

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

2.1.1 Definisi Demam Tifoid

Demam tifoid merupakan infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Salmonella enterica serovar typhi* (*S typhi*). Bakteri *Salmonella typhi* sebagian besar menyerang saluran pencernaan (DeVos⁴, 2024). Sejumlah negara berkembang tinggal di wilayah tropis dan subtropis, tempat demam tifoid sering terjadi. Tifoid telah menyebar di seluruh Indonesia. Di daerah dimana demam tifoid sering terjadi, infeksi demam tifoid sering terjadi pada musim kemarau dan awal musim penghujan. Di Indonesia, infeksi demam tifoid sering dikaitkan dengan faktor lingkungan, seperti riwayat penyakit sebelumnya (Fauziah & Komarudin, 2024).

Demam tifoid merupakan penyakit demam akut yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Salmonella enterica* khususnya turunannya yaitu *Salmonella typhi*. Tetapi demam tifoid juga dapat disebabkan oleh *Salmonella paratyphi* A, *Salmonella typhi* B dan *Salmonella paratyphi* C (Rahmasari & Lestari, 2018). Menurut *World Health Organization* (WHO) demam tifoid merupakan infeksi sistemik yang dapat mengancam jiwa dan disebabkan oleh bakteri *Salmonella enterica* serotipe typhi. Penyebaran penyakit ini dapat melalui makanan maupun air yang telah terkontaminasi. Biasanya gejala yang timbul pada demam tifoid dapat berupa demam tinggi yang berkepanjangan, kelelahan, sakit

kepal, mual dan muntah serta masalah pencernaan seperti diare. Penyakit ini dapat mengalami komplikasi pada beberapa kasus seperti perforasi usus atau pendarahan internal (Vanderslott et al., 2023)

2.1.2 Etiologi Demam Tifoid

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri dari Genus *Salmonella*. Bakteri *Salmonella* berbentuk batang, gram negatif tidak membentuk spora, motil, berkapsul dan mempunyai flagella (bergerak dengan rambut getar). Bakteri *Salmonella* dapat hidup sampai beberapa minggu di alam bebas seperti di dalam air, sampah dan debu (Rahmat et al., 2019).

Bakteri *Salmonella* dapat mati dengan pemanasan (suhu 60°C) selama 15 menit, pemanasan, dan khlorinisasi. Genus *Salmonella* terdiri dari 2 spesies, pertama *Salmonella enterica* dan kedua *Salmonella bongori* (disebut juga subspecies V). *Salmonella enterica* dibagi menjadi enam jenis subspecies yang dibedakan berdasarkan dengan komposisi karbohidrat, flagell, dan struktur lipopolisakarida. Subspecies dari *Salmonella enterica* antara lain subspecies *Enterica*, subspecies *Salamae*, subspecies *Arizonae*, subspecies *Diarizonae*, subspecies *Houtenae*, subspecies *Indica* (Rahmat et al., 2019)

2.1.3 Patofisiologi Demam Tifoid

Penyebab demam tifoid adalah bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi*. Bakteri *Salmonella typhi* merupakan bakteri basil gram negatif anaerob fakultatif. Bakteri *Salmonella* akan masuk

kedalam tubuh melalui oral bersamaan dengan makanan dan minuman yang telah terkontaminasi. Sebagai bakteri akan dimusnakan dalam lambung oleh asam lambung. Sebagian bakteri *Salmonella* yang lolos akan segera menuju ke usus halus tepatnya di ileum dan jejunum untuk berkembang biak. Bila sistem imun hormonal mukosa (IgA) tidak lagi baik dalam merespon, maka bakteri akan menginvasi kedalam sel epitel usus halus (terutama sel M) dan ke lamina propia. Di lamina propia bakteri akan difagositosis oleh makrofag. Bakteri yang lolos dapat berkembang biak di dalam makrofag dan masuk ke dalam sirkulasi darah (bakteri I) (Levani & Prastya, 2020).

