

## Studi Literatur Profil Farmakokinetik dan Penetrasi Antibiotik ke Jaringan Ulkus Diabetik

### Literature Study of Pharmacokinetic Profile and Penetration of Antibiotics into Diabetic Ulcer Tissue

Munifah Wahyuddin<sup>1</sup>, Dwi Wahyuni Leboe<sup>1</sup>, Khaerani<sup>1</sup>, Nurshalati Tahar<sup>1</sup>, Alifia Putri Febriyanti<sup>2</sup>, Nursyamsi Dhuha<sup>1</sup>, Yuliani<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia

<sup>2</sup>Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, Indonesia

**Abstrak:** Ulkus kaki diabetik merupakan suatu komplikasi diabetes yang menyebabkan luka terbuka (LKD) yang dapat berkembang menjadi infeksi. Pemilihan antibiotik yang tepat salah satunya berdasarkan pada profil farmakokinetik antibiotik yang dapat menunjukkan aktivitas antibiotik sebagai bakterisida ataupun bakteriostatik, bakteri penyebab utama yang ditemukan pada penyakit ulkus diabetik adalah bakteri gram positif seperti *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui antibiotik yang bekerja pada jaringan ulkus diabetik dan profil farmakokinetik dan penetrasi antibiotik ke jaringan ulkus diabetik berdasarkan studi literatur dengan menggunakan metode PICO (*patient/population, intervention, comparison, and outcomes*). Hasil analisis 8 artikel yang memenuhi kriteria inklusi menunjukkan bahwa profil farmakokinetik (PK) beberapa antibiotik yang diperoleh menunjukkan aktivitas sebagai bakterisida dalam pengobatan ulkus diabetik di antaranya antibiotik ceftolozane/ tazobactam, tedizolid, cefepime, daftomisin, trimethoprim/ sulfametoxazole. Adapun beberapa antibiotik menunjukkan aktivitas sebagai bakteriostatik dalam pengobatan ulkus diabetik di antaranya antibiotik linezolid dan antibiotik vancomisin.

**Kata kunci:** farmakokinetik, PICO, ulkus diabetik.

**Abstract:** A diabetic foot ulcer is a complication of diabetes that causes open sores that can develop into an infection. The selection of the right antibiotics is based on the pharmacokinetic profile of antibiotics that can show antibiotic activity as bactericidal or bacteriostatic, the main bacteria found in diabetic ulcer disease are gram-positive bacteria such as *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). This study aims to determine the antibiotics acting on diabetic ulcer tissue and the pharmacokinetic profile and penetration of antibiotics into diabetic ulcer tissue based on a literature study using the PICO (*patient/population, intervention, comparison, and outcomes*) method. The results of the analysis of 8 articles that met the inclusion criteria showed that the pharmacokinetic profile (PK) of several antibiotics obtained showed bactericidal activity in the treatment of diabetic ulcers including the antibiotics ceftolozane/tazobactam, tedizolid, cefepime, daptomycin, trimethoprim/sulfamethoxazole. Several antibiotics have shown activity as bacteriostatic in the treatment of diabetic ulcers, including linezolid antibiotics and vancomycin antibiotics.

**Keywords:** diabetic ulcers, pharmacokinetics, PICO.

## PENDAHULUAN

Ulkus diabetik salah satu komplikasi utama diabetes melitus yang menyebabkan terjadinya angka modibitas dan mortalitas kaki diabetik. Pasien ulkus di kaki berisiko tinggi untuk amputasi. Ulkus diabetik adalah luka terbuka pada lapisan kulit sampai ke dalam dermis yang biasanya terjadi

di telapak kaki. Prevalensi pasien ulkus kaki diabetik (UKD) berkisar 41% dari populasi umumnya dan sekitar 14-24% pasien UKD memerlukan amputasi dengan rekurensi 50% setelah tiga tahun. Sekitar 15% pasien diabetes mengalami tukak kaki dan 15-20% dari ini memerlukan amputasi. Amputasi kaki diabetik

\* email korespondensi: [yulianiagussalim0507@gmail.com](mailto:yulianiagussalim0507@gmail.com)

diperkirakan meningkat dari waktu ke waktu. Peningkatan angka kematian diperkirakan menjadi 13-40% setelah 1 tahun, 35-65% setelah 3 tahun, dan 39-80% setelah 5 tahun (Sari et al., 2018).

Penyembuhan luka tertunda (*Delayed Wound Healing Factors*) pada ulkus diabetik, bertanggung jawab atas keterlambatan penyembuhan luka yang diamati pada kaki diabetik termasuk penyakit pembuluh darah dan neuropati, namun beberapa faktor molekuler lain juga terlibat seperti adanya Angiogenesis luka rusak pada diabetik. Dalam proses penyembuhan luka, keseimbangan dicapai antara kelebihan dan kekurangan Angiogenesis dan ini tampaknya berubah pada diabetik. Telah diketahui bahwa Angiogenesis yang berlebihan dan tidak memadai terjadi pada komplikasi diabetik. Luka kaki diabetik terdapat defisiensi angiogenesis berdasarkan pengamatan penurunan vaskularisasi dan waktu penutupan yang tertunda. Selain itu, fungsi magrotag yang rusak dan kelainan di sekitar juga berperan dalam angiogenesis. Faktor turunan epitel pigmen (PEDF), microRNA (non-coding RNA), faktor pertumbuhan yang diturunkan platelet (PDGF) adalah mekanisme untuk penyembuhan luka tertunda (Ibrahim, 2019).

Khasiat agen antimikroba apapun, sebagian terkait dengan kemampuannya untuk menembus ke dalam yang terkena jaringan dan mencapai konsentrasi terapeutik. Seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Thabit et al., 2019 menggunakan terapi antibiotik meropenem dengan pemberian dosis 500 mg sebelum operasi ortopedi pada pasien dewasa menghasilkan konsentrasi sumsum tulang rata-rata 15,4 g/ml. yaitu >50% serum Cmax. Dalam tulang dan cairan sinovial, konsentrasi berkisar antara 10,9-0,8 dan 20,3-4,6 g/ml. dan penelitian pada 11 pasien dengan iskemia ekstremitas bawah, konsentrasi serum rata-rata adalah 29,6+24,8 g/mL. Dalam tulang, konsentrasinya adalah 64,676, 58,9+115,3, dan 36,5±38,6 g/mL pada jaringan dengan derajat iskemia rendah, sedang, dan tinggi, masing-masing. Konsentrasi ini mencapai di atas titik istirahat MIC untuk bakteri *Streptococci* (<0,25-0,5 g/mL) dan *P. aeruginosa* (<2 g/mL), hasil penelitiannya menunjukkan sebagian besar antibiotik

meropenem yang digunakan memiliki kemampuan untuk menembus ke dalam jaringan tulang yang kaku, serta cairan sinovial. Meskipun adanya kondisi tertentu yang membatasi aliran darah, seperti iskemia, yang dapat mempengaruhi sejauh mana beberapa antibiotik berdifusi ke dalam tulang dan jaringan sendi yang mengakibatkan konsentrasi yang mungkin lebih rendah daripada yang dapat dicapai pada jaringan normal. Meskipun demikian, antibiotik yang dipelajari oleh Lozano-Alonso et al. 2016 berbagai tingkat iskemia (antibiotik Meropenem) menunjukkan profil penetrasi tulang yang baik meskipun ada insufisiensi vaskular. Sehingga hasil farmakokinetik yang dilaporkan dalam penelitian ini menunjukkan bahwa agen dengan profil penetrasi yang baik akan memiliki potensi pemanfaatan dalam infeksi tersebut (Thabit et al., 2019).

Penatalaksanaan infeksi ulkus diabetik yang direkomendasikan salah satunya antibiotik. Pemilihan antibiotik yang tepat salah satunya berdasar pada profil farmakokinetik antibiotik dan pemahaman mengenai sifat farmakokinetik dan farmakodinamik suatu antibiotik yang sangat diperlukan untuk menetapkan jenis dan dosis antibiotik secara tepat, agar dapat menunjukkan aktivitasnya sebagai bakterisida ataupun bakteristatik (Komite PPRA, 2016).

## METODE PENELITIAN

**Rancangan Penelitian.** Jenis penelitian menggunakan rancangan deskriptif kualitatif melalui studi literatur yang dilakukan melalui rangkaian penelitian menggunakan tehnik pengumpulan data pustaka, pembacaan dan pencatatan bahan yang dibutuhkan untuk selanjutnya diolah dalam proses penelitian. Penelitian dilakukan dengan cara mengumpulkan sumber dengan menggunakan pencarian melalui database yang diperoleh dari Scient direct, pubmed, dan google scholar dengan kepustakaan pada rentang 5 tahun terakhir yaitu pada tahun 2016-2021 yang merupakan artikel ilmiah.

**Framework Penelitian.** Pencarian dan analisis pustaka pada penelitian ini dilakukan berdasarkan metode PICO (*Population, Intervention,*

*Comparison, Outcome*) sebagai berikut: (*Population*) Pasien ulkus diabetik, (*intervention*) Profil farmakokinetik antibiotik pasien ulkus diabetik, metode pengujian, bakteri penyebab infeksi, (*comparison*) Dosis antibiotik yang digunakan pada pasien ulkus diabetik, (*outcome*) Penetrasi antibiotik yang bekerja terhadap jaringan ulkus diabetik, penggunaan klinis antibiotik.

#### **Database dan Kata kunci yang digunakan.**

Database yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Google Scholar, Pubmed, dan Science Direct, dengan menggunakan istilah pencarian berikut *Pharmacokinetics of ulcer diabetic drugs, tissue penetration of diabetic drugs, diabetic foot ulcer, tissue penetration and pharmacokinetic, pharmacokinetic antibiotic foot,* dan *pharmacokinetic antibiotic foot infection.*

**Kriteria Inklusi dan Eksklusi.** Didapatkan 8 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi yaitu *original article* (hasil penelitian) dari jurnal berbahasa Inggris yang terakreditasi, kriteria jurnal memiliki *International Serial Number (ISSN)* dan *Digital Object Identifier (DOI)*, peringkat jurnal yang dikategorikan berdasarkan Quartil yaitu 4 kategori yang terdiri dari Q1, Q2, Q3 dan Q4 yang diurutkan secara berurutan berdasarkan nilai SJR tertinggi. Jurnal yang memperoleh SJR (*Scimago Journal Rank*) tertinggi akan dimasukkan ke dalam Quartil 1 (Q1) begitu seterusnya sampai Q4, yang merupakan label untuk jurnal dengan kategori skor SJR terendah. Subyek penelitian yaitu farmakokinetik dan penetrasi antibiotik ke jaringan ulkus diabetik, dengan rentang waktu penerbitan 5 tahun terakhir (2016-2021), dan *full text* tersedia. Kriteria eksklusi yaitu isi dari kajian jurnal tidak membahas tentang profil farmakokinetik dan penetrasi antibiotik ke jaringan ulkus diabetik dan artikel tersebut dalam bentuk review atau duplikasi pada database pencarian.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Berbagai penelitian mengenai profil farmakokinetik antibiotik yang bekerja pada jaringan ulkus diabetik ini telah banyak dilakukan, oleh karena itu penelitian studi literatur ini

bertujuan untuk mengetahui aktivitas antibiotik terhadap mikroorganisme dalam memberikan potensi pengobatan ulkus diabetik dan memaksimalkan kemanjuran terapi dari berbagai obat. Antibiotika yang digunakan diuji dengan profil farmakokinetik (PK) antibiotik. salah satunya adalah untuk membandingkannya dengan nilai (AUC) konsentrasi di bawah kurva versus waktu dan konsentrasi penghambatan minimum (*minimum inhibitory concentrations (MIC)*) dalam pencapaian target farmakokinetik (PK).

Dalam kriteria farmakologi yang lebih membantu untuk mengoptimalkan terapi antimikroba pada infeksi yaitu secara historis dianggap bahwa antibiotik bakterisida harus lebih disukai dibandingkan dengan bakteriostatik ketika mengobati infeksi berat. Namun ada ulasan terbaru dan meta-analisis yang melihat 33 komparatif secara acak uji coba kontrol yang menilai kemanjuran agen bakteriostatik versus pembanding bakterisida dalam pengobatan berbagai jenis infeksi berat yang termasuk infeksi ulkus menunjukkan bahwa obat bakteriostatik linezolid memiliki manfaat untuk tingkat kesembuhan klinis dibandingkan pembanding bakterisida. Oleh karena itu, disimpulkan bahwa membedakan antara aktivitas bakteriostatik atau bakterisida ketika memilih antimikroba untuk pengobatan infeksi berat mungkin tidak relevan secara klinis setidaknya untuk pengaturan yang dianalisis (SSTIs, pneumonia dan infeksi intraabdominial) (Pea, 2016).

Pada pengkajian terhadap artikel yang telah diseleksi, ditemukan bahwa bakteri yang menjadi penyebab utama yang diisolasi atau paling dominan pada penyakit ulkus diabetik adalah bakteri gram positif seperti *Staphylococcus aureus (MRSA)*, adapun bakteri gram positif lainnya yaitu  *$\beta$ -haemolytic streptococci*, dan ditemukan juga bakteri lain menjadi penyebab infeksi ulkus kaki diabetik adalah bakteri gram negatif seperti *P. aeruginosa*, bakteri *Escherichia coli*. Beberapa antibakteri menunjukkan aktivitas yang bergantung pada konsentrasi (aminoglikosida, floroquinolon, lipopeptida, lipoglipopeptida, dan glisilsiklin), sedangkan yang lain memiliki aktivitas yang bergantung pada waktu ( $\beta$ -lactam,

glikopeptida, dan oksazolidinon). Mereka memiliki penentu dalam kemanjuran farmakodinamik yang berbeda, dan ini akan mempengaruhi cara pemberiannya. Untuk agen yang bergantung pada konsentrasi, rasio antara area di bawah kurva konsentrasi versus waktu (AUC) dan konsentrasi hambat minimum (MIC) dan/ atau rata-rata konsentrasi puncak (Cmax) dan MIC adalah penentu utama kemanjuran. Oleh karena itu dosis nadi sekali sehari adalah tipikal untuk agen-agen ini bila memungkinkan berdasarkan karakteristik farmakokinetik dan masalah tolerabilitas, jika tidak, dosis dua kali sehari dilakukan. Sebaliknya untuk agen yang bergantung pada waktu, yang relevan secara klinis adalah waktu selama konsentrasi dipertahankan di atas MIC (>MIC). Itulah sebabnya agen-agen ini diberikan dalam beberapa dosis harian yang dibiarkan yang jumlahnya tergantung pada durasi waktu paruh eliminasi.

Terlepas dari ini, studi eksperimental menunjukkan bahwa agen yang bergantung pada konsentrasi mungkin menunjukkan pembunuhan bakteri yang lebih cepat daripada yang diamati dengan agen yang bergantung pada waktu. Ini mungkin menjelaskan mengapa dalam beberapa penelitian agen yang bergantung pada konsentrasi ditunjukkan memiliki waktu yang lebih singkat untuk respon klinis dan/atau mikrobiologis dibandingkan dengan yang diamati dengan agen yang bergantung pada waktu. Contoh dari hal ini diamati dalam uji klinis kontrol acak label terbuka baru-baru ini yang mengevaluasi efektivitas komparatif daptomycin versus vancomisin untuk pengobatan SSTIs (*skin and soft tissue infections*) yang rumit. Menariknya pengobatan comycin diakaitkan, dilogistik analisis regresi, dengan peluang lebih rendah untuk mencapai keberhasilan klinis dalam 2 hari relatif terhadap pengobatan daptomycin (rasio odds = 0,498 interval kepercayaan 95%, 0,249-0,997; P = 0,049) (Pea, 2016).

Dalam penelitian ini terdapat antibiotik yang digunakan pada pengobatan yang disebabkan oleh infeksi bakteri gram positif seperti *Staphylococcus aureus (MRSA)*, seperti antibiotik Linezolid, tedizolid, vancomycin, daptomycin, dan

Trimethoprim/ Sulfametoksazol. Dalam hal tersebut yang didapatkan hasil sensitivitas terbaik dalam kemanjuran pengobatan pada infeksi ulkus diabetik ygt disebabkan oleh *Staphylococcus aureus (MRSA)* yaitu antibiotik tedizolid dengan hasil terbaik 0,5 mg/L = 98,3% dengan pencapaian target MIC<sub>90</sub> untuk *S.aureus* 3 µg/ml = 100% yang diketahui bahwa tedizolid memiliki rantai samping hidroksimetil C-5 yang meningkatkan kelarutan dalam air dan bioavailabilitas oral sekaligus mengurangi interaksi dengan monoamine oxidase (MAO), dan memiliki 4 struktur cincin berinteraksi para (D-ring) yang meningkatkan jumlah situs pengikatan hidrogen dan meningkatkan pengikatan ribosom dibandingkan dengan linezolid. Perbedaan kecil dalam struktur kimia ini, bagaimanapun, memberikan tedizolid beberapa keunggulan dibandingkan dengan linezolid dalam hal target terapi, farmakodinamik dan farmakokinetik. Tedizolid juga memiliki aktivitas ampuh melawan berbagai organisme gram positif, *S. aureus* yang rentan methicillin (MSSA), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*. Tedizolid memiliki konsentrasi hambat minimum (MIC) 4-8 kali lipat lebih rendah terhadap sebagian besar patogen dibandingkan dengan linezolid. Tedizolid tampaknya mempertahankan aktivitas yang sangat baik terhadap bakteri resisten multidrug lainnya misalnya, tedizolid mempertahankan aktivitas melawan intermediet vancomycin dan *Staphylococci*, *Enterococci* yang resisten dan tedizolid terakumulasi dalam fagosit sel, yang dapat membantu dalam membersihkan infeksi. Manfaat tersebut dapat menjelaskan mengapa tedizolid diidentifikasi sebagai bakterisida, dalam model infeksi paha murine in vivo, tidak seperti linezolid diidentifikasi sebagai bakteriostatik. Secara khusus tedizolid, MIC<sub>90</sub> dari tedizolid telah terbukti lebih rendah dari linezolid (0,5 mcg/mL vs 2 mcg/MI untuk MSSA, MRSA *Streptococcus* spesies. Dalam penelitian lain Tedizolid memiliki bioavailabilitas oral lebih dari 90%, waktu paruh sekitar 12 jam, volume distribusi 67-80 L, dan mencapai konsentrasi keadaan tunak dalam tiga hari. Tidak memerlukan penyesuaian dosis saat transisi antara formulasi IV dan oral, juga tidak

memerlukan penyesuaian dosis berdasarkan gangguan ginjal atau hati. Obat dapat diminum bersama makanan atau saat perut kosong. Tedizolid adalah 70 sampai 90% protein terikat dan dimetabolisme menjadi metabolit sulfat tidak aktif di hati, dengan 82% dieliminasi dalam tinja dan 18% dalam urin (McBride et al., 2017).

Review artikel dalam penelitian ini yang membahas mengenai profil farmakokinetik dan penetrasi antibiotik ke jaringan ulkus diabetik, terdapat 8 artikel yang sesuai kriteria seperti tersaji dalam Tabel 1.

Tabel 1. Daftar Hasil Pencarian 8 Artikel yang Memenuhi Kriteria Inklusi

No.	Judul	Penulisan dan Tahun	Profil farmakokinetik (PK) agen yang bergantung pada konsentrasi	Nilai Quartil
1	Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Ceftolozane/Tazobactam in Diabetic Patients with Lower Limb Infections and Healthy Adult Volunteers.	(Monogue et al., 2017)	AUC	Q1
2	Clinical determinants of target non-attainment of Linezolid in plasma and interstitial space fluid: A pooled population pharmacokinetic analysis with focus on critically ill patient.	(Minichma yr et al., 2017)	AUC	Q1
3	Comparative Assessment of Tedizolid Pharmacokinetics and Tissue Penetration Between Diabetic Patients with Wound Infections and Healthy Volunteers via In Vivo Microdialysis	(Stainton, 2017)	AUC	Q1
4	Vancomycin Serum Concentrations do not Adequately Predict Tissue Exposure in Diabetic Patients with Mild to Moderate Limb Infections	(Hamada et al., 2016)	AUC	Q1
5	Linezolid Tissue Penetration and Serum Activity Against Strains of <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i> with Reduced Vancomycin Susceptibility in Diabetic Patients with Foot Infections	(Stein, Schooley, et al., 2016)	MIC	Q1
6	Tissue Penetration and Antimicrobial Activity of Standard- and High-Dose Trimethoprim/Sulfamethoxazole and Linezolid in Patients with Diabetic Foot Infection	(Stein, Throckmorton, et al., 2016)	MIC	Q1
7	Soft Tissue and Bone Penetration Abilities of Daptomycin in Diabetic Patients with Bacterial Foot Infections	(Traunmüller et al., 2016)	AUC	Q1
8	Tissue Penetration and Exposure of Cefepime Inpatients with Diabetic Foot Infections	(So et al., 2016)	AUC	Q1

Berdasarkan tabel 1, didapatkan 8 antibiotik yang bekerja pada jaringan ulkus diabetik di antaranya membahas antibiotik yang bekerja pada infeksi jaringan kulit atau jaringan lunak ekstremitas bawah di antaranya 3 artikel yang membahas antibiotik linezolid (Traunmüller et al., 2016) (Stein, Schooley, et al., 2016) (Stein, Throckmorton, et al., 2016), antibiotik

Trimethoprim/ Sulfamethoxazole (Stein, Throckmorton, et al., 2016), antibiotik ceftolozane-tazobactam (Monogue et al., 2017), antibiotik tedizolid (Stainton, 2017), antibiotik cefepime (So et al., 2016), antibiotik daptomisin (Traunmüller et al., 2016), dan antibiotik vancomisin (Hamada et al., 2016).

Adapun hasil analisis dari 8 artikel yang telah disebutkan di atas adalah seperti yang tersaji dalam Tabel 2 berikut.

Tabel 2. Ringkasan regimen antibiotik, dosis, konsentrasi waktu rata-rata AUC, pencapaian target fAUC/MIC pada pasien DFI dan sukarelawan sehat.

Regimen	Dosis	Pasien DFI	Sukarelawan sehat	Konsentrasi waktu rata-rata AUC	Pencapaian target fAUC/MIC
		Fraksi obat bebas AUC <sub>plasma</sub> /fAUC <sub>tissue</sub>	Fraksi obat bebas AUC <sub>plasma</sub> /fAUC <sub>tissue</sub>		
<b>Ceftolozane</b>	Dosis 1,5 g q8h i.v	0,75 (kisaran 0,35-100%)	0,87 (kisaran 0,54-2,20%)	4 µg/ml = 99,8% (kisaran 87,5-100%)	MIC <sub>90</sub> untuk <i>p. aeruginosa</i> ≤4 µg/ml = 100%
<b>Tazobactam</b>	Dosis 1,5 g q8h i.v	1,18 (kisaran 0,54-1,44%)	0,85 (kisaran 0,63-2,10%)	4 µg/ml = 93,8% (kisaran 87,5-100%)	MIC <sub>90</sub> untuk <i>p. aeruginosa</i> ≤4 µg/ml = 100%
<b>Linezolid</b>	600 mg 2x1 i.v selama 30 menit	166/16 (kisaran 10-23)/ -	375/40 (kisaran 19-40)/ -	-34,9 mg/L = 74,0% (kisaran 80-120%)	MIC <sub>90</sub> untuk <i>S.aureus</i> 2 µg/ml = >95%
<b>Tedizolid</b>	Dosis oral 200 mg q24 jam	3,9± 2,9 (p= 0,011) -	6,0 ± 1,8 (p= 0,011) -	0,5 mg/L = 98,3%	MIC <sub>90</sub> untuk <i>S.aureus</i> 3 µg/ml = 100%
<b>Vancomisin</b>	Dosis 1 g vancomisin setiap 12 jam	31,5 / 39,6	1,91 (kisaran 4,56) / 0,85	≥ 200 mg/L = 39,6% / 56.6%	MIC <sub>90</sub> untuk <i>S.aureus</i> 1 mg/L = 400%
	Dosis 1 g setiap 8 jam	67,6 / 56,6	0,25 / 3,75	≥ 200 mg/L = 16,9% / 29.4%,	
<b>Daptomisin</b>	Dosis 6 mg/kg TBW 1x1 secara intravena q24h	1,06	1,54	0,5 mg/L = 100%	MIC <sub>90</sub> untuk <i>S.aureus</i> (MRSA) 0,25-05 µg/ml = 100%
<b>Cefepime</b>	Dosis minimal 1 g q8h	0,9	-	4 mg/L = 98,7% 8 mg/L = 85,8%	
	2 g q8h setiap 12 jam	1,1	-	4 mg/L = 100% 8 mg/L = 99,1%	ft>MIC untuk <i>P. aeruginosa</i> = 60%

Pada tabel 2 Menunjukkan konsentrasi AUC (*area under curve* versus waktu) berdasarkan farmakokinetik antibiotik. Berdasarkan peneliti Monogue et al., (2017) pada regimen ceftolozane dengan dosis 1.5 g secara intravena setiap 8 jam nilai konsentrasi AUC (*area under curve*) (AUC<sub>0-8</sub>) adalah 4 µg/ml = 99.8% (range 87.5-100%). Hal ini menunjukkan bahwa ceftolozane efektif membunuh bakteri *p. aeruginosa* berdasarkan

MIC<sub>90</sub> untuk *p. aeruginosa* yaitu ≤4 µg/ml = 100% (Monogue et al., 2017).

Berdasarkan peneliti (Monogue et al., 2017) pada regimen tazobactam dengan dosis 1.5 g secara intravena setiap 8 jam nilai konsentrasi AUC (*area under curve*) (AUC<sub>0-8</sub>) adalah 4 µg/ml = 93.8% (range 87.5-100%). Hal ini menunjukkan bahwa ceftolozane efektif membunuh bakteri *p.*

*aeruginosa* berdasarkan MIC<sub>90</sub> untuk *p. aeruginosa* yaitu ≤4 µg/ml = 100% (Monogue et al., 2017).

Antibiotik linezolid merupakan oksazolidinon pertama yang disetujui dan dirilis oleh US Food and Drug Administration pada april 2000. Bahwa pada regimen Linezolid dengan dosis 600 mg 2x1 i.v setiap 30 menit nilai konsentrasi AUC (Area under curve) pada pasien diabetik adalah -34.9 mg/L = 74.0% (range 80-120%). Hal ini menunjukkan bahwa linezolid tidak efektif membunuh bakteri *S.aureus* didalam ISF adiposa subkutan berdasarkan MIC<sub>90</sub> untuk *S.aureus* 2 µg/ml = >95% (Minichmayr et al., 2017).

Berdasarkan terapi tedizolid merupakan golongan oksazolidinon kedua yang disetujui oleh US Food and Drug Administration pada tahun 2014 dan oleh European Medicine Agency pada 2015. Agen antimikroba ini menunjukkan profil farmakokinetik yang menguntungkan dengan bioavailabilitas yang sangat baik dan penetrasi jaringan dan organ yang baik.

Pada penelitian (Stainton, 2017) pada regimen tedizolid dengan dosis oral 200 mg setiap 24 jam nilai konsentrasi AUC (Area under curve) (AUC<sub>0-24</sub>) adalah 0.5 mg/L = 98,3%. Hal ini menunjukkan bahwa tedizolid efektif membunuh bakteri *S.aureus* berdasarkan MIC<sub>90</sub> untuk *S.aureus* yaitu 3 µg/ml = 100% (Stainton et al., 2017).

Berdasarkan penelitian (Hamada et al., 2016) pada regimen vancomisin dengan dosis 1 g vancomisin setiap 12 jam konsentrasi AUC (area under curve) (AUC<sub>0-12</sub>) adalah ≥ 200 mg/L= 39.6% /

56.6% dan regimen vancomisin dengan dosis 1 g vancomisin setiap 8 jam (AUC<sub>0-8</sub>) adalah ≥ 200 mg/L = 16.9%/29.4%, Hal ini menunjukkan bahwa regimen vancomisin dengan dosis 1 g setiap 12 jam dan 1 g setiap 12 jam menunjukkan tidak efektif membunuh bakteri *S.aureus* berdasarkan MIC<sub>90</sub> untuk *S.aureus* 1 mg/L= 400% (Hamada et al., 2016).

Berdasarkan penelitian (Traunmüller et al., 2016) pada regimen daptomisin dari regimen daptomisin dengan dosis 6 mg/kg TBW 1x1 secara intravena setiap 24 jam nilai konsentrasi AUC (Area under curve) (AUC<sub>0-24</sub>) adalah 0.5 µg/ml = 100%. Hal ini menunjukkan bahwa daptomisin efektif membunuh bakteri *S.aureus* berdasarkan MIC<sub>90</sub> untuk *S.aureus* (MRSA) 0.25-0.5 µg/ml = 100% (Traunmüller et al., 2016).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan (So et al., 2016) pada regimen cefepime dengan dosis 1 g secara intravena setiap 8 jam dan dosis 2 g setiap 12 jam konsentrasi AUC (Area under curve) (AUC<sub>0-8</sub>) adalah 4 mg/L= 98.7%. dan 8 mg/L= 85.8% sedangkan cefepime dosis 2 g setiap 12 jam konsentrasi AUC (area under curve) (AUC<sub>0-12</sub>) adalah 4 mg/L = 100%, 8 mg/L= 99.1%. Hal ini menunjukkan bahwa regimen cefepime dengan dosis 1 g setiap 12 jam dan dosis 2 g setiap 12 jam menunjukkan efektif membunuh bakteri *P. aeruginosa* berdasarkan MIC<sub>90</sub> ft>MIC untuk *P. aeruginosa* = 60% (So et al., 2016).

Tabel 3. Ringkasan regimen dosis, MIC, standar pedoman *The Clinical and Laboratory Standars Institute* (CLSI) Pada pasien DFI

Regimen	Dosis	Pasien DFI		MIC	Standar Pedoman CLSI
		Konsentrasi rata-rata jaringan	Konsentrasi rata-rata Serum		Batas akhir isolasi
Trimethoprim/ Sulfametoksazol	- Dosis oral tinggi (320 mg/600 mg setiap 12 jam) selama 7-14 hari	1,2 (kisaran 3-4,5)	-	<i>S.aureus</i> (methicillin) 0,06/1,19 mg/L	<i>S.aureus</i> (methicillin susceptible) ≤ 2/38 mg/L
	- Dosis oral standar (160 mg/800 mg setiap 12 jam)	0,23 (kisaran 0,1-0,46)	-	<i>β-Haemolytic streptococci</i> 0,06/1,19 mg/L	<i>β-Haemolytic streptococci</i> ≤ 4 mg/L

Regimen	Dosis	Pasien DFI		MIC	Standar Pedoman CLSI
		Konsentrasi rata-rata jaringan	Konsentrasi rata-rata Serum		Batas akhir isolasi
Linezolid	selama 7-14 hari			<i>S.aureus</i> (methicillin resisten) 2 mg/L	<i>S.aureus</i> (methicillin resisten) ≤ 4 mg/L
	- Dosis oral standar (160mg/800 mg setiap 12 jam),	0,46 (kisaran 0,18-0,71)	-	<i>β-Haemolytic streptococci</i> 1 mg/L	<i>B-Haemolytic streptococci</i> ≤ 2 mg/L
Linezolid	600 mg setiap 12 jam	11,9 mg/L	6,1 mg/L	<i>S.aureus</i> (methicillin resisten) dengan resisten vancomisin 2 mg/L	<i>S.aureus</i> (methicillin resisten) dengan resisten vancomisin >MIC <sub>90</sub>

Tabel 3 menunjukkan nilai konsentrasi MIC pada antibiotik, namun ada beberapa antibiotik yang tidak dilakukan penelitian mengenai nilai konsentrasi AUC pada pasien DFI dan sukarelawan sehat seperti pada tabel 2. Tetapi dalam beberapa penelitian artikel tersebut menunjukkan adanya nilai konsentrasi MIC pada antibiotik yang berdasarkan standar pedoman CLSI

(*The Clinical and Laboratory Standards Institute*) pada pasien ulkus diabetik, seperti Pada penelitian (Steb7u8ijkm,in, Throckmorton, et al., 2016) berdasarkan regimen trimethoprim/sulfametoksazole dengan dosis oral tinggi (320 mg/600 mg setiap 12 jam) selama 7-14 hari adalah 0.06/1.19 mg/L untuk bakteri *S.aureus* menunjukkan efektif melawan bakteri *S.aureus* ≤ 2/38 mg/L. Sedangkan pada dosis oral standar (160 mg/800 mg setiap 12 jam) selama 7-14 hari dengan nilai MIC bakteri *β-Haemolytic streptococci* adalah 0.06/1.19 mg/L menunjukkan efektif melawan bakteri *β-Haemolytic streptococci* ≤ 4 mg/L berdasarkan standar pedoman CLSI (Stein, Throckmorton, et al., 2016).

Berdasarkan penelitian (Stein, Throckmorton, et al., 2016) Pada nilai konsentrasi MIC regimen linezolid dengan dosis oral standar (160 mg/800 mg setiap 12 jam) adalah 2 mg/L untuk *S.aureus* (methicillin resisten) menunjukkan efektif melawan bakteri *S.aureus* (methicillin resisten) ≤ 4 mg/L. Sedangkan nilai MIC untuk bakteri *β-*

*Haemolytic streptococci* adalah 1 mg/L menunjukkan efektif melawan bakteri *β-Haemolytic streptococci* ≤ 2 mg/L berdasarkan standar pedoman CLSI (Stein, Throckmorton, et al., 2016).

Berdasarkan penelitian (Stein, Schooley, et al., 2016) pada regimen linezolid dengan dosis 600 mg setiap 12 jam nilai konsentrasi MIC linezolid adalah 2 mg/L untuk bakteri *S.aureus* (methicillin resisten) dengan resisten vancomisin hal ini menunjukkan efektif melawan bakteri *S.aureus* (methicillin resisten) yang resisten vancomisin dengan >MIC<sub>90</sub> = 90% berdasarkan standar pedoman CLSI (Stein, Schooley, et al., 2016).

Pemberian terapi antibiotik tunggal maupun kombinasi terbukti memberikan efektivitas klinis dalam studi prospektif terhadap pasien ulkus diabetik dengan mempertimbangkan keadaan klinis pasien dan pemberian antibiotika diberikan secara oral atau intravena tergantung pada beratnya infeksi (Ratnasari, 2016).

Ulkus diabetik merupakan suatu komplikasi diabetes yang perlu mendapatkan perhatian khusus yang menyebabkan luka terbuka (LKD) pada atau kerusakan pada permukaan kulit yang dapat berkembang menjadi infeksi. Luka menjadi pintu gerbang masuknya bakteri yang meliputi bakteri Gram positif dan Gram negatif aerob yang menyebar cepat dan menyebabkan kerusakan jaringan (Yusuf & Syam, 2018).



Mekanisme terjadinya infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme dapat menyebar secara berdekatan ke jaringan subkutan termasuk fascia, tendon, otot, sendi, dan tulang. Anatomi kaki terbagi menjadi beberapa kompartemen yang terpisah namun saling berhubungan, yang mendorong penyebaran infeksi ke peroksimal sehingga infeksi mudah menyebar antar kompartemen. Respons inflamasi yang disebabkan oleh infeksi dapat menyebabkan tekanan kompartemen melebihi tekanan kapiler, dan menyebabkan nekrosis jaringan iskemik. Tendon yang terdapat didalam kompartemen menjadi perantara penyebaran infeksi ke proksimal yang biasanya berpindah dari area bertekanan tinggi menuju ke tekanan rendah (Hutagalung et al., 2019).

## SIMPULAN

Optimalisasi pengobatan antimikroba sesuai dengan prinsip farmakokinetik/farmakodinamik, tempat infeksi dan jalur fisiologi pasien, semakin relevan dalam praktik klinis rutin dan saat ini dianggap sebagai bagian penting dari program terapi rebusan antimikroba. Dengan merawat hal ini dapat meningkatkan kemungkinan hasil klinis yang menguntungkan dari pengobatan antimikroba dan juga mencegah penyebaran resistensi antimikroba. Dalam hal ini Antibiotik sebagai pengobatan infeksi ulkus tersebut yang memiliki profil farmakokinetik dan penetrasi yang efektif terhadap jaringan ulkus diabetik adalah antibiotik Ceftolozane/ Tazobactam, Tedizolid, trimethoprim/ sulfamethoxazole, daptomisin, cefepime dan antibiotik linezolid resisten vancomisin dan linezolid oral standar (160mg/800 mg setiap 12 jam. Sedangkan yang kurang efektif antibiotik vancomisin dan linezolid dosis 600 mg 2x1 infus 30 menit didalam ISF adiposa subkutan.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis berterima kasih kepada berbagai pihak yang mendukung pelaksanaan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Hamada, Y., Kuti, J. L., & Nicolau, D. P. (2016). Vancomycin serum concentrations do not adequately predict tissue exposure in diabetic patients with mild to moderate limb infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *70*(7), 2064–2067. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv074>
- Hutagalung, M. B. Z., Eljatin, D. S., Awalita, Sarie, V. P., Sianturi, G. D. A., & Santika, G. F. (2019). Diabetic Foot Infection (Infeksi Kaki Diabetik): Diagnosis dan Tatalaksana. *Continuing Medical Education*, *46*(6), 414–418.
- Ibrahim, A. M. (2019). *Diabetic Foot Ulcer : Synopsis of the Epidemiology and Pathophysiology Diabetic Foot Ulcer : Synopsis of the Epidemiology and Pathophysiology*. April. <https://doi.org/10.11648/j.ijde.20180302.11>
- Komite PPRA. (2016). *Panduan Umun Penggunaan Antimikroba*. 1–15.
- McBride, D., Krekel, T., Hsueh, K., & Durkin, M. J. (2017). Pharmacokinetic drug evaluation of tedizolid for the treatment of skin infections. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, *13*(3), 331–337. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1290080>
- Minichmayr, I. K., Schaeftlein, A., Kuti, J. L., Zeitlinger, M., & Kloft, C. (2017). Clinical Determinants of Target Non-Attainment of Linezolid in Plasma and Interstitial Space Fluid: A Pooled Population Pharmacokinetic Analysis with Focus on Critically Ill Patients. *Clinical Pharmacokinetics*, *56*(6), 617–633. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0463-7>
- Monogue, M. L., Stainton, S. M., Baummer-Carr, A., Shepard, A. K., Nugent, J. F., Kuti, J. L., & Nicolau, D. P. (2017a). Pharmacokinetics and tissue penetration of ceftolozane-tazobactam in diabetic patients with lower limb infections and healthy adult volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *61*(12), 1–28. <https://doi.org/10.1128/AAC.01449-17>
- Monogue, M. L., Stainton, S. M., Baummer-Carr, A., Shepard, A. K., Nugent, J. F., Kuti, J. L., & Nicolau, D. P. (2017b). Pharmacokinetics and tissue penetration of ceftolozane-tazobactam in diabetic patients with lower limb infections and healthy adult volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *61*(12), 1–10.

- <https://doi.org/10.1128/AAC.01449-17>
- Pea, F. (2016). Practical concept of pharmacokinetics/pharmacodynamics in the management of skin and soft tissue infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 29(2), 153–159. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000256>
- Ratnasari, P. (2016). *Studi penggunaan Antibiotik Pada Pasien Diabetik Foot Ulcer (Penelitian di IRJ Poli Bedah RSUD Dr. Soetomo Surabaya)*. <http://repository.unair.ac.id/55104/>
- Sari, Y. O., Almasdy, D., & Fatimah, A. (2018). Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Ulkus Diabetikum di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 5(2), 102. <https://doi.org/10.25077/jsfk.5.2.102-111.2018>
- So, W., Kuti, J. L., Shepard, A., Nugent, J., & Nicolau, D. P. (2016). Tissue penetration and exposure of cefepime in patients with diabetic foot infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.01.002>
- Stainton, S. M. (2017). *Comparative Assessment of Tedizolid Pharmacokinetics and Tissue Penetration Between Diabetic Patients with Wound Infections and Healthy Volunteers via In Vivo Microdialys*. October. <https://doi.org/10.1128/AAC.01880-17>
- Stainton, S. M., Monogue, M. L., Baummer-Carr, A., Shepard, A. K., Nugent, J. F., Kuti, J. L., & Nicolau, D. P. (2018). Comparative assessment of tedizolid pharmacokinetics and tissue penetration between diabetic patients with wound infections and healthy volunteers via in vivo microdialysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(1), 1–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.01880-17>
- Stein, G. E., Schooley, S., Peloquin, C. A., Missavage, A., & Havlichek, D. H. (2016). Linezolid tissue penetration and serum activity against strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility in diabetic patients with foot infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60(4), 819–823. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm271>
- Stein, G. E., Throckmorton, J. K., Scharmen, A. E., Weiss, W. J., Prokai, L., Smith, C. L., & Havlichek, D. H. (2016). Tissue penetration and antimicrobial activity of standard- and high-dose trimethoprim/sulfamethoxazole and linezolid in patients with diabetic foot infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(12), 2852–2858. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt267>
- Thabit, A. K., Fatani, D. F., Bamakhrama, M. S., Barnawi, O. A., Basudan, L. O., & Alhejaili, S. F. (2019). Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *International Journal of Infectious Diseases*, 81, 128–136. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.02.005>
- Traunmüller, F., Schintler, M. V., Metzler, J., Spindel, S., Mauric, O., Popovic, M., Konz, K. H., Scharnagl, E., & Joukhadar, C. (2016). Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(6), 1252–1257. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq109>
- Yusuf, S., & Syam, Y. (2018). Berdasarkan Lama Menderita Luka. *Jurnal Kesehatan Manarang*, 4(2), 87–92.