dan timbulnya ulkus.

Selain itu, kadar HbA1C yang tinggi berpengaruh terhadap fleksibilitas eritrosit dan menghambat pelepasan oksigen, yang akhirnya menyebabkan sumbatan sirkulasi dan hipoksia jaringan, sehingga terjadi kematian sel. Peningkatan kadar fibrinogen serta hiperaktivitas trombosit memperkuat agregasi eritrosit, memperlambat aliran darah, dan memicu pembentukan trombus pada dinding pembuluh (Kartika, W., 2017).

d. Pencegahan

Upaya pencegahan ulkus kaki pada penderita diabetes mellitus merupakan bagian dari perilaku kesehatan yang bertujuan untuk mengurangi risiko munculnya komplikasi serius akibat penyakit tersebut (Oktora & Butar, 2022). Strategi pencegahan yang dapat dilakukan antara lain;

- 1) Mengatasi gangguan pada pembuluh darah.
- 2) Meningkatkan aliran sirkulasi darah.
- 3) Menangani secara cepat infeksi yang timbul.
- 4) Memberikan edukasi terkait perawatan kaki kepada pasien.

- 5) Memberikan terapi obat sesuai kebutuhan, baik untuk mengatasi infeksi, memperbaiki fungsi vaskular, maupun menurunkan kadar glukosa darah.
- 6) Menjalani aktivitas fisik secara teratur dan menjaga berat badan ideal.
- 7) Menghentikan kebiasaan merokok
- 8) Melakukan perawatan kaki harian secara konsisten (Alimurdianis *et al.*, 2024).

3. *Staphylococcus aureus*

a. Klasifikasi

Berdasarkan Intergrated Taxonomic (2010). Bakteri *Staphylococcus aureus* dapat di klasifikasikan taksonominya, sebagai berikut :

Kingdom : masuk dalam kelompok Bacteria
 Subkingdom : masuk dalam kelompok Posibacteria
 Filum : masuk dalam kelompok Firmicutes
 Kelas : masuk dalam kelompok Bacilli
 Ordo : masuk dalam kelompok Bacillales
 Famili : masuk dalam kelompok Staphylococcaceae
 Genus : masuk dalam kelompok Staphylococcus
 Spesies : masuk dalam kelompok *Staphylococcus aureus*



Gambar 2. 2 *Staphylococcus aureus* diamati dengan mikroskop electron (Rachmayani, 2015)

b. Morfologi

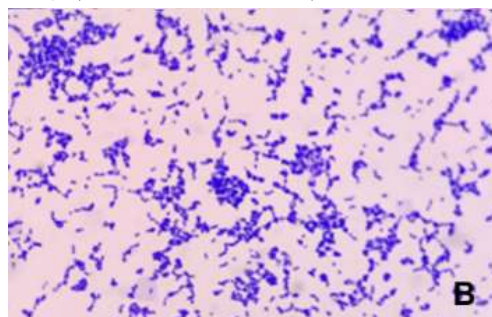
Staphylococcus aureus merupakan bakteri Gram positif berbentuk kokus (bulat) yang cenderung berkelompok menyerupai buah anggur. Bakteri ini bersifat anaerob fakultatif, artinya mampu bertahan hidup baik dalam kondisi dengan maupun tanpa oksigen. Dinding selnya berukuran tebal sekitar 20–80 nm, tersusun atas lapisan peptidoglikan, membran yang mengandung protein

dan lipid, serta asam teikoat yang berfungsi dalam menjaga elastisitas, kekuatan mekanik, porositas, dan sifat elektrostatis dinding sel. Suhu pertumbuhan bakteri ini berkisar 12–44°C dengan suhu optimal sekitar 37°C. *S. aureus* tidak menghasilkan spora, tetapi memiliki daya tahan tinggi misalnya pada kondisi kering dalam nanah, bakteri ini dapat bertahan hingga 6–14 minggu (Eng, 2022).

Secara alami, *Staphylococcus aureus* sering ditemukan pada kulit, kelenjar kulit, mukosa, maupun luka. Bakteri ini dapat menimbulkan berbagai infeksi, seperti radang tenggorokan, bisul pada kulit, hingga infeksi pada sistem saraf pusat dan paru-paru (Diyantika *et al.*, 2017). Sebagai salah satu bakteri penyebab utama infeksi piogenik, *Staphylococcus aureus* umumnya berbentuk bulat dengan diameter $\pm 1 \mu\text{m}$, berkelompok, tidak memiliki alat gerak, serta tidak membentuk spora (Yanto *et al.*, 2021).

c. Sifat biakan

Staphylococcus aureus dapat tumbuh dengan baik pada suhu optimal 37°C, namun produksi pigmennya paling jelas terlihat pada suhu kamar, yaitu sekitar 20–25°C (Eng, 2022). Bakteri ini diketahui bersifat katalase-positif dan koagulase-positif (Yanto *et al.*, 2021). Koloni yang terbentuk umumnya berbentuk bundar, permukaannya halus, sedikit menonjol, berkilau, serta memiliki warna kuning keemasan yang khas. Pada media Manitol Salt Agar (MSA), *S. aureus* menunjukkan ciri morfologi berupa kokus yang bergerombol, berwarna ungu saat pewarnaan Gram, dan dikategorikan sebagai bakteri Gram positif (**Gambar 2.3**) (Triadi *et al.*, 2022)



Gambar 2.3 Koloni *Staphylococcus aureus* (Triadi *et al.*, 2022)

d. Pathogenesis

Staphylococcus aureus merupakan bakteri Gram positif dan koagulase-positif yang bersifat patogen, mampu menimbulkan berbagai jenis infeksi, mulai dari infeksi pada aliran darah, kulit, hingga saluran pernapasan. Bakteri ini juga dikenal memiliki kemampuan resistensi terhadap berbagai antibiotik (Gherardi, 2023). Infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus* dapat bersifat fatal dan berujung pada kematian, meskipun pola resistensinya berbeda-beda (Linz *et al.*, 2023). Varian *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) sering kali menginfeksi ulkus diabetik dan menimbulkan komplikasi serius seperti abses maupun osteomielitis. Luka yang sulit sembuh semakin memperburuk kondisi tersebut. Kemampuan *S. aureus* membentuk biofilm juga memperumit terapi, khususnya pada infeksi tulang dan sendi, sehingga meningkatkan risiko amputasi (Chen *et al.*, 2023).

Selain itu, *S. aureus* memiliki kapsul polisakarida atau lapisan tipis yang berperan penting dalam virulensinya. Infeksi yang ditimbulkan sangat bervariasi, mulai dari infeksi kulit pada luka terbuka, pasca pembedahan, penggunaan alat intravena, hingga infeksi akibat trauma langsung. Jika penyebaran bakteri ini masuk ke dalam aliran darah (bakteriemia), maka komplikasi yang mungkin muncul mencakup endokarditis, osteomielitis hematogen akut, meningitis, hingga infeksi paru-paru (Eng, 2022).

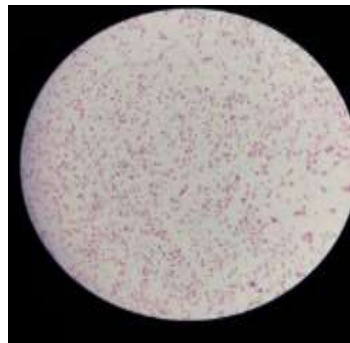
4. *Proteus mirabilis*

a. Klasifikasi

Menurut Intergrated Taxonomic (2005). Bakteri *Proteus mirabilis* dapat di klasifikasikan taksonominya, sebagai berikut :

Kingdom	: Bacteria
Subkingdom	: Negibacteria
Filum	: Proteobacteria
Kelas	: Gammaproteobacteria
Ordo	: Enterobacterales
Famili	: Enterobacteriaceae

Genus : *Proteus*
 Spesies : *Proteus mirabilis* (Chakkour *et al.*, 2024)



Gambar 2. 4 Koloni *Proteus mirabilis* pada pewarnaan gram (Fadhila *et al.*, 2020)

b. Morfologi

Proteus mirabilis merupakan bakteri Gram negatif berbentuk batang (basil) yang termasuk dalam famili *Enterobacteriaceae*. Bakteri ini bersifat motil karena memiliki flagela peritrik yang tersebar di seluruh permukaan sel, sehingga mampu bergerak aktif dan menampilkan pola swarming khas pada media padat. Koloninya pada agar tampak menyebar dengan bentuk tidak teratur serta tepi bergelombang akibat tingginya aktivitas pergerakan. Selain itu, *P. mirabilis* mampu menghasilkan enzim urease yang menguraikan urea menjadi amonia, menimbulkan aroma tajam yang khas. Saat diamati dengan pewarnaan Gram, bakteri ini terlihat sebagai basil pendek tanpa kapsul yang mencolok (Watson, 1978).

Pertumbuhan optimal *P. mirabilis* terjadi pada suhu 37°C (Manos & Belas, 2006). Pada media *Blood Agar* (BA), bakteri ini memperlihatkan pola swarming yang menjadi ciri khasnya. Sedangkan pada media *MacConkey Agar* (MCA), koloninya berukuran sedang dan tampak tidak berwarna (Mahdani *et al.*, 2024).

c. Sifat biakan

Proteus mirabilis termasuk flora normal pada saluran pencernaan, namun juga dapat ditemukan di lingkungan bebas seperti air dan tanah. Bakteri ini dikenal

memiliki laju pertumbuhan yang cepat (Wahyuni *et al.*, 2023). Salah satu ciri khasnya adalah fenomena swarming pada media padat, yang terjadi akibat diferensiasi multiseluler. Dalam proses ini, sel vegetatif normal (swimmer) berubah menjadi sel poliploid dengan flagela yang memanjang (swarmer), serta melibatkan mekanisme komunikasi antar sel (interaksi multiseluler). Sel-sel yang mengalami perpanjangan ini menghasilkan aroma khas pada koloni *P. mirabilis*, yang kadang digambarkan menyerupai bau cokelat terbakar (Mahdani *et al.*, 2024)

d. Pathogenesis

Proteus mirabilis memproduksi faktor virulensi yang beragam dengan menghasilkan berbagai enzim dan toksin ekstraseluler seperti protease, urease, hemolisin, dan menggunakan adhesi fimbria untuk melekat pada jaringan yang rusak. Urease dapat meningkatkan pH luka sehingga lingkungan menjadi basa dan mendukung pertumbuhan bakteri. Protease dan hemolisis dapat menghancurkan protein dan membrane sel disekitar luka sehingga dapat memperburuk kerusakan jaringan. *Proteus mirabilis* memiliki kemampuan menular yang sebagian besar dikaitkan dengan pembentukan biofilm, pembentukan biofilm memperburuk infeksi bakteri pada ulkus kaki. Pembentukan biofilm merupakan masalah tambahan dalam pengobatan dengan antibiotik (Khayyat *et al.*, 2021).

5. Antibiotik

a. Definisi

Antibiotik merupakan kelompok obat yang berfungsi untuk mengobati sekaligus mencegah infeksi bakteri. Mekanisme kerjanya adalah dengan membunuh bakteri atau menghambat pertumbuhannya di dalam tubuh, sehingga menjadi terapi utama pada berbagai penyakit infeksi. Pemakaian antibiotik yang rasional dan sesuai indikasi mampu menurunkan tingkat keparahan infeksi. Namun, penggunaan yang tidak tepat justru dapat memicu munculnya resistensi bakteri terhadap antibiotik (Rista *et al.*, 2022).

Antibiotik memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri (Novelni 2019). Terdapat beberapa kelompok antibiotik yang dijadikan sebagai pilihan terapi pada infeksi ulkus diabetikum dan setiap bakteri menunjukkan kepekaan yang berbeda terhadap agen antibiotik (Sinaga *et al.*, 2021).

b. Klasifikasi Antibiotik

Antibiotik memiliki mekanisme kerja yang berbeda-beda dalam membunuh atau menghentikan pertumbuhan mikroorganisme. Berdasarkan cara kerjanya, antibiotik dapat dikelompokkan menjadi beberapa golongan, yaitu:

- 1) Penghambat sintesis dinding sel bakteri. Contoh: Penicillin, Cephalosporin, Carbapenem, Monobactam, Vancomycin, dan Meropenem.
- 2) Perusak membran sel mikroorganisme. Antibiotik pada kelompok ini bekerja dengan mengganggu permeabilitas membran sehingga isi sel mengalami kebocoran. Contoh: Polymyxin.
- 3) Penghambat sintesis protein pada subunit ribosom 30S dan 50S. Mekanisme ini mengganggu proses pembentukan protein secara reversibel. Contoh: Chloramphenicol (bersifat bakterisidal terhadap mikroba tertentu), serta Macrolide, Tetracycline, dan Clindamycin (bersifat bakteriostatik).
- 4) Pengikat subunit ribosom 30S. Golongan ini menghambat sintesis protein sekaligus menyebabkan kematian sel. Contoh: Aminoglycoside yang bersifat bakterisidal.
- 5) Penghambat sintesis asam nukleat. Contohnya Rifampicin yang menghambat enzim RNA polimerase, serta golongan kuinolon yang menekan aktivitas topoisomerase; keduanya bersifat bakterisidal.
- 6) Penghambat enzim metabolisme folat. Contohnya Trimethoprim dan Sulfonamide, yang keduanya termasuk bakteriostatik (Lukman, 2014).

c. Efek samping antibiotik

Penggunaan antibiotik dapat menimbulkan berbagai efek samping, baik berupa reaksi toksik, alergi, maupun efek biologis. Pemberian intraperitoneal atau intrapleural dari antibiotik seperti Neomycin, Gentamicin, Tobramycin, Streptomycin, maupun Amikacin dapat menyebabkan komplikasi berupa paralisis respiratorik. Sementara itu, Erythromycin estolate diketahui berisiko menimbulkan hepatitis kolestatik. Antibiotik lain seperti Rifampicin, Cotrimoxazole, dan Isoniazid dapat mengakibatkan kerusakan hati. Penggunaan Chloramphenicol dalam dosis melebihi ambang aman dapat menekan fungsi sumsum tulang sehingga menimbulkan anemia, neutropenia, bahkan anemia aplastik yang berpotensi fatal (Lukman, 2014).

Secara umum, antibiotik memang termasuk obat dengan potensi efek samping yang cukup beragam. Manifestasi yang dapat muncul antara lain ruam kulit, perubahan tekanan darah, demam, menggigil, kekakuan, neutropenia atau trombositopenia, aritmia, depresi pernapasan, urtikaria, tremor, hingga gangguan pernapasan (Ratman *et al.*, 2019).

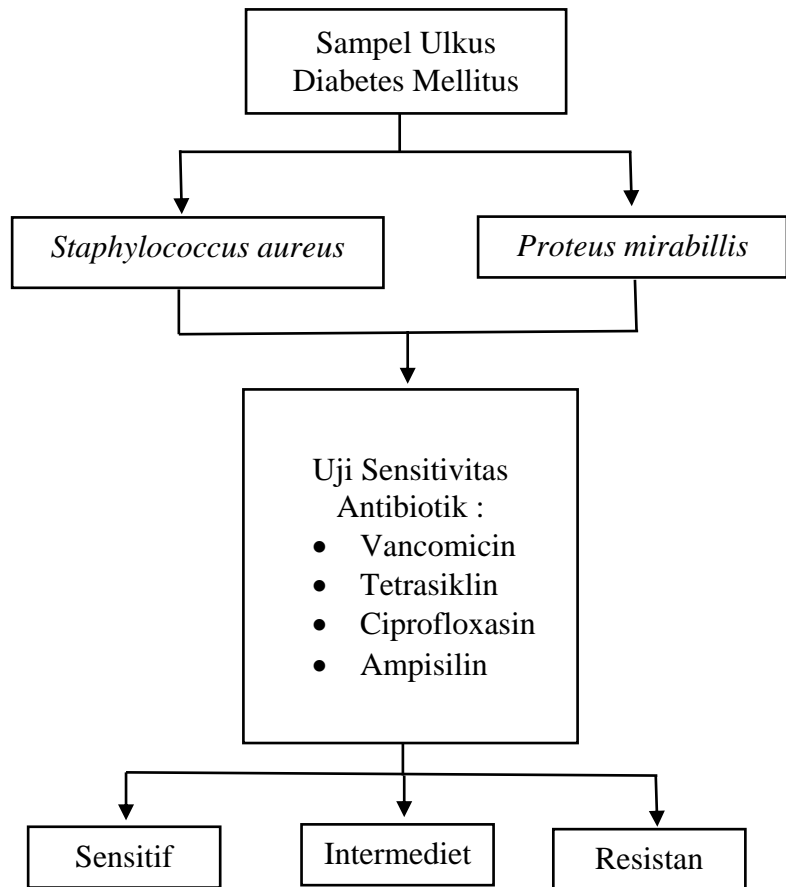
6. Uji sensitivitas

Pengujian sensitivitas dilakukan untuk menilai efektivitas antibiotik terhadap suatu bakteri. Uji ini bertujuan mengetahui tingkat kerentanan mikroba terhadap zat antibakteri sekaligus mengidentifikasi senyawa murni yang memiliki aktivitas antibakteri. Terdapat dua metode utama yang biasa digunakan, yaitu metode difusi Kirby-Bauer dan metode pengenceran (dilusi). Prinsip kedua metode ini adalah mengukur kemampuan antibiotik dalam menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Pada metode difusi, daerah jernih di sekitar cakram kertas yang mengandung antibiotik disebut zona hambat, dan diameter zona tersebut menunjukkan tingkat kepekaan bakteri terhadap zat antibakteri (Nufus *et al.*, 2024). Semakin besar diameter zona hambat, semakin tinggi pula tingkat penghambatan. Untuk memastikan apakah suatu

bakteri bersifat sensitif atau resisten terhadap antibiotik, diperlukan acuan standar (Khusuma *et al.*, 2019).

Metode Kirby-Bauer sendiri menggunakan cakram yang telah diberi antibiotik dan diletakkan pada permukaan agar yang telah diinokulasi bakteri. Setelah inkubasi, zona hambat diukur untuk menentukan apakah bakteri rentan atau resisten terhadap antibiotik tertentu (Yang *et al.*, 2019).

Selain itu, terdapat metode difusi sumuran yang banyak dipakai untuk menentukan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) pada media padat. Prinsipnya adalah membuat sumuran berdiameter 6–8 mm secara aseptis pada agar yang sudah diinokulasi mikroba. Ke dalam sumuran tersebut dimasukkan larutan uji, kontrol positif, maupun kontrol negatif dengan volume 20–100 μL sesuai konsentrasi tertentu. Antibiotik kemudian berdifusi ke dalam agar dan membentuk zona hambat di sekitar sumuran. Ukuran zona hambat diukur lalu dibandingkan dengan standar dari CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) untuk menentukan apakah isolat bakteri bersifat sensitif, intermediet, atau resisten (Nurul *et al.*, 2023), (Hendrawati, 2017).

B. Kerangka Pikir

Gambar 2. 5 Diagram Kerangka Pikir

C. Hipotesis

1. Terdapat *Staphylococcus aureus* dan *Proterus mirabillis* pada sampel pus ulkus Diabetes Mellitus.
2. *Staphylococcus aureus* dan *Proteus mirabillis* sensitif terhadap antibiotik Vankomisin, Tetrasiklin, Ciprofloxasin, dan Ampisilin