Demam (pireksia) adalah kondisi ketika pertahanan alami tubuh melemah karena peningkatan stres oksidatif mukosa yang disebabkan oleh IL-1. Pengaturan suhu tubuh melibatkan keseimbangan antara produksi dan pelepasan panas, baik dalam kondisi normal maupun saat demam. Demam digunakan sebagai mekanisme pengaturan dalam suhu tubuh, dengan peningkatan metabolisme akhir sebesar 10% untuk setiap peningkatan suhu sebesar 10°C. Pirogen merupakan akar penyebab penyakit. Ada dua jenis parasit yaitu endogen dan eksogen. Demam tinggi berpotensi menyebabkan kejang pada bayi dan anak-anak. Menurut penelitian, jumlah mikroorganisme yang dapat menyebabkan wabah penyakit ialah antara 10⁵ dan 10⁶, tetapi jumlah mikroorganisme yang dapat menyebabkan wabah mungkin sedikit lebih tinggi. Semakin banyak *Salmonella typhi* yang

ada, semakin banyak orang yang mengembangkan klinis. Namun, durasi inkubasi tidak memengaruhi jenis klinis yang berulang (Ondang & Noveiius, 2022).

2.1.4 Epidemiologi Demam Tifoid pada Anak

Data global pada tahun 2010, diperkirakan 26,9 juta kasus demam tifoid diseluruh dunia. Demam tifoid banyak dijumpai di negara-negara berkembang dan pada daerah tropis dengan angka kejadian sekitar 21 juta dan berakhir kematian sekitar 700 kasus. Hal ini menyebabkan demam tifoid masih menjadi masalah serius. Berdasarkan studi epidemiologi yang dilakukan di 5 negara Asia, insidensi kasus demam tifoid di Indonesia sekitar 81,7 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Angka tersebut masih dibawah Pakistan 451,7 kasus per 100.00 penduduk per tahun dan India 493,5 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Prevelensi angka kejadian demam tifoid di Indonesia menurut data Kementrian Kesehatan RI menyebutkan sekitar 350-810 per 100.000 penduduk. Itu artinya tiap tahun ada 600.000-1.500.000 kasus demam tifoid (Levani & Prastya, 2020).

Insiden demam tifoid di Indonesia banyak di jumpai pada kalangan usia 3-19 tahun. Selain itu demam tifoid berrada pada aposisi ke-3 dengan penyakit terbanyak pada pasien rawat inap di rumah sakit dari 10 pola penyakit. Prevalensi kejadian kasus di Indonesia mencapai 350-810 per 100.000 populasi atau dengan kata lain di Indonesia mencapai 1,6% dan berada pada posisi ke-5 pada golongan penyakit

menular dan menduduki posisi ke-15 penyebab kematian di semua kalangan umur di Indonesia.

Provinsi Jawa Tengah merupakan provinsi dengan kasus demam tifoid tertinggi, yaitu 244.071 kasus yang tersebar di kabupaten/kota. Kabupaten Tegal berada urutan ke 5 dengan jumlah kasus demam tifoid tertinggi, mencapai 11.387 kasus yang tersebar di seluruh Kecamatan, yang berarti kasus demam tifoid meningkat 165 kasus dibandingkan dengan tahun 2015 (Ulfa & Handayani, 2018)

2.1.5 Penatalaksanaan Terapi Demam Tifoid

Menurut Kemenkes RI (2018) Penataksanaan demam tifoid terdapat dua jenis yaitu penatalaksanaan secara nonfarmakologi atau terapi suportif dan penatalaksanaan farmakologi

1. Penatalaksanaan nonfarmakologi
 - a. Tirah baring
 - b. Pemberian cairan (oral/parenteral)
 - c. Diet kalori dan protein, rendah serat (selulose)
2. Penatalaksanaan farmakologi
 - a) Antipiretik

Terapi antipiretik pada pasien demam tifoid bertujuan untuk meredakan demam yang muncul akibat bakteri *Salmonella typhi*. Antibiotik yang umum digunakan berupa parasetamol atau ibuprofen. Obat ini bekerja dengan cara menghambat produksi prostaglandin, zat yang meningkatkan suhu tubuh melalui

hipotalamus. Pada penggunaan obat-obat antipiretik pada demam tifoid harus sesuai dengan dosis yang telah dianjurkan, terutama pada anak-anak (Saputra, 2021).

b) Antiemetik (apabila terjadi mual muntah)

Terapi antiemetik yang dapat digunakan pada pasien demam tifoid yang mengalami mual muntah yang diakibatkan oleh bakteri *Salmonella typhi* yaitu Metoklopramid dan Ondansetron. Metoklopramid berfungsi untuk mempercepat pengosongan lambung serta mengurangi rasa mual. Pada ondansetron dapat berfungsi untuk mengatasi mual berat yang biasanya lebih aman pada anak-anak (Rahmasari & Lestari, 2018)

c) Vitamin

Vitamin yang dapat diberikan pada demam tifoid dapat berupa suplemen yang dapat meningkatkan kekebalan tubuh terutama dapat membantu pemulihan demam tifoid. Vitamin seperti B-Kompleks, Vitamin C dan Vitamin D. vitamin-vitamin ini sering disarankan karena berperan sebagai memperkuat kekebalan tubuh, mengurangi kelelahan dan mempercepat penyembuhan (Maqfiro et al., 2021)

d) Terapi antibiotik

Pemberian antibiotik dilakukan setelah penegakan diagnosis, baik diagnosis konfirmasi, *probable*, maupun suspek. Biasanya hal tersebut dipastikan dengan pengambilan spesimen

darah ataupun sumsum tulang. Namun, pada rumah sakit yang benar-benar tidak memadai untuk fasilitas pengujian tes tersebut dapat dikecualikan (Kemenkes RI, 2020).

Kriteria antibiotik yang dapat menjadi pilihan untuk demam tifoid antara lain:

- a. Potensial dan sensitivitasnya sudah dikenal dapat digunakan untuk tifoid.
- b. Memiliki farmakokinetik yang dapat menembus ke jaringan dengan baik serta memiliki afinitas yang baik untuk menuju ke organ.
- c. Spektrumnya tidak luas/sempit.
- d. Cara pemberian dapat dengan mudah dan bisa ditoleransi khusus nya pada penderita anak-anak dan wanita hamil.
- e. Memiliki efek samping yang minimal.
- f. Tidak mudah terjadi resistensi dan dapat mencegah karier dengan efektif.

Berikut adalah beberapa pilihan antibiotik berdasarkan Kemenkes dan IDAI (Ikatan Dokter Anak Indonesia) untuk demam tifoid yang sudah dikenal dari efek samping, sensitivitas, dan efektivitasnya.

Tabel 2.1 Jenis Antibiotik pada Demam Tifoid

Antibiotik	Dosis	Keunggulan dan Keuntungan
Ceftriakson	Dewasa : 2-4 g/hari selama 3-5 hari Anak : 80 mg/Kg BB/hari dosis tunggal atau dibagi 2 selama 5 hari	Dapat menurunkan suhu dengan cepat, durasi pemberian pendek dan dosis tunggal, sudah teruji tingkat keamanan untuk anak, pemberian melalui IV
Cefixime	Anak : 15-20 mg/Kg BB/hari dibagi 2 dosis selama 10 hari	Telah teruji efektif dan aman untuk anak, pemberian secara oral
Kloramfenikol	Dewasa : 4 x 500 mg (2 gr) selama 4 hari maksimal 2 g selama 10-14 hari dibagi menjadi 4 dosis	Sering dipakai dan sudah dikenal efektif untuk pengobatan demam tifoid, harga cukup murah dan dapat diberikan secara oral, sensitifitas tinggi, pemberian PO/IV, efek samping dapat terjadi aplasia tulang belakang dan <i>sindroma grey</i> kontraindikasi bila leukosit <2000/mm ³
Quinolon	Ciprofloxacin : 2x500 mg selama 1 minggu Ofloxacin : 2x200-400 selama 1 minggu Fleroxacin : 1x400 selama 1 minggu	Pefloxacin dan fleroxacin lebih cepat menurunkan suhu, efektifitas pada kasus relaps dan karier, cara pemberian oral, kontraindikasi pada anak karena dapat berefek pada pertumbuhan tulang

	Pefloxacin : 1x400 selama 1 minggu	
Tiamfenikol	Dewasa : 4x500 mg Anak : 50 mg/Kg BB/hari selama 5-7 hari bebas panas	Telah teruji tingkat keamanan pada anak dan dewasa, sensitif pada beberapa daerah
TMP-SMX Kontrimoksazol	Dewasa : 2 x (160- 800) selama 2 minggu Anak : TMP 6-10 mg/Kg BB/hr atau SMX 30-50 mg/Kg/hr selama a10 hari	Tidak mahal, pemberian peroral, tidak dapat digunakan dalam jangka Panjang
Ampisilin dan amoxicillin	Dewasa : 3-4 gr/hari selama 14 Anak : 100 mg/kg BB/hari selama 10 hari	Sudah teruji aman untuk penderita pada ibu hamil, relatif murah, dapat di dikombinasi dengan kloramfenikol pada keadaan kritis, cara pemberian melalui PO/IV
(Kemenkes RI, 2018 & Tambunan et al, 2018)		

Berdasarkan penelitian yang telah terjadi terdapat pendapat pada pemberian antibiotik. Fluorokuinolon/kuinolon dapat diberikan secara empiris cukup dengan adanya kecurigaan klinis tanpa atau sebelum hasil dari uji tes kultur diagnostik dikeluarkan. Fluorokuinolons terbukti dapat menyembuhkan sekitar 98% kasus dengan angka kejadian kembali kambuh hanya 2%. Pemberian yang efektif dari ciprofloxacin adalah 2x500 mg secara oral selama 5-7 hari. Amoxicillin dengan dosis 4x750 mg

oral selama 2 minggu namun, tidak dapat digunakan untuk anak-anak (Bhandari J, 2023)

2.1.6 Manifestasi Klinis Demam Tifoid

Demam tifoid disebabkan oleh infeksi bakteri *Salmonella enterica*, terutama *serotype Salmonella typhi*. Manifestasi klinis demam tifoid pada anak tidak memiliki ciri yang khas dan sangat bervariasi, tetapi biasanya didapatkan trias tifoid, yaitu demam lebih dari 5 hari, gangguan pada saluran cerna dan dapat disertai atau tanpa adanya gangguan kesadaran, serta bradikardia relatif. Biasanya perjalanan penyakit ini berlangsung dalam jangka waktu pendek dan jarang menetap lebih dari 2 minggu (Rahmat et al., 2019).

Manifestasi klinis dari demam tifoid bervariasi mulai dari gejala ringan seperti demam, malaise, batuk kering serta sakit perut ringan. Gejala tersebut antara lain durasi penyakit sebelum dimulainya terapi yang tepat, pemilihan antimikroba, usia, paparan atau riwayat vaksinasi, virulensi strain bakteri, jumlah inoculum tertelan, faktor host seperti jenis *HLA*, *AIDS* atau imunosupresi lainnya, dan apakah individu mengonsumsi obat lainnya seperti *H2 blocker* atau antasida untuk mengurangi nyeri lambung (Rahmat et al., 2019).

Pada usia sekolah gejala awal berupa demam, nafsu makan menurun, lemas, nyeri otot, sakit kepala dan nyeri perut yang berlangsung 2-3 hari. Pada awalnya bisa terjadi diare cair, atau konstipasi bisa terjadi belakangan. Bisa juga disertai batuk atau

epitaksis. Pada banyak anak dapat berkembang menjadi letargi (penurunan kesadaran) berat. Temperatur meningkat secara bertahap, dapat berlangsung hingga 1 minggu dan mencapai suhu 40°C. Dalam waktu 2 minggu selama sakit, demam masih tetap berlangsung disertai lemas, batuk dan nyeri perut yang semakin bertambah (Wilsya et al., 2021).

2.1.7 Prognosis dan Komplikasi Demam Tifoid

Prognosis penyakit tifoid akan lebih baik jika didiagnosis sedini mungkin dan diobati dengan tepat, terutama dengan antibiotik yang tepat dan penyesuaian dosis yang dapat meminimalkan efek samping. Tanpa pengobatan yang tepat, demam tifoid dapat menyebabkan komplikasi serius seperti perforasi saluran kemih, luka dalam, dan masalah pada jantung, hati dan limpa. Bakteri *Salmonella typhi* pertama kali memasuki saluran usus, yang dapat menyebabkan sebagai masalah pada sistem pencernaan, seperti diare akibat iritasi. Hipertrofi pada peyer's patches bisa menyebabkan obstruksi dan peradangan (Ondang & Noveiius, 2022).

Dalam kasus berat, bisa terjadi bisul dan pendarahan yang mengarah pada perforasi usus. Gejala seperti diare cair dan gangguan pembekuan darah mungkin muncul. Selain masalah pencernaan, infeksi juga dapat menyebar ke hati dan menyebabkan hepatitis, serta ke otak, menyebabkan hepatitis, serta ke otak, menyebabkan ensefalopati. Komplikasi paru seperti abses perut, empiema, dan fistula

bronkopleural juga bisa terjadi, dengan tingkat kejadian hingga 55%. Gangguan neurologis seperti tidur yang terganggu, keterbelakangan mental, psikosis, mielitis, meningitis, miokarditis, dan nefritis dapat menyertai infeksi. Jika *Salmonella typhi* menginfeksi kandung empedu dan fase kronis tidak diobati, hal ini bisa meningkatkan risiko kanker kandung empedu (Ondang & Noveiius, 2022).

2.2 Antibiotik

2.2.1 Definisi Antibiotik

Antibiotik merupakan obat yang digunakan untuk mencegah dan pengobatan infeksi, infeksi yang timbul akibat adanya bakteri. Penyakit infeksi merupakan penyakit yang diakibatkan oleh mikroorganisme sebagai respon tubuh akibat stimulasi dari sistem pertahanan tubuh. Penyebab umum terjadinya infeksi disebabkan oleh bakteri. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat mengakibatkan resistensi antibiotik secara signifikan, oleh karena itu penggunaan antibiotik harus rasional agar mengurangi terjadinya penyakit infeksi (Emelda et al., 2023).

Antibiotik memiliki peran penting dalam pengobatan demam tifoid untuk mencegah terjadinya komplikasi dan mengurangi angka kematian. Pasien yang diberi antibiotik akan membaik, sedangkan pasien yang tidak mendapat pengobatan akan mengalami demam selama beberapa minggu sampai beberapa bulan dan berakhir dengan kematian. Namun perlu diwaspadai bahwa semakin meluasnya

penggunaan antibiotik untuk penanganan demam tifoid menyebabkan semakin tingginya resistensi terhadap obat-obat tersebut (Pratiwi & Putri, 2022).

2.2.2 Klasifikasi Antibiotik

Antibiotik memiliki beberapa klasifikasi berdasarkan dengan cara atau mekanisme kerjanya yaitu sebagai berikut:

1. Sistesis *inhibitor* dan lapisan dinding sel dari bakteri, seperti pada golongan B-laktam, contohnya ialah (Penisilin, Sefalosporin, Monobaktam, Karbapenem, *Inhibitor B – Lactamase*), Basitrasin, dan Vankomisin.
2. Melakukan modifikasi atau *inhibitor* sintesis protein, contohnya Aminoglikosid, Tetrasiklin, Kloramfenol, Makrolida (Azitromisin, Eritromisin, Klaritromisin), Klindamisin, Mupirosis, Dan Spektinomisin.
3. *Inhibitor* dari enzim esensial dalam melakukan metabolisme folat, contohnya seperti pada sulfonamide dan trimetoprin yang memiliki sifat bakteristatik
4. Dapat mempengaruhi proses sintesis dan metabolisme asam nukleat, contohnya seperti kuinolon (*inhibitor topoisomerase*), nitrofurantoin, rifampicin (*inhibitor sintesis RNA polymerase*) yang bersifat bakterisidal (Bhandari J, 2023).

2.2.3 Resistensi Antibiotik

Resistensi antibiotik didefinisikan sebagai kemampuan mikroorganisme untuk menghambat aksi dari agen antimikroba dengan fenomena ini terjadi karena antibiotik kehilangan efisiensinya untuk menghambat pertumbuhan dari bakteri yang ada di dalam tubuh. Meningkatkan penggunaan antibiotik di berbagai sektor kesehatan dan pertanian menyebabkan munculnya resistensi antibiotik di seluruh dunia. Resistensi terjadi pada banyak jenis mikroorganisme dengan prevalensi tinggi yang mengancam kesehatan tubuh manusia. Masalah ini telah menjadi masalah utama dalam kesehatan masyarakat, saat ini WHO telah memperkirakan akan terjadi 10 juta kematian pada tahun 2050 karena peningkatan resistensi antimikroba (C. I. Putri et al., 2023).

Resistensi antibiotik melibatkan transfer bakteri dan gen antara manusia, hewan dan lingkungan. Resistensi antibiotik dapat muncul dari mutasi di dalam genom bakteri yang sudah ada sebelumnya. Mutasi akibat lingkungan eksternal memberikan kontribusi yang lebih kecil pada kejadian resistensi. Faktor resistensi akibat lingkungan disebabkan oleh air, tanah dan faktor lingkungan lainnya dengan relung ekologi yang sangat bervariasi menyediakan variasi gen pada bakteri (M. Sabir et al., 2023).

2.2.4 Mekanisme Kerja Antibiotik pada Demam Tifoid

1. Ceftriakson

Ceftriakson merupakan sefalosporin parenteral yang memiliki spektrum luas yang artinya aktivitas dari antimikroba yang bersifat luas. Ceftriakson termasuk kedalam generasi ketiga dari sefalosporin. Pada antimikroba ini biasanya digunakan untuk infeksi bakteri pada anak yang cukup serius ataupun dengan kondisi yang kritis dimana pada dasarnya antibiotik ini bersifat spectrum luas. Penetrasinya sangat baik ke dalam jaringan, resistensi substansial terhadap *beta lactamase*, konsentrasi dan plasma yang cukup mudah diprediksi dan efektif untuk trapeutik dan memiliki waktu paruh yang panjang. Antibiotik Ceftriakson sering digunakan pada usia anak-anak (Gudisa, 2022).

Mekanisme Ceftriakson yaitu dengan menekan dari sekresi dinding sel bakteri. Ceftriakson mempunyai aktivitas untuk ketersediaan *B-laktam* tertentu, seperti penisiline dan sefalosporin, bakteri gram negatif dan positif. Selanjutnya ceftriakson akan menempel pada satu hingga banyak protein yang mengikat penisilin. Kemudian menghambat Langkah dari trans peptidoglikan atau proses akhir dari sintesis peptidoglikan pada dinding sel bakteri. Terakhir terjadilah proses penghambatan biosintesis serta menahan proses pengurutan dari perakitan dinding sel kematian sel bakteri (Atika et al., 2018).

2. Cefixime

Cefixime termasuk kedalam generasi ketiga dari sefalosporin yang diberikan secara oral, memiliki aktifitas antimikroba terhadap kuman Gram positif maupun negatif termasuk *Enterobacteriaceae*. Pada pemberian secara oral, hampir 50% akan mencapai konsentrasi bakterisidal dan menembus jaringan dengan baik (Hadinegoro et al., 2021).

3. Kloramfenikol

Kloramfenikol merupakan antibiotik lini pertama dalam pengobatan demam tifoid, antibiotik ini bersifat bakteristatik tetapi bersifat bakterisidal juga bila dalam keadaan konsenteasi yang tinggi. Antibiotik ini memiliki spektrum yang luas biasanya dipakai untuk memusnakan bakteri gram positif, gram negatif dan anaerob. Mekanisme kerja antibiotik ini adalah menghambat sintesis protein dengan cara mengikat subunit ribosom 50S, lalu akan mencegah proses pembentukan bakteri. Kloramfenikol akan menghambat perlekatan (*adhesi*) RNA tranfer menuju ke situs A ribosom 50S pada tingkat molekuler (Oong GC, 2022).

4. Amoxicillin dan Ampicilin

Amoxicillin merupakan antibiotik yang sering digunakan dalam perawatan primer. Amoxicillin atau Amino-Penisilin dibentuk dengan mencampurkan tambahan amino ke dalam penicillin yang juga berfungsi untuk melawan dari adanya resistensi. Antibiotik amoxicillin

dapat mencakup dari berbagai jenis bakteri gram positif dan gram negatif. Contoh bakterinya seperti *Streptococcus*, *Listeria monogenes*, *Actinomyces spp*, *Clostridium*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, dan *Corynebacteria*. Antibiotik ini termasuk kedalam golongan beta lactam dimana bekerja dengan cara mengikat protein yang mengikat penisilin dan menghambat proses terjadinya *transpeptidase*. *Transpeptidase* merupakan proses terjadinya pengikatan silang pada dinding sel bakteri. Dinding bakteri akan lisis pada proses tersebut, kemudian akan bakteri didalamnya akan mengalami kehancuran. Proses ini dinamakan sebagai pembunuhan bakterisidal (Vijhani, 2022).

Ampicillin merupakan golongan β -lactam yang memiliki mekanisme kerja obat yang bergabung dengan penicillin dinding protein (PBPs) pada bakteri dan kuman. Terjadi hambatan sintesis dinding sel kuman karena proses transpeptidase antar rantai peptidoglikan terganggu. Kemudian akan terjadi aktivasi enzim proteolitik pada dinding sel. Antibiotik ampicillin efektif terhadap beberapa mikroba gram negatif dan tahan asam yang sehingga dapat diberikan secara oral (Hazimah et al., 2019).

5. Quinolon

Antibiotik quinolon merupakan antibiotik yang masih jarang digunakan dari tahun 1970 an. Seiring perkembangan dari antibiotik itu sendiri ketika generasi ke-2 dikembangkan menjadi sorotan seperti Norfloxacin, Ciprofloxacin dan Ofloxacin yang mengalami

peningkatan yang jauh terhadap *gyrase*. Mekanisme kerja dari quinolon ialah terdapat *gyrase* dan *topoisomerase IV* yang menghasilkan *double stranded break* dapat juga disebut dengan istirahat untai ganda yang terjadi di dalam kromosom bakteri. Hal ini penting untuk keberlangsungan hidup sel tetapi dapat juga menjadi penghancur pada genom (Aldred et al., 2014).

Quinolon bekerja dengan cara mengikat bakteri dengan enzim *laxes*. Pembelahan DNA sehingga dapat terjadi pembunuhan dari karakter dan sel. Oleh karena itu, obat ini disebut sebagai racun *topoisomerase*, karena pada *gyrase* dan *topoisomerase IV* telah dirubah menjadi sel racun. Kemudian, *inhibitor* katalitik akan memblokir fungsi dari katalitik secara keseluruhan dari enzim ini tanpa adanya peningkatan kerusakan dari untai DNA (Anggita et al., 2022).

6. Kotrimoksazol

Antibiotik kotrimoksazol memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap bakteri *Salmonella sp.* Kotrimoksazol memiliki mekanisme kerjanya adalah aktivasi antibakteri kombinasi antara sulfametoksazol dan trimethoprim (kotrimoksazol) berdasarkan kerjanya untuk pembentukan asam tetrahidrosulfat yaitu ada dua tahap yang berurutan pada reaksi enzimatik. Sulfonamide menghambat masuknya Aminobenzoic Acid (PABA) ke dalam molekul asam folat dan trimethoprim yang menghambat terjadinya reaksi reduksi dari dihirofolat menjadi tetrahidrofolat (Prasetia et al., 2019).

2.2.5 Efek Samping

1. Ceftriakson

Ceftriakson memiliki efektivitas pengobatan yang baik terhadap demam tifoid. Kemudian, farmakokinetik yang menguntungkan dari Ceftriakson, obat ini memiliki waktu paruh yang panjang, sehingga dapat diberikan dalam dosis 1 x sehari melalui suntikan intramuscular atau intravena (Gudisa, 2022). Hal ini membuat pengobatan lebih nyaman untuk pasien dan mengurangi kerumitan administrasi.

Efek samping dari yang kemungkinan ditimbulkan berupa reaksi alergi, peningkatan pada fungsi hati, trombositosis, dan leukopenia. Namun, efek samping yang cukup serius jarang terjadi seperti pada antibiotik lainnya yang masih ada kemungkinan terjadinya reaksi alergi atau efek samping tertentu tetapi perjalanan keamanan seftriakson dianggap baik (Vijhani P, 2022).

2. Cefixime

Cefixime merupakan sefalosporin golongan ke-3 yang mempunyai beberapa sifat khusus terhadap demam tifoid anak. Yang pertama adalah aktivitas bakterisida dari antibiotik cefixime bergantung pada waktu yang harus memenuhi standar konsentrasi penghambatan minimum organisme. Hal tersebut menandakan bahwasannya perlu pemberian dosis optimal untuk mencapai batas yang sudah tertera. Kemudian khasiat cefixime yang kedua adalah dapat menembus ke dalam jaringan, sehingga dapat dengan baik di tempat peradangan, dan standar di atas adalah MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*). Lalu,

kehasiatan yang ketiga adalah bahwa cefixime mempunyai efektivitas yang baik terhadap bakteri gram negatif khususnya *Salmonella typhi*. Terakhir yaitu, antibiotik ini dapat menjadi alternatif apabila terjadi resistensi terhadap antibiotik amoxicillin, karena sifat cefixime sendiri efektif terhadap bakteri *Salmonella typhi* yang resistensi terhadap antibiotik amoxicillin (Hadinegoro, 2021).

Efek samping mungkin terjadi saat penggunaan antibiotik ini adalah mual, muntah, urtikaria. Namun, ketika pemberian dihentikan efek samping akan menghilang. Efek samping lain dapat juga berupa demam, bila demam tidak kunjung hilang maka pemberian antibiotik cefixime dihentikan dan digantikan dengan ceftriakson (Hadinegoro, 2021).

3. Kloramfenikol

Efek samping dari antibiotik kloramfenikol berupa terjadinya supresi pada tulang sumsum, mual, muntah, diare, mulut kering, stomatitis glossitis, anemia aplastik, reversible atau irreversible, leukopenia, trombositopenia, hemoglobinuria, nokturnal, neuritis perifer, neuritis optik, sakit kepala serta depresi. Terdapat juga hipersensitif seperti demam, ruam kulit, anafilaksis dan angioedema namun efek samping ini jarang terjadi pada penggunaan antibiotik kloramfenikol (Res et al., 2018).

4. Amoxicillin dan Ampicilin

Efek samping dari penggunaan antibiotik yang kemungkinan muncul selama penggunaan jenis ampicillin adalah diare, timbul kemerahan pada pasien yang mengalami alergi terhadap ampicillin dan menyebabkan kantuk. Kemudian, pada amoxicillin memiliki efek samping seperti mual, muntah, diare, terasa gatal pada kulit, gelisah, pendarahan, susah tidur, dapat terjadi alergi pada sebagian orang. Antibiotik ini banyak dijual dan beredar tanpa resep dokter, sehingga kemungkinan terjadinya resistensi obat semakin besar (Rashati & Indriaweni, 2015).

5. Quinolon

Efek samping pada antibiotik quinolon sangat merugikan karena dapat menyebabkan artropati pada tulang rawan sehingga pemberian quinolon masih menjadi pertimbangan untuk diberikan pada pasien anak, terutama pada pasien demam tifoid anak. Antibiotik ini tidak direkomendasikan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk menjadi pilihan terapi antibiotik pada pengobatan demam tifoid anak (Aldred et al., 2014).

6. Kotrimoksazol

Efek samping pada antibiotik ini dapat berupa demam, mual, muntah, dapat timbul alergi pada Sebagian orang, anemia, leukopenia, trombositopenia dan peningkatan *transaminase*. Antibiotik ini biasanya diberikan pada pasien rawat jalan. Kontrimoksazol sendiri memiliki

sensitivitas yang cukup lemah terhadap bakteri *Salmonella typhi*, kotrimoksazol juga cukup lama dalam penurunan demam dibandingkan dengan ceftriakson dan antibiotik yang lain (Mastini et al., 2017).

2.3 Rasionalitas Penggunaan Antibiotik

Rasionalitas penggunaan antibiotik adalah penggunaan antibiotik yang digunakan secara tepat dan sesuai dengan kebutuhan klinis. Selain itu dalam penggunaan antibiotik harus tepat dalam dosis, cara pemberian, interval pemberian dan jenis antibiotik. Sehingga menciptakan pelayanan yang berkualitas dan dapat terhindar dari resistensi antibiotik. Hal ini merupakan hal yang sangat penting dalam melihat sebuah keberhasilan dalam pengobatan dengan terhindarnya morbiditas dan mortalitas yang tinggi (Taher, 2021).

Kurangnya pengetahuan masyarakat tentang pentingnya penggunaan antibiotik yang menyebabkan kekeliruan. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat mengakibatkan terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik. Resistensi merupakan kemampuan dari bakteri dalam melemahkan daya kerja dari antibiotik. Awalnya resistensi hanya terjadi di rumah sakit tetapi sekarang juga berkembang dikalangan masyarakat. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional memiliki dampak berupa resistensi bakteri terhadap banyak obat (*multidrug-resistensi*). Hal tersebut yang berdampak pada pengobatan menjadi tidak efektif (Yunita & Sukmawati, 2021).

Masalah resistensi antibiotik tidak hanya terjadi di Indonesia tetapi juga menjadi masalah secara global dan menjadi persoalan yang cukup rumit dan harus segera diatasi. Masyarakat kerap membeli antibiotik yang pernah

diperoleh pada pengobatan sebelumnya dan langsung meminumnya untuk penanganan penyakit yang cukup ringan. Tidak semua penyakit yang ringan memerlukan antibiotik seperti demam, batuk dan pilek. Masyarakat juga kerap kali membeli antibiotik tanpa penjelasan dari dokter. Penggunaan antibiotik harus rasional agar tidak terjadi beban penyakit yang lebih serius dan meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik secara signifikan (Yunita & Sukmawati, 2021).

Resistensi antibiotik sendiri merupakan ketahanan patogen dalam melenyapkan dan mengurangi kinerja antibiotik, yang berpengaruh pada angka kesakitan, kematian, ekonomi dan sosial. Resistensi akan terjadi apabila bakteri berubah dengan cara mengurangi bahkan menghilangkan kemanjuran dari bahan atau zat yang dikonsumsi untuk menangkal dan mengobati penyakit (Setiawan et al., 2023).

Ketidak rasionalan penggunaan antibiotik dapat menimbulkan banyak kerugian yang terjadi akibat penggunaan antibiