



Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi

(Journal of Management and Pharmacy Practice)



Kerjasama dengan :



Direktorat
Bina Pelayanan Kefarmasian



Ikatan Apoteker Indonesia



Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (JMPF)

Journal of Management and Pharmacy Practice

DAFTAR ISI

Pengantar dari Penyunting	ii
Formulir untuk Berlangganan Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi	iii
 Analisis Efektivitas <i>Booklet</i> Obat terhadap Tingkat Kepatuhan Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 <i>Atika Wahyu Puspitasari, Retnosari Andrajati, Anton Bahtiar</i>	 195-202
 Pengaruh Pemberian Obat Antihipertensi terhadap Penurunan Tekanan Darah Pasien Stroke Iskemik Akut yang Menjalani Rawat Inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta <i>Wahyu Sedjatiningsih, Zullies Ikawati, Abdul Gofir</i>	 203-208
 Evaluasi Implementasi Standar Pelayanan Kefarmasian oleh Apoteker di Apotek Kabupaten Bantul <i>Prabasiwi Nur Fauziah, Satibi</i>	 209-213
 Analisis Peramalan Kebutuhan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan Kategori A Tahun 2011. <i>Devie Ronald Lumy</i>	 214-219
 Analisa Pola Peresepan Berdasarkan Peresepan Elektronik di Puskesmas Gunung Kidul <i>Zakiah Oktafiani Lutfan Lazuardi, Hari Kusnanto</i>	 220-224
 Pengaruh Kualitas Pelayanan terhadap Kepuasan dan Loyalitas Pasien Rawat Inap: Kajian Empirik Rumah Sakit Islam Fatimah Cilacap <i>Zakki Kholid, Suci Paramithasari Syahlani, Satibi</i>	 225-230
 Analisis Strategi Bisnis PT. Soho Industri Farmasi Regular <i>Anna Karina Algustie, Basu Swastha Dharmmesta</i>	 231-238
 Analisis Sikap Konsumen terhadap Perluasan Merek Prenagen <i>Kresy Arba Yuniar, Lukman Hakim, Wakhid Slamet Ciptono</i>	 239-244
 Evaluasi Penggunaan Antibiotika pada Infeksi Kaki Diabetik (Studi Kasus Rawat Jalan di Poliklinik Endokrinologi RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta) <i>Ninisita Sri Hadi, Djoko Wahyono, I Dewa Putu Pramantara S.</i>	 245-249
 Analisis Efektivitas dan Biaya Penggunaan Zink pada Anak dengan Diare Akut di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta Tahun 2011 <i>Sudewi Mukaromah Khoirunnisa, Tri Murti Andayani, Inayati</i>	 250-257

EVALUASI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA INFEKSI KAKI DIABETIK: STUDI KASUS RAWAT JALAN DI POLIKLINIK ENDOKRINOLOGI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

EVALUATION OF ANTIBIOTICS USAGE AMONGST PATIENTS WITH DIABETIC FOOT INFECTION: PROSPECTIVE COHORT STUDY AT ENDOCRINOLOGY CLINIC OF SARDJITO HOSPITAL

Ninisita Sri Hadi ¹⁾, Djoko Wahyono¹⁾, I Dewa Putu Pramantara S.²⁾

1) Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

2) SMF Geriatrik RSUP Dr Sardjito Yogyakarta.

ABSTRAK

Kaki diabetik merupakan salah satu komplikasi kronik pada penyandang Diabetes Melitus (DM). Seiring dengan meningkatnya jumlah penyandang DM, maka prevalensi kaki diabetik diperkirakan akan meningkat juga. Manifestasi dari kaki diabetik berupa ulkus, infeksi, ganggren, dan artropi charcot. Lima puluh persen penyandang ulkus akan berkembang menjadi infeksi dan bila infeksi tidak tertangani dengan segera dan tepat maka akan menyebabkan tindakan amputasi. Hal terpenting dalam terapi infeksi adalah pemilihan antibiotika yang tepat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran penggunaan antibiotika, kesesuaian dengan *guideline* dan hasil kultur pus, efektivitas terapi dan keamanan obat pada infeksi kaki diabetik di Poliklinik Endokrinologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Penelitian observasional dilakukan dengan pengambilan data secara prospektif pada penyandang infeksi kaki diabetik di Poliklinik Endokrinologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama bulan November 2011-Januari 2012. Pengambilan data meliputi data karakteristik subyek, penggunaan antibiotika dan obat lain, tanda-tanda infeksi secara visual dan data laboratorium. Dilakukan analisa deskriptif terhadap karakteristik subyek, pola penggunaan antibiotika, kesesuaian penggunaan antibiotika berdasarkan *guideline* dan hasil kultur pus, efektifitas terapi, dan keamanan obat.

Pola penggunaan antibiotika terbanyak yaitu dengan pola terapi tunggal (68,9%), dengan antibiotika terbanyak adalah ciprofloksasin (36,7%), dan cefadoksil (43,3%). Pola terapi kombinasi sebesar 31,1% dengan kombinasi 2 antibiotika yang terbanyak adalah ciprofloksasin dengan Clindamisin (37%). Persentase ketidaksesuaian terhadap *guideline* atau hasil kultur pus sebesar 31%, efektivitas penggunaan antibiotika 84,4% dan 5,7% terdapat interaksi yang potensial terjadi antara antibiotika dengan obat lain.

Kata kunci : infeksi kaki diabetik, antibiotika, kesesuaian, efektivitas, keamanan obat.

ABSTRACT

Diabetic foot is common foot problems in persons with diabetes mellitus. It is suggested that the prevalence of diabetic food cases increase along with the growing number of patients with diabetes mellitus. Diabetic foot commonly appears with manifestation of ulcers, infection, gangrene and Charcoat atrophy. Infection occurs in fifty percent of diabetic foot with ulcers that could lead to amputation if it is not immediately and appropriately treated. Proper antibiotics treatment prevents diabetic foot patient from amputation. This study aimed to understand the pattern of antibiotics usage amongst diabetic foot patients.

The appropriateness of antibiotics therapy against current guideline was studied and compared with culture and sensitivity test results. Effectiveness of therapy and patient's safety was then evaluated. Prospective cohort approach was used to this study. Data of diabetic foot patients was collected during November 2011 – January 2012 at Endocrinology Clinic of Sardjito Hospital. Collected variables included subject characteristics, antibiotics and other medication treatments, visual sign of diabetic foot infection and laboratory test results. Descriptive analysis was then conducted toward all variables.

Majority of subjects obtained single therapy of antibiotic when diagnosed with diabetic foot infection. These antibiotics were ciprofloxacin and cefadroxil. Combination of 2 antibiotics were about 31,1%, ciprofloxacin with clindamycin was the most combination in this therapy (37%). About 28.7% of antibiotics therapy was not appropriate with existing guideline. Culture and sensitivity tests strengthen this inappropriateness. It was found that 84.4% of antibiotics therapy was effective. However, there were 5.7% of antibiotic orders that potentially interact negatively with other medication during therapy.

Keywords: diabetic food infection, antibiotic, appropriateness, effectiveness, drug safety

PENDAHULUAN

Kaki Diabetik merupakan salah satu komplikasi kronik pada penyandang Diabetes Melitus (DM). Seiring dengan meningkatnya jumlah penyandang DM, maka prevalensi kaki

diabetes diperkirakan akan meningkat juga (Anonim, 2009). Indonesia menempati urutan keempat terbesar dalam jumlah penyandang DM di dunia setelah negara India, Cina, dan Amerika. Secara epidemiologi, diperkirakan bahwa pada tahun 2030 prevalensi penyandang DM di Indonesia mencapai 21,3 juta orang (Anonim, 2010).

Penulis Korespondensi :

Ninisita Sri Hadi

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Jalan Sekip Utara Yogyakarta.

Email :

Menurut Waspadji (2009) pada penyandang DM tipe 2 dengan kadar gula darah yang melebihi nilai normal, yang apabila tidak terkontrol selama beberapa dekade, penyakit DM ini akan menimbulkan komplikasi kronik yang dapat berakibat fatal. Komplikasi kronik DM pada dasarnya terjadi pada semua pembuluh darah di seluruh tubuh (angiopati diabetik). Angiopati diabetik dibagi menjadi 2 yaitu mikrovaskular dan makrovaskular. Penyulit kronik DM meliputi mikrovaskular (gangguan ginjal dan retina mata), makrovaskular (penyakit jantung koroner, gangguan pembuluh darah kaki, pembuluh darah otak), mikro dan makrovaskular (neuropati, rentan infeksi).

Salah satu komplikasi DM yang sering dijumpai adalah kaki diabetik, yang dapat bermanifestasikan sebagai ulkus, infeksi, ganggren, dan artropati charcot. Sekitar 15% penyandang DM dalam perjalanan penyakitnya akan mengalami komplikasi ulkus diabetik terutama ulkus di kaki (Cahyono, 2007). Menurut Citron dkk. (2007) bahwa 50% penderita ulkus akan berkembang menjadi infeksi. Bila infeksi ini tidak ditangani dengan segera maka akan menyebabkan tindakan amputasi.

Pemilihan antibiotika yang tepat merupakan faktor penting dalam terapi infeksi kaki diabetik dalam meningkatkan luaran pasien. Antibiotika yang dipilih harus efektif terhadap mikroorganisme penyebab infeksi dan harus tepat jenis, dosis, aturan pakai, rute serta durasi pemberian. Pemilihan yang tidak tepat akan berpotensi terhadap kegagalan terapi, timbulnya resistensi, komplikasi serta biaya yang mahal (Caputo, 2000).

Ulkus kaki diabetik adalah penyakit yang paling umum terjadi dan dapat mengganggu kenyamanan hidup, bahkan dapat menyulitkan penyandang dalam melaksanakan tugasnya sehari-hari. Pada umumnya penyandang ulkus kaki diabetik datang ke rumah sakit untuk mendapatkan perawatan setelah ulkus menjadi infeksi. Terapi dan perawatan infeksi kaki diabetik ini memerlukan penanganan yang khusus dan ketepatan pemilihan antibiotika. Berdasarkan hal tersebut diatas, dalam rangka meningkatkan hasil terapi/luaran dan pencegahan amputasi tungkai bawah akibat infeksi diabetik, maka

perlu dilakukan evaluasi penggunaan antibiotika pada penyandang infeksi kaki diabetik

METODE

Subyek penelitian adalah pasien DM dengan infeksi kaki di Poliklinik Endokrinologi RSUP Dr Sardjito Yogyakarta yang berjumlah 32 pasien. Bahan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini berupa rekam medik pasien dan hasil wawancara dengan pasien rawat jalan dengan diagnosa infeksi kaki diabetik di Poliklinik Endokrinologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Alat penelitian yang digunakan adalah Formulir Pemantauan Pasien. Formulir ini berisikan identitas pasien, kondisi infeksi, terapi yang didapatkan sewaktu perawatan serta hasil kultur pus. Alat penelitian lain adalah berupa *Guideline* dari *Infectious Disease Society America / IDSA* (2004) (Lipsky, 2004), Konsensus dari *Scottish Diabetes Group* dan *Scottish Infectious Diseases Society* 2009 (Leese dkk., 2009) dan literatur-literatur yang terkait dengan penelitian.

Pasien yang datang untuk melakukan perawatan dan terapi infeksi kaki di Poliklinik Endokrinologi, sebelum dilakukan perawatan dan terapi pasien diberi penjelasan mengenai tujuan pertemuan dan ditawarkan kesediaannya untuk terlibat dalam penelitian. Pasien yang bersedia diberikan *inform consent*, menjawab pertanyaan umum melalui wawancara. Pada awal perawatan dilakukan pengambilan foto luka dan pada akhir perawatan dilakukan pencatatan terapi melalui resep dan rekam medik pasien untuk mengevaluasi penggunaan antibiotika pada pasien infeksi kaki diabetik di Poliklinik Endokrinologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Data yang telah dikelompokkan atau ditabulasi kemudian dianalisis secara kuantitatif berupa analisis deskriptif disajikan dalam bentuk tabel distribusi dan frekuensi dalam 5 kategori. Kategori pertama meliputi gambaran umum subyek infeksi kaki diabetik, kategori kedua meliputi pola penggunaan antibiotika, kategori ketiga meliputi kesesuaian pemilihan antibiotika berdasarkan *guideline* dan hasil kultur pus, kategori keempat meliputi efektivitas penggunaan antibiotika dan kategori kelima meliputi keamanan penggunaan antibiotika.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik subyek pada penelitian ini yang terbanyak adalah rentang umur 50-59 tahun dengan jumlah laki-laki dan perempuan yang sama. Lama menderita DM yang terbanyak adalah > 5 tahun dan > 10 tahun dengan episode infeksi yang terbanyak adalah episode pertama.

Tabel I memperlihatkan bahwa untuk terapi infeksi kaki diabetik banyak digunakan antibiotika tunggal dan dari 87 kunjungan didapatkan 60 kunjungan dengan terapi tunggal. Terapi ini lebih banyak digunakan dengan derajat infeksi 2 (81,7%), dengan pemilihan antibiotika oral terbanyak yaitu cefadroksil yang merupakan golongan cefalosporin generasi 1 (43,3%) dan ciprofloksasin yang merupakan golongan fluoroquinolon (36,7%). Pemilihan antibiotika tunggal ini sesuai dengan yang disarankan oleh IDSA tahun 2004, untuk derajat infeksi 2/3 disarankan menggunakan cefaleksin yang merupakan cefalosporin generasi 1 atau levofloksacin yang merupakan golongan fluoroquinolon. Pada penelitian ini digunakan cefadroksil yang merupakan satu golongan antibiotika dengan cefaleksin dan ciprofloksasin yang merupakan satu golongan dengan levofloksacin.

Terapi kombinasi 2 antibiotika digunakan pada 27 dari 87 kunjungan. Terapi kombinasi 2 antibiotika yang paling banyak digunakan adalah kombinasi ciprofloksasin dengan clindamisin untuk derajat infeksi 2 (22,2%) sedangkan untuk infeksi derajat 3 lebih banyak digunakan kombinasi ciprofloksasin dengan clindamisin (14,8%) dan kombinasi cefadroksil dengan clindamisin (14,8%). Pemilihan kombinasi ciprofloksasin dengan clindamisin sesuai dengan yang disarankan oleh IDSA tahun 2004 untuk derajat infeksi 2/3.

Tabel II menunjukkan bahwa ada 27 ketidaksesuaian dari 87 kunjungan yang mendapatkan antibiotika dalam penelitian ini (31%) terhadap *guideline* dan hasil kultur pus. Ketidaksesuaian terhadap *guideline* meliputi ketidaksesuaian pemilihan antibiotika tunggal, antibiotika kombinasi dan ketidaksesuaian terhadap aturan pakai untuk terapi infeksi kaki diabetik.

Efektivitas penggunaan antibiotika pada infeksi kaki diabetik didapatkan bahwa 2 pasien (6,2%) infeksiya tidak membaik (tetap), tanda – tanda infeksi yang semakin berkurang (membaik) 26 pasien (84,4%), dan infeksi sudah tidak tampak (sembuh) 4 pasien (9,4%). Faktor

Tabel I. Jenis antibiotika tunggal dan kombinasi yang digunakan pasien infeksi kaki diabetik pada 87 kunjungan di Poliklinik Endokrinologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode November 2011 – Januari 2012

Antibiotika peroral		Kunjungan		
		Jumlah (%)	Derajat infeksi 2 (%)	Derajat infeksi 3 (%)
Antibiotika tunggal				
Cefadroksil		26 (43,3)	21 (35)	5 (8,3)
ciprofloksasin		22 (36,7)	19 (30,6)	3 (4,9)
Co-amoxiclav		6 (10)	5 (8,3)	1 (1,7)
Tetracycline		2 (3,3)	2 (3,3)	0 (0)
Cefixime		1 (1,7)	0 (0)	1 (1,7)
Cotrimoksazol		1 (1,7)	1 (1,6)	0 (0)
Clindamisin		1 (1,7)	0 (0)	1 (1,7)
Chloramphenicol		1 (1,7)	1 (1,7)	0 (0)
Total		60 (100)	49 (81,7)	11 (18,3)
Antibiotika kombinasi				
ciprofloksasin	Clindamisin	10 (37)	6 (22,2)	4 (14,8)
	Co-amoxiclav	1 (3,7)	1 (3,7)	0 (0)
	Kotrimoxazole	1 (3,7)	0 (0)	1 (3,7)
	Cefadroksil	1 (3,7)	1 (3,7)	0 (0)
Cefadroksil	Clindamisin	4 (14,8)	0 (0)	4 (14,8)
	Chloramphenicol	1 (3,7)	1 (3,7)	0 (0)
Cefixime	Clindamisin	2 (7,4)	1 (3,7)	1 (3,7)
	Metronidazole	1 (3,7)	0 (0)	1 (3,7)
Co-amoxiclav	Clindamisin	2 (7,4)	1 (3,7)	1 (3,7)
	Sultamicilin	1 (3,7)	1 (3,7)	0 (0)
Clindamisin	Sultamicillin	3 (11,2)	1 (3,7)	2 (7,5)
Total		27	13 (48,1)	14 (51,9)

Tabel II. Ketidaksesuaian penggunaan antibiotika berdasarkan *guideline* dan hasil kultur pus yang digunakan pasien infeksi kaki diabetik pada 87 kunjungan di Poliklinik Endokrinologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode November 2011 – Januari 2011

No	Jumlah kunjungan	Antibiotika peroral	Analisa
1	2	Cefadroksil 500 mg 3 x 1	Aturan pakai seharusnya setiap 12 jam
2	1	Cefixime 100 mg 2 x 1 Clindamisin 300 mg 4 x 1	Cephalosporin generasi 3 + Clindamisin digunakan untuk derajat infeksi 3/4, pada kasus ini kombinasi digunakan untuk kasus 2
3	4	Cefadroksil 500 mg 2 x 1 Clindamisin 300 mg 3 x 1	Tidak ada kombinasi cephalosporin generasi 1 + Clindamisin untuk derajat infeksi 3
4	1	Ciprofloksasin 500 mg 2 x 1 Co-amoxiclav 625 mg 3 x 1	Tidak ada kombinasi fluoroquinolon + penicillin/ <i>beta laktamase inhibitor</i>
5	1	Co-amoxiclav 625 mg 3 x 1 Sultamicillin 375 4 x 1	Tidak ada kombinasi penicillin/ <i>beta laktamase inhibitor</i> + penicillin/ <i>beta laktamase inhibitor</i> Dosis sultamicillin 375 mg 2 x 1
6	1	Cotrimoksazol 480 mg 2 x II Ciprofloksasin 500 mg 2 x 1	Tidak ada kombinasi cotrimoksazol + fluoroquinolon
7	1	Cefixime 100 mg 2 x 1	Pemilihan antibiotika yang tidak tepat
8	1	Sultamicillin 375 mg 4 x 1 Clindamisin 300 mg 3 x 1	Tidak ada kombinasi penicillin/ <i>beta laktamase inhibitor</i> + Clindamisin Dosis sultamicillin 375 mg 2 x 1 No kunjungan 80,81 terapi tidak sesuai hasil kultur pus
9	1	Cefixime 100 mg 2 x 1 Metronidazole 500 mg 3 x 1	Tidak ada kombinasi cephalosporin generasi 3 + Clindamisin
10	1	Ciprofloksasin 500 mg 2 x 1	Untuk pasien CKD stage V pemberiannya setiap 24 jam
11	1	Ciprofloksasin 500 mg 2 x 1 Clindamisin 300 mg 3 x 1	Tidak sesuai hasil kultur pus
	1	Ciprofloksasin 500 mg 2 x 1	
	1	Chloramphenicol 250 mg 3 x 1 Cefadroksil 500 mg 2 x 1	Tidak ada kombinasi chloramphenicol + cephalosporin generasi 1
12	1	Cefadroksil 500 mg 2 x 1 Ciprofloksasin 500 mg 2 x 1	Tidak ada kombinasi cephalosporin generasi 1 dengan fluoroquinolon
13	1	Ciprofloksasin 500 mg 2 x 1	Tidak sesuai hasil kultur pus
	1	Co-amoxiclav 625 mg 3 x 1 Clindamisin 300 mg 3 x 1	Tidak ada kombinasi penicillin/ <i>beta laktamase inhibitor</i> + Clindamisin
14	2	Tetracycline 250 mg 3 x 1	Jarak pemberian seharusnya setiap 6 jam
15	2	Chloramphenicol 250mg 3 x 1	Jarak pemberian seharusnya setiap 6 jam
Total			27

utama yang berpengaruh dalam terapi infeksi kaki diabetik adalah pemilihan antibiotika yang tepat, meskipun dalam penelitian ini ada 31% ketidaksesuaian penggunaan antibiotika berdasarkan *guideline* dan hasil kultur pus tetapi persentase perbaikan dalam penelitian ini cukup tinggi. Hal ini dikarenakan adanya faktor – faktor lain yang berpengaruh dalam proses terapi infeksi selain antibiotika, yaitu faktor debridemen yang tepat, pengurangan tekanan serta kontrol kadar glukosa darah.

Keamanan obat dalam penelitian ini dilihat dari sisi efek samping, kontra indikasi

dan interaksi obat. untuk efek samping tidak ditemukan catatan khusus mengenai efek samping di rekam medik ataupun yang dikeluhkan pasien. Dari jumlah total 32 pasien infeksi kaki diabetik terdapat 9 pasien dengan usia lanjut, dan tidak ditemukannya penggunaan antibiotika yang dikontraindikasikan. Terdapat 5 kejadian interaksi obat antara antibiotika dengan obat lain. Interaksi tersebut yaitu ciprofloksasin /cotrimoksazole dengan glimepiride yang dapat menimbulkan hipoglikemia, ciprofloksasin dengan komponen zink/kalsium dalam sediaan obat. Interaksi tersebut dapat menyebabkan

menurunkan absorpsi ciprofloksasin karena terbentuknya kompleks khelat antara ciprofloksasin dengan kation (*zink/calsium*) (Novelli dkk, 2004; Lacy dkk, 2010). Interaksi antara ciprofloksasin dengan amitriptillin dapat menyebabkan meningkatnya toksisitas amitriptillin dengan manifestasi perpanjangan nilai QT (Lacy dkk., 2010)

KESIMPULAN

Pola penggunaan antibiotika yang paling banyak yaitu terapi tunggal dengan persentase 68,9%. Penggunaan antibiotika tunggal yang banyak digunakan adalah cefadoksil (43,3%) dan ciprofloksasin (36,7%) sedangkan untuk penggunaan antibiotika kombinasi sebesar 31,1% dengan pola kombinasi yang banyak digunakan adalah kombinasi ciprofloksasin dengan clindamisin sebesar 37%. Berdasarkan kesesuaian pemilihan antibiotika didapatkan 31% ketidaksesuaian berdasarkan *guideline* atau hasil kultur pus. Efektivitas penggunaan antibiotika didapatkan bahwa 84,4% atau 26 subyek mengalami perbaikan infeksi. Tidak terjadi adanya kontraindikasi (0%) dan ada 5 kejadian (5,7%) interaksi antara antibiotika dengan obat lain yang potensial terjadi.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2009, *Pedoman Penatalaksanaan Kaki Diabetik*, PERKENI, Jakarta.
- Anonim, 2010, *Diabetes Melitus dapat Dicegah*, <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/1314-diabetes-melitus-dapat-dicegah.html> diakses Agustus 2011.
- Cahyono, S.B., 2007, Manajemen Ulkus Kaki Diabetik, Dexa Media, *Jurnal Kedokteran dan Farmasi*, 20: 105-107.
- Caputo, 2000, G.M., *The Foot in Diabetes*, John Wiley & Sons Ltd, New York, USA, 144.
- Citron D.M., Goldstein E.J.C., Merriam C.V., Lipsky B.A., Abramson M.A., 2007, Bacteriology of Moderate to Severe Diabetic Foot Infection and In Vitro Activity of Antimicrobial Agents, *J Clin Microbiol*, 45: 2819-2823
- Lacy. C.F., Armstrong L., Goldman N.P., Lance L.L., 2010, *Drug Information Handbook*, Lexi-Comp, Amerika
- Leese G., Nathwani O., Young M., seaton A., Kennon B., Hopkinson H., Stang D., Lipsky B., Jeffcoate W., Berendt T., Use of Antibiotic in People with Diabetic Foot Disease : A Consensus Statement, *Diab Foot J*, 12: 1-10
- Lipsky B.A., 2008, Infectious Problems of The foot in Diabetic Patient, *The Diabetic Foot*, Levin and O'Neal's The Diabetic Foot, Amerika, 312-313
- Novelli A., Mini E., Mazzei T, 2004, Pharmacological Interaction between Antibiotics and Other Drugs in the Treatment of Lower Respiratory Tract Infection, *Eur Respir J*, 28, 241-242
- Waspadji S., 2009 Diabetes Melitus, Penyulit Kronik dan Pencegahannya, *Penatalaksanaan Diabetes Terpadu*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, halaman 177