

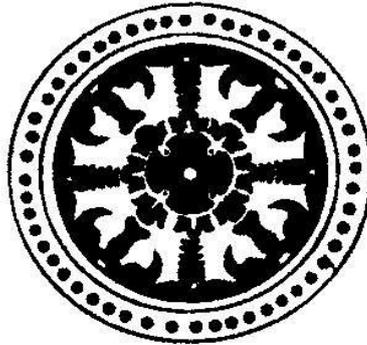
PRESENTASI KASUS

Kepada Yth :

Dipresentasikan pada :
Hari/Tanggal :
Waktu :

Dr. dr. Ida Sri Iswari, SpMK, M.Kes

INFEKSI *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* DAN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SSP *PNEUMONIAE* PADA ULKUS KRURIS ET FEMORALIS PADA PASIEN DIABETES MELITUS TYPE II



Oleh:

Corry Khathreen Olivia

Pembimbing:

Dr. dr. Ida Sri Iswari, SpMK, M.Kes

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
BAGIAN/SMF ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNUD/RS SANGLAH
DENPASAR
2017**

PENDAHULUAN

Ulkus diabetikum merupakan penyakit yang sering ditemukan dan terapinya sering mengalami kesulitan dikarenakan biasanya kasus tersebut dikonsulkan sudah terjadi komplikasi. Sehingga pengobatannya sulit dan lama.

Prevalensi penderita ulkus diabetika di Indonesia sekitar 15%, angka amputasi 30%, angka mortalitas 32% dan ulkus diabetika merupakan sebab perawatan rumah sakit yang terbanyak sebesar 80% untuk diabetes mellitus.¹ Berdasarkan rekam medis pasien di RSUP Sanglah Denpasar periode tahun 2012-2017, didapatkan hanya 37 kasus ulkus diabetikum.^{1,2}

Ulkus Diabetikum pada kaki sering menjadi pintu gerbang masuknya bakteri yang meliputi bakteri Gram positif dan negatif aerob yang menyebar cepat dan dapat menyebabkan kerusakan berat pada jaringan.³

Bakteri Gram positif aerob patogen yang umum menyebabkan infeksi adalah *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* sedangkan gram negatif adalah *Enterobacter sp*, *Citrobacter sp*, *Pseudomonas aeruginosa* belakangan ini sering sebagai penyebab infeksi oportunistik dan infeksi nosokomial pada manusia. Sebagai patogen oportunistik *P.aeruginosa* memiliki beberapa faktor yang mendukung yaitu kemampuan organisme tersebut untuk beradaptasi dengan lingkungan, memiliki mekanisme resisten *innate* terhadap berbagai macam antibiotik dan disinfektan, memiliki faktor virulensi yang merupakan senjata bagi *P.aeruginosa* dan sangat rentan pada penderita yang sudah tua atau mendapat terapi immunosupresi *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, dan *Klebsiella sp*.^{4,5} Genus *Pseudomonas* termasuk kedalam filum Proteobacteria, kelas Gamma Proteobacteria, Ordo Pseudomonadales, family Pseudomonadaceae. Secara mikroskopis *Pseudomonas sp*. termasuk ke dalam Gram-negatif *non-fastidious*. *Pseudomonas sp*. memiliki karakteristik dalam hal pembentukan pigmen. *Pseudomonas aeruginosa* belakangan ini sering sebagai penyebab infeksi oportunistik dan infeksi nosokomial pada manusia.⁶

Bakteri-bakteri yang tergolong dalam genus *Klebsiella* umumnya ditemukan di saluran cerna manusia dan binatang, serta ditemukan hidup di tanah,

air dan tumbuhan. Selain itu, beberapa dari bakteri ini juga berkaitan dengan sejumlah besar infeksi oportunistik dan infeksi nosokomial, khususnya pneumonia, infeksi luka dan infeksi saluran kemih. *Klebsiella* menunjukkan morfologi Gram negatif batang.⁷ Infeksi *Klebsiella* terutama disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae* dan *Klebsiella oxytoca* (2:1-4:1) yang dapat bermanifestasi sebagai karier asimtomatik, infeksi oportunistik (terutama pada pasien rawat inap), *community-acquired infection*, dan infeksi nosokomial. *Klebsiella* terutama menjadi penyebab infeksi saluran kemih, namun juga dapat menjadi agen penyebab infeksi jaringan lunak, endocarditis, sistem saraf pusat, bronkopneumoniae (dapat berupa lesi destruktif kronik dan multipel abses/*Friedländer's pneumonia*), abses liver, endophthalmitis, bacterial meningitis dan bacteremia.⁸

Berikut ini dilaporkan sebuah kasus ulkus diabretes di regio femoralis dan kruris yang diinfeksi oleh *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumoniae*. Kasus ini dilaporkan karena sering ditemukan namun sulit dalam penanganannya.

KASUS

Penderita laki-laki, usia 59 tahun, suku Bali, warga Negara Indonesia, dengan catatan medis 17.02.26.65, dikonsulkan dari bagian penyakit dalam pada tanggal 2 Januari 2018 dengan luka di paha dan kedua tungkai.

Pada anamnesis didapatkan keluhan utama luka pada paha kiri dan tungkai bawah kiri dan kanan. Pasien datang dengan keluhan demam, nyeri hebat, pada kedua kaki sejak 2 bulan yang lalu dan semakin memburuk sejak 2 minggu yang lalu. Pasien sudah 2 minggu tidak dapat berjalan dikarenakan lukanya. Pasien mengeluh bisul semenjak 2 bulan yang lalu. Kemudian bisul pecah dan menjadi luka yang dalam tidak kunjung sembuh sehingga menjadi ulkus. Penderita menyangkal memiliki riwayat trauma dan gatal sebelum keluhan bisul muncul sebelumnya. Penderita menyangkal riwayat alergi makanan. Penderita menyangkal riwayat asma. Penderita menderita riwayat kencing manis sejak enam belas tahun menurut pasien terkontrol. Penderita menyangkal memiliki riwayat darah tinggi. Penderita menyangkal memiliki riwayat jantung dan ginjal.

Penderita memiliki riwayat pengobatan untuk keluhan sebelumnya menggunakan obat minum cefadroxil 500 miligram setiap 12 jam , setirisin 10 miligram setiap 24 jam dan salep campur dari dokter spesialis kulit tetapi penderita tidak mengetahui nama obatnya. Pasien mendapatkan metformin 500 miligram setiap 8 jam untuk penyakit kencing manisnya dari dokter spesialis penyakit dalam.

Penderita memiliki riwayat sosial, dahulu penderita bekerja di bidang hukum dan sudah pensiun sejak satu tahun yang lalu. Penderita sehari-harinya hanya duduk dan tiduran saja karena penderita tidak kuat berdiri dan jalan lama.

Penderita tidak memiliki riwayat penyakit di dalam keluarga, tidak ditemukan keluhan ataupun penyakit yang sama dalam keluarga.

Dari pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum penderita lemes dengan kesadaran kompos mentis. Pada status present didapatkan yaitu tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 85 kali/menit, frekuensi napas 18 kali/menit dan suhu aksila 37,80C. Berat Badan: 65 Kg, Tinggi Badan: 165 Cm, *Body Mass Index (BMI)*: 23,87 atau normal. *Visual Analog Score (VAS)*: 2. Pada status generalis didapatkan bentuk kepala normosefali, pada mata tidak didapatkan konjungtiva dan ikterik. Pada pemeriksaan telinga, hidung dan tenggorokan tidak ditemukan adanya kelainan. Pada pemeriksaan toraks didapatkan suara jantung tunggal, regular, dan tidak terdapat murmur. Pada suara jantung didapatkan bunyi jantung I dan II reguler, tidak terdapat murmur dan gallop. Pada suara nafas didapatkan vesikuler, tidak terdengar *ronkhi* dan *wheezing*. Pada pemeriksaan abdomen didapatkan bising usus dalam batas normal, tidak terdapat distensi abdomen. Pada pemeriksaan ekstremitas teraba hangat, dan tidak terdapat edema. Tidak terdapat pembesaran kelenjar getah bening. Pada pemeriksaan rambut , kuku dan kelenjar keringat tidak terdapat kelainan.

Status dermatologi, pada lokasi femoralis sinistra, kruris dekstra dan sinistra didapatkan eflorisiensi berupa ulkus multipel, bentuk bulat sampai geografika diameter 1-2 cm, 2x3x0.5 sampai 1x2x0,3 cm, tepi ireguler, dinding landai, dasar jaringan nekrotik sebagian tertutup pus (Gambar 1a,1b dan 1c).



Gambar 1a. Pada regio femoralis Sinistra terdapat ulkus tertutup krusta dan pus



Gambar 1b. Pada regio kruris sinistra terdapat ulkus dengan dasar jaringan nekrotik dan sebagian tertutup pus



Gambar 1c. Pada region kruris dekstra terdapat ulkus dengan dasar jaringan nekrotik dan sebagian tertutup krusta

Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis, didapatkan diagnosis kerja pada penderita adalah ulkus femoralis sinistra dan ulkus kruris dekstra *et* sinistra. Dari bagian penyakit dalam didiagnosa dengan *chronic kidney disease stage IV*, diabetes mellitus tipe II, *moderate anemia*, dan ulkus diabetikum. Kemudian dilakukan pemeriksaan darah lengkap, fungsi hati, fungsi ginjal, albumin, kadar gula darah sewaktu, dan urine lengkap untuk penelusuran keterlibatan sistemik, serta dilakukan pemeriksaan gram dan kultur dasar luka sedang menunggu hasil.

Hasil pemeriksaan darah lengkap pada tanggal 2 Januari 2018 didapatkan **leukosit** $16,48 \times 10^4 /\mu\text{L}$ (4,1-11); eritrosit $5 \times 10^6 /\mu\text{L}$ (4,5-5,9); hematokrit 28% (36-46); trombosit $328,30 \times 10^3 /\mu\text{L}$ (140-440); hemoglobin 7.36 g/dL (12- 16); **neutrophil** 88.32% (47-80); limfosit 7.40% (13-40); monosit 2,89% (2.0-11); eosinofil 0,9% (0.0-5.0); basofil 0,49%(0.0-2.0). Pemeriksaan fungsi ginjal didapatkan BUN 28 mg/dL (8-23); serum kreatinin 3.5 mg/dL (0,5-0,9). Pemeriksaan fungsi hati didapatkan SGOT 17.0 U/L (11-27); SGPT 12.5 U/L (11-34). Pemeriksaan glukosa darah sewaktu didapatkan 305 mg/dL (70-140). Pemeriksaan albumin didapatkan 3.0 g/dL (3,4-4,8).

Penatalaksanaan yang diberikan kepada pasien adalah pemberian antibiotik sistemik cefoperazone 1 gram tiap 8 jam, paracetamol 500 miligram setiap

8 jam peroral, pada lesi di kompres terbuka dengan larutan fisiologis NaCl 0.9% di ulkus setiap 8 jam setelah kering diberikan gentamycin krim 1 % di daerah ulkus. Penatalaksanaan dari bagian interna adalah pemberian aprida 4 unit setiap 8 jam secara subcutaneous, captopril 25 miligram setiap 12 jam, amlodipine 25 miligram setiap 24 jam, dan diet ginjal dan diabetes.

PENGAMATAN LANJUTAN (16/1/2018)

Pada pengamatan lanjutan setelah pemberian antibiotik sistemik cefoperazone 1 gram tiap 8 jam yang kemudian diganti dengan ciprofloxacin 200 miligram setiap 12 jam intravena pada tanggal 9/1/2018 , paracetamol 500 miligram setiap 8 jam peroral, pada lesi di kompres terbuka dengan larutan fisiologis NaCl 0.9% di ulkus setiap 8 jam setelah kering diberikan gentamycin krim 1 % di daerah ulkus didapatkan lesi yang membaik dan mengering dan tidak didapatkan kemerahan maupun perih setelah pemberian krim.

Pada pemeriksaan fisik keadaan umum baik. Status present dan generalis dalam batas normal. Status dermatologi pada regio femoralis sinistra, kruris dekstra dan sinistra didapatkan efloresensi berupa ulkus multipel, bentuk bulat sampai geografika diameter 1-2 cm, 1x2x0,5 sampai 1x1x0.1 cm, tepi ireguler, dinding landai, dasar jaringan nekrotik sebagian tertutup pus . Pada kunjungan pasien saat ini dilakukan pemeriksaan penunjang darah lengkap.



Gambar 2a dan 2b. Pada regio femoralis Sinistra terdapat ulkus dengan dasar jaringan nekrotik dan sebagian granulasi



2C



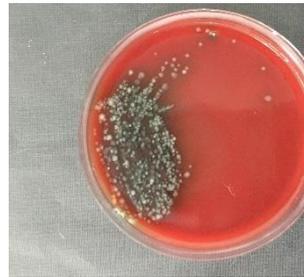
2D

Gambar 2c dan 2d. Pada regio kruris sinistra dan dekstra terdapat ulkus dengan dasar jaringan nekrotik dan sebagian tertutup pus

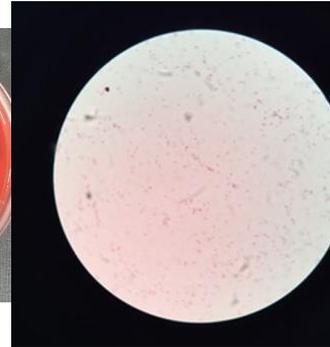
Dari kultur dasar luka dan tes sensitivitas antibiotik didapatkan hasil terisolasi bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumoniae spp. pneumoniae* pada spesimen dasar luka (Gambar 3a dan 3b). Ciprofloxacin dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi dan dilakukan perawatan luka dengan baik. Pada tanggal 2/1/18 dilakukan pemeriksaan gram didapatkan leukosit +1 dan bakteri batang gram negatif +2 (Gambar 3c). Dilakukan pemeriksaan gram ulang sebelum pasien dipulangkan pada tanggal 16/1/18 dengan hasil tidak ditemukan epitel, leukosit scanty, tidak ditemukan bakteri gram positif dan tidak ditemukan bakteri batang gram negatif.



Gambar 3a. Pertumbuhan kuman pada plate agar *Mc Konkey*



Gambar 3b. Pertumbuhan kuman pada plate agar *Blood agar*



Gambar 3c. Pemeriksaan mikroskopis gram tampak batang gram negatif

Hasil pemeriksaan darah lengkap pada tanggal 16 Januari 2018 didapatkan

	2 Januari 18	16 Januari 18	Nilai Normal
Leukosit	16,78 x 10	8.76 x10	(4,1-11)/ μ L
Eritrosit	2.75 x106	3,43 x 106	(4,5-5,9)/ μ L
Hematokrit	24,29	31,13	41-53%
Trombosit	702,80 x 10	289,5x10	150-440/ μ L
Hemoglobin	7,33	9.64	13,5-17,5 g/dl
Neutrofil	88.32	75,52	47-80%
Limfosit	7.40	13,14	13-40%
Monosit	2.89	6,17	2-11%
Eosinofil	0.90	4,48	0-5%
Basofil	0.49	0,69	0-2%
GDS	309	136	70-140 mg/dl

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang diagnosis kerja pada pasien adalah *follow up* ulkus femoralis, kruris dekstra *et* sinistra membaik

PEMBAHASAN

Diagnosis diabetes mellitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Kriteria diagnosa diabetes melitus yaitu : Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. Atau pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram atau pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik atau pemeriksaan HbA1c $\geq 6.5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standarization Program (NGSP)*.¹

Pada kasus, pasien adalah laki-laki umur 59 tahun. Dengan keluhan utama luka pada paha kiri dan tungkai bawah kiri dan kanan yang tidak kunjung sembuh. Selain itu pasien juga mengeluhkan demam, nyeri hebat, pada kedua kaki sejak 2 bulan yang lalu dan semakin memburuk sejak 2 minggu yang lalu. Pasien sudah 2 minggu tidak dapat berjalan dikarenakan lukanya. Awalnya pasien mengeluh bisul semenjak 2 bulan yang lalu. Kemudian bisul pecah dan menjadi luka yang tidak kunjung sembuh. Pasien mengatakan mempunyai riwayat penyakit diabetes 16 tahun, menurut pasien rajin kontrol mengenai penyakit diabetes melitusnya.s

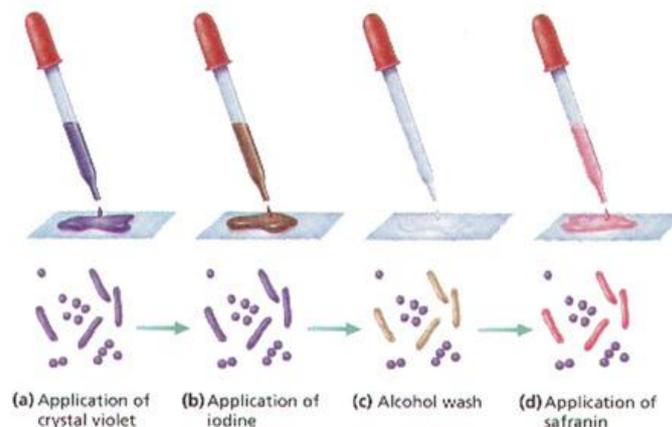
Komplikasi yang dapat terjadi pada penyakit diabetes melitus adalah komplikasi akut dan komplikasi kronik. Komplikasi kronik akan menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah jantung, tepi dan otak. Komplikasi yang mengenai pembuluh darah tepi dapat menyebabkan iskemik jaringan terutama pada kaki sehingga menyebabkan ulkus dan berbuntut pada kematian jaringan. Ada beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya ulkus diabetes, yaitu: aterosklerosis (makroangiopati dan mikroangiopati), neuropati, deformitas kaki, dan pressure. Aterosklerosis menyebabkan menurunnya sirkulasi darah ke kaki, baik sumbatan pada pembuluh darah arteri yang besar, misalnya sumbatan pada arteri poplitea atau arteri dorsalis pedis atau arteri tibialis posterior (makroangiopati), maupun sumbatan pada pembuluh darah kapiler yang kecil.²

Pada kasus, pada pemeriksaan fisik status dermatologis pada regio femoralis sinistra, kruris dekstra dan sinistra didapatkan efloresensi berupa ulkus multipel, bentuk bulat sampai geografika diameter 1-2 cm, 2x3x0.5 sampai 1x2x0,3 cm, tepi ireguler, dinding landai, dasar jaringan nekrotik sebagian tertutup pus.

Ulkus diabetik merupakan komplikasi diabetes yang sering terjadi. Ulkus diabetik disebabkan oleh proses neuropati perifer. Ulkus diabetik pada kaki sering menjadi pintu gerbang masuknya bakteri yang meliputi bakteri Gram positif dan negatif aerob yang menyebar cepat dan dapat menyebabkan kerusakan berat pada jaringan. Bakteri Gram positif aerob patogen yang umum menyebabkan infeksi ulkus diabetikum adalah *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* sedangkan gram negatif adalah *Enterobacter sp*, *Citrobacter sp*, *Pseudomonas aeruginosa* belakangan ini sering sebagai penyebab infeksi oportunistik dan infeksi nosokomial pada manusia. Untuk mengetahui jenis pasti kuman yang terdapat pada dasar luka harus dilakukan pemeriksaan kultur dan pemeriksaan gram pada ulkus.^{4,5}

Pada kasus dilakukan pewarnaan Gram dan kultur dasar luka serta uji sensitivitas antibiotik. Pewarnaan Gram ini pertama kali dikembangkan oleh seorang ahli histologik Christian Gram (1884). Dengan pewarnaan Gram, bakteri-bakteri dapat dibagi atas 2 golongan yaitu Gram positif dan Gram negatif. Gram positif warnanya violet (ungu) karena mengikat zat warna utama kristal violet. Sedangkan Gram negatif berwarna merah jambu karena melepaskan zat warna utama dan menangkap zat warna penutup *fuchsin*. Prinsip atau pokok-pokok pewarnaan Gram meliputi 4 tingkatan yaitu (Gambar 4) :

1. Pewarnaan dengan zat warna utama (kristal gentian violet yang warnanya violet).
2. Merekatkan (mengintensifkan) dengan larutan lugol.
3. Menambahkan zat dekolorisasi (bahan peluntur) misalnya alkohol atau alkohol-asam.
4. Pemberian zat penutup (*counter stain*), misalnya : larutan *fuchsin*, *safranin*.



Gambar 4. Tahap- tahap pengecatan Gram.

Pada kasus dilakukan pemeriksaan pewarnaan Gram dari dasar luka dengan hasil ditemukan leukosit +1, epitel tidak ada, dan batang gram negatif +2.

Setelah dilakukan pengecatan Gram dilanjutkan dengan kultur dasar luka dan uji sensitivitas antibiotik. Media yang digunakan adalah *agar darah* dan *agar MacConkey* yang dieramkan dalam inkubator pada suhu 37⁰C selama 24 jam. *Agar darah* digunakan untuk isolasi, menumbuhkan berbagai macam bakteri patogen dan menetapkan bentuk hemolisa dari bakteri tersebut. Media kultur tersebut kaya nutrisi yang menyediakan kondisi pertumbuhan bakteri yang optimal, pH media ini sekitar 6,8 untuk menstabilkan sel darah merah dan menghasilkan media hemolisa yang jelas. Kandungan yang didapat pada *agar darah* seperti nutrisi substrat (ekstrak hati dan pepton), NaCl, agar-agar, darah domba. Media *agar darah* merupakan media differensial yang berfungsi membedakan bakteri berdasar kemampuan bakteri melisis sel darah merah. Sedangkan media *MacConkey* agar termasuk salah satu media isolasi primer. *MacConkey* merupakan medium selektif differensial yang mengandung zat warna khusus dan karbohidrat untuk membedakan koloni yang memfermentasikan laktosa (bewarna merah jambu) dengan yang tidak memfermentasikan laktosa (tidak bewarna), ukuran dan bentuk koloni bervariasi tergantung spesies.^{9,10}

Cara melakukan kultur dan penanaman pada media agar sebagai berikut : pertama hapusan atau swab yang terdapat pada kultur swab ditanam pada media padat *agar darah* dan *agar MacConkey* kemudian dimasukkan kedalam inkubator

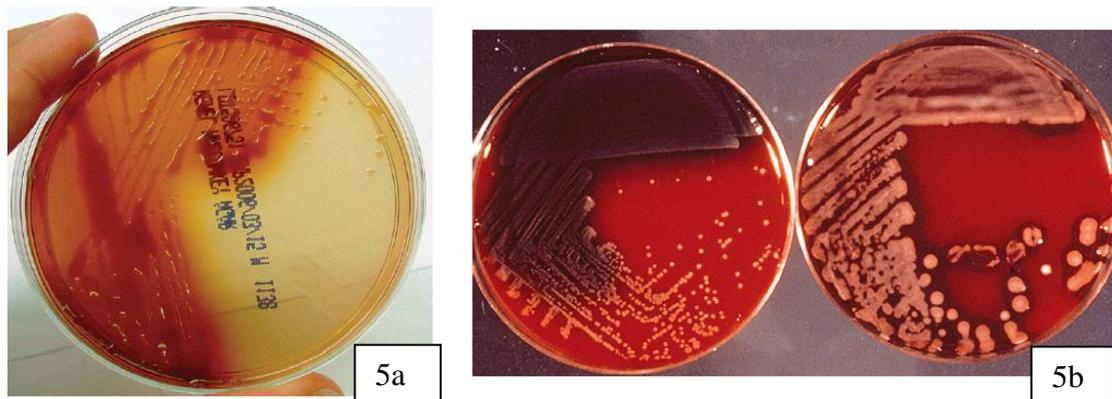
37°C selama 24 jam, setelah itu agar dibaca dan dilihat pertumbuhan dari bakterinya. Jika tumbuh dibuat direk smear dan dilakukan pewarnaan Gram. Terhadap koloni yang tumbuh juga dilakukan uji kepekaan terhadap antibiotik. Untuk melakukan uji kepekaan dan identifikasi dari bakteri dilakukan dengan menggunakan alat berupa *VITEK® 2 Compact*. *VITEK® 2 Compact* merupakan sistem identifikasi otomatis untuk mikroorganisme. Fungsi alat kesehatan ini penting karena selain bisa mengidentifikasi jenis kuman, alat ini juga mendeteksi kepekaan kuman terhadap antibiotik. Banyak kuman yang memiliki tingkat resistensi yang tinggi terhadap antibiotik. Hal ini terjadi karena pemberian antibiotik yang sembarangan dan zat kimia yang banyak tersebar di sekitar kita.

9,10

Pada kasus, hasil kultur dasar luka yang dianalisis dengan *VITEK* didapatkan hasil kemungkinan *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumoniae*. Hasil tes kepekaan antibiotika didapatkan antibiotika yang masih sensitif adalah ciprofloxacin

Ulkus diabetikum yang disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumonia* memiliki tantangan yang signifikan dalam penyembuhan dan dapat menyebabkan proses infeksi sistemik apabila tidak dirawat dengan baik, sehingga dapat menyebabkan masa rawat di rumah sakit yang berkepanjangan hingga peningkatan mortalitas. Pada kasus sudah mulai didapatkan tanda-tanda infeksi yang dapat mengarah ke sepsis seperti demam dan peningkatan marker infeksi.^{4,5}

P.aeruginosa dapat tumbuh pada semua media biakan yang lazim digunakan, karena bakteri tersebut membutuhkan molekul sederhana untuk tumbuh seperti ammonia dan karbondioksida. Proses biakan (kultur) biasa dilakukan dengan menggunakan media 5% *sheep blood agar* (SBA) dan coklat agar. Karakteristik koloni *P.aeruginosa* pada SBA adalah koloni yang menyebar dan rata, *serrated edges*, tumbuhnya berkonfluens, *metallic sheen*, menghasilkan pigmen hijau-kebiruan, merah, atau cokelat, beta hemolitik, *grapelike* atau *corn-tortilla-like odor* dan mukoid terutama pada pasien dengan cystic fibrosis. Sedangkan pada coklat agar koloni bersifat non lactose fermenter.^{6,7}



Gambar 5a: *P.aeruginosa* pada MacConkey agar. ¹²
 Gambar 5b: *P.aeruginosa* pada *sheep blood agar*. Kiri, koloni non-mukoid disertai dengan perubahan warna. Kanan, koloni mukoid tanpa perubahan warna ¹²

Sebagai pathogen oportunistik, *Pseudomonas* dapat bertahan hidup pada kondisi yang ketersediaan nutrisinya rendah (*minimal nutritional requirement*) dan mampu beradaptasi pada kisaran suhu 4°C sampai 42°C dan resisten terhadap berbagai jenis antibiotika, antiseptic dan disinfektan. *P.aeruginosa* diketahui dapat bertahan dan berkembang dalam lingkungan yang lembab dan peralatan meliputi bak pencucian, *drain*, vas bunga, kolam hidroterapi, kolam, sungai, *humidifier*, mesin cuci dan juga *distilled water*. ^{6,7}

Di komunitas sekitar 10-15% orang sehat dapat menjadi karier *P.aeruginosa* yang mengkolonisasi saluran pencernaan. Sedangkan di rumah sakit, lebih dari 30% penderita akan terkolonisasi oleh *P.aeruginosa* dalam beberapa hari di rawat di rumah sakit. Pasien yang dirawat di burn unit memiliki risiko untuk terinfeksi *P.aeruginosa* yang terinfeksi melalui udara di ruang perawatan, debu dan eschar yang menutupi luka bakar. Penyebaran melalui kontak langsung lebih berisiko seperti kontak tangan petugas medis atau secara tidak langsung melalui peralatan medis yang terkontaminasi. ⁶

Pseudomonas aeruginosa belakangan ini sering sebagai penyebab infeksi oportunistik dan infeksi nosokomial pada manusia. Sebagai patogen oportunistik *P.aeruginosa* memiliki beberapa faktor yang mendukung yaitu kemampuan organisme tersebut untuk beradaptasi dengan lingkungan, memiliki mekanisme

resisten *innate* terhadap berbagai macam antibiotik dan disinfektan, memiliki faktor virulensi yang merupakan senjata bagi *P.aeruginosa* dan sangat rentan pada penderita yang sudah tua atau mendapat terapi immunosupresi. ⁷

P.aeruginosa dapat menyebabkan terjadinya infeksi primer pada kulit. Infeksi yang paling sering terjadi adalah ulkus diabetikum. Kolonisasi pada ulkus diabetikum diikuti dengan kerusakan pembuluh darah lokal, nekrosis jaringan, dan akhirnya terjadi bacteremia (Gambar 6).⁷



Gambar 6. Kaki diabetikum yang disebabkan kuman *Pseudomonas aeruginosa*

P.aeruginosa bersifat intrinsik resisten terhadap beberapa jenis antibiotika seperti penicillin, ampicillin, cephalosporin generasi I dan II, trimethoprim-sulfametoxazole (SXT), chloramphenicol, dan tetracycline. Berdasarkan EUCAST expert rules *P.aeruginosa* intrinsik resisten terhadap Ampicillin, Amoxycillin-clavulanate, Cefazolin, Cefotaxime, Ceftriaxone, Ertapenem, Chloramphenicol, Kanamycin, Neomycin, Tetracycline, Tigecycline dan Trimetoprim/sulfametoxazole. *P.aeruginosa* dapat diterapi dengan menggunakan antipseudomonal beta-lactam dengan atau tanpa aminoglikosida.

Fluoroquinolone juga dapat digunakan sebagai pilihan terapi. Agen antimikrobia yang berfungsi sebagai antipseudomonas adalah piperacillin/tazobactam, ticarcillin, ceftazidime, cefepime, aztreonam, carbapenem (imipenem, meropenem), gentamicin, tobramycin, amikacin, netilmicin, fluoroquinolone (ciprofloxacin dan levofloxacin). Pada infeksi berat yang disebabkan oleh *P.aeruginosa*, dapat dilakukan terapi kombinasi menggunakan dua antibiotika yang bersifat bakterisidal seperti ceftazidime atau cefepime, piperacillin atau carbapenem (imipenem atau meropenem) dengan aminoglikosida (tobramycin atau amikacin).^{11,12}

Tabel 1 . Mekanisme resistensi pada *P.aeruginosa*

Mechanism	Resistance class	Example(s)
Efflux pumps	Intrinsic	MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN, MexXY-OprM (cephalosporins, carbapenems, aminoglycosides, quinolones, ureidopenicillins)
Outer membrane impermeability	Intrinsic	OprF, OprD, OprB (carbapenems, aminoglycosides, quinolones)
β -lactamases	Intrinsic	AmpC (penicillins)
Targeted mutation	Acquired	DNA gyrase, DNA topoisomerase (quinolones) MexZ (quinolones, cefepimes, aminoglycosides)
Horizontal transfer	Acquired	Metallo- β -lactamases, ESBLs (penicillins, cephalosporins, carbapenems)
Membrane changes	Adaptive	Lipid A modification (aminoglycosides, polymyxins) AmpC upregulation (penicillins)

ESBL, extended spectrum β -lactamase.

Klebsiella merupakan salah satu genus yang dikelompokkan dalam family *Enterobacteriaceae*, order Enterobacteriales, kelas Gammaproteobacteria, dan phylum Proteobacteria. Bakteri yang tergolong dalam genus *Klebsiella* menunjukkan morfologi gram negatif batang, berukuran panjang 1-2 μ m, dan umumnya dibungkus oleh suatu kapsul. Produksi kapsul akan semakin meningkat jika ditumbuhkan pada media kaya karbohidrat. Terdapat sekitar 80 tipe antigen kapsular (K) yang diketahui saat ini, di mana tipe K1, K2, K3, K5, dan K21 sering ditemukan sebagai penyebab infeksi pada manusia.^{2,4}

Bakteri dalam genus *Klebsiella* memiliki sifat fakultatif anaerob, namun tidak tumbuh baik pada kondisi obligat anaerob. Sebagian besar bakteri-bakteri

ini tumbuh pada media *simmon citrate* dan *potassium cyanide broth*, tidak memproduksi hidrogen sulfida (H₂S), beberapa menghidrolisis urea dengan lambat, memberikan hasil uji methyl red negatif, Voges-Proskauer test positif, non motil, dan tidak memproduksi indol dari typtophan (dengan beberapa pengecualian).^{3,4}

Klebsiella spp. tumbuh baik pada media pertumbuhan sederhana (*Nutrient agar*, *tryptic casein soy agar*, *bromocresol purple lactose agar*, *blood agar*), maupun pada media pertumbuhan diferensial untuk *Enterobacteriaceae* seperti *Drigalski agar*, *MacConkey agar*, *eosin-methylene blue agar* (EMB), dan *bromo-thymol blue agar* (BTB). Hampir semua *Klebsiella spp.* (kecuali *Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae subsp. rhinoscleromatis*, dan beberapa *Klebsiella pneumoniae* K1) menunjukkan karakteristik lactose fermenter. Koloni *Klebsiella spp.* umumnya bersifat mukoid, berbentuk cembung (*dome shaped*), setelah inkubasi pada suhu 30-37°C selama satu malam. Namun, *Klebsiella planticola* dan *Klebsiella terrigena* umumnya bersifat *weakly mucoid*, sementara *Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae subsp. rhinoscleromatis*, dan beberapa *Klebsiella pneumoniae* K1 tumbuh lebih lambat (sekitar 48 jam inkubasi).¹³



Gambar 2. Karakteristik koloni *Klebsiella pneumoniae* pada Blood Agar (A), mukoid (B), pada MacConkey Agar (C), pada EMB agar (D)

Infeksi *Klebsiella* terutama disebabkan oleh *Klebsiella pneumoniae* yang dapat bermanifestasi sebagai karier asimtomatik, infeksi oportunistik (terutama pada pasien rawat inap), *community-acquired infection*, dan infeksi nosokomial. *Klebsiella* terutama menjadi penyebab infeksi saluran kemih, namun juga dapat menjadi agen penyebab infeksi jaringan lunak, endocarditis, sistem saraf pusat, bronkopneumoniae (dapat berupa lesi destruktif kronik dan multipel abses/*Friedländer's pneumonia*), abses liver, endophthalmitis, bacterial meningitis dan bakteremia.^{9,13}

Klebsiella memiliki sifat *intrinsic resistant* terhadap aminopenicillin (ampicillin dan amoxicillin) dan carboxypenicillin (carbenicillin dan ticarcillin), dan penicillin lain, tetapi sensitif terhadap antibiotika golongan β -lactam lainnya. Hal ini terjadi karena produksi chromosomal class A β -lactamase yang pada *Klebsiella pneumoniae* diketahui sebagai *bla_{SHV}* dan *bla_{LEN}*. Saat ini juga telah banyak ditemukan *Klebsiella* penghasil ESBL. Secara umum isolat *Klebsiella* masih sensitif terhadap quinolone, trimethoprim-sulfamethoxazole, dan aminoglycoside.¹³

Dikatakan dari beberapa jurnal dan penelitian penggunaan antibiotika yang tepat dan perawatan luka yang baik serta pengontrolan gula darah pada pasien ulkus diabetikum akan memberikan hasil penyembuhan yang baik dan mencegah komplikasi lebih lanjut, seperti kematian atau nekrosis jaringan

Pada kasus dilakukan penatalaksanaan pemberian antibiotik sistemik cefoperazone 1 gram tiap 8 jam tetapi tidak terdapat perbaikan yang signifikan terhadap lesi kemudian diganti dengan ciprofloxacin 200 miligram setiap 12 jam intravena pada tanggal 9/1/2018, paracetamol 500 miligram setiap 8 jam peroral, pada lesi di kompres terbuka dengan larutan fisiologis NaCl 0.9% di ulkus setiap 8 jam setelah kering diberikan krim natrium fusidat 2% di daerah ulkus didapatkan perbaikan lesi yang signifikan. Prognosis pada kasus *dubius ad bonam*.

SIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumoniae* pada kasus ulkus diabetikum yang terjadi pada seorang pria berusia 59 tahun. Pada anamnesis didapatkan keluhan utama luka pada paha kiri dan tungkai bawah kiri dan kanan. Kemudian bisul pecah dan menjadi luka yang dalam tidak kunjung sembuh sehingga menjadi ulkus. Pasien mempunyai riwayat diabetes mellitus sejak 2001. Pada status dermatologis, pada lokasi femoralis sinistra, kruris dekstra dan sinistra didapatkan efloresensi berupa ulkus multipel berupa luka yang tidak kunjung sembuh menjadi ulkus kotor dengan dasar jaringan nekrotik dan terdapat pus. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan leukosit $16,78 \times 10^3 \mu\text{L}$ dan neutofil 88,32% (2/1/18), sebelum dipulangkan di lakukan pemeriksaan laboratorium didapatkan leukosit $8,76 \times 10^3 \mu\text{L}$ dan neutrophil 75,52% (16/1/18) . Kemudian dilakukan pemeriksaan mikrobiologi berupa gram dasar luka ditemukan leukosit 10-15/LPB batang gram negatif. Pada kultur didapatkan hasil bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *klebsiella pneumoniae* yang signifikan sebagai agen penyebab. Berdasarkan korelasi klinis, pemeriksaan laboratorium, Gram, dan kultur uji sensitivitas antibiotik, pemberian antibiotika disarankan menggunakan Ciprofloxacin. Pasien dirawat selama 14 hari dan diberikan terapi Ciprofloxacin 200 miligram setiap 12 jam , kompres terbuka dengan larutan fisiologis NaCl 0.9% selama 10-15 menit setiap 8 jam dan diberikan topikal natrium fusidat 2% krim tiap 12 jam setelah ulkus mengering. Pasien diberikan edukasi untuk mengontrol gula darah dan merawat luka dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Khardori R. Type 2 diabetes mellitus: Practice essentials, background, pathophysiology. Medscape [Internet]. 2017 May 3.
2. Rowe VL. Diabetic ulcers: Practice essentials, pathophysiology, etiology. Medscape [Internet]. 2017 Mar 27.
3. Buku Register Kunjungan Sub Bagian Dermatologi Umum, Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar: 2010-2017.
4. Maidina ST, Djallaludin, dan Yasmina A. Hubungan Kadar HbA1C Dengan Kejadian Kaki Diabetik Pada Pasien Diabetes Melitus di RSUD Ulin Banjarmasin April-September 2012. Banjarmasin; 2012.
5. Sumaraw D. Pola Kuman Aerob pada Kaki Diabetik dan Kepekaanya Terhadap Antibiotika di Beberapa Rumah Sakit di Manado : Fakultas Kedokteran Unsrat Manado; 2000.
6. Delden CV, Iglewski BH. Synopses : Cell to cell signaling and *Pseudomonas aeruginosa infections*. University of Rochester School of Medicine and Dentistry Rochester, New York, USA. Emerging infectious disease. Vol.4, No.4, October-December 1998.
7. Garrity, G.M., Bell, J.A., Lilburn, T.G. 2004. Taxonomic Outline of the Prokaryotes, Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 2nd Edition. DOI:10.1007/bergeysoutline200405. New York: Springer.
8. Mahon, C.R., Lehman, D.C., Manuselis, G. 2015. *Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th Edition. China : Elsevier, Saunders.
9. Greenwood, D., Barer, M., Slack, R., Irving, W. 2012. *Medical Microbiology*. 18th Edition. China : Churchill Livingstone, Elsevier.Greenwood, 298
10. Ryan,K.J., Ray,C.G. 2014. *Sherris Medical Microbiology*. 6th Edition. New York: McGraw-Hill Education.
11. VFDB: Virulence Factors of Bacterial Pathogens. Available at : <http://www.mgc.ac.cn/VFs/download.htm>. Copyright © 2003-2014 MOH Key Laboratory of Systems Biology of Pathogens, Institute of Pathogen Biology, CAMS&PUMC, Beijing, China All Rights Reserved

12. Tille PM. 2014. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 13th Edition. China : Elsevier, Mosby
13. Brisse,S., Grimont,F., Grimont,P.A.D. 2006. The Genus *Klebsiella*. Prokaryotes (2006) 6:159-196. DOI: 10.1007/0-387-30746-x_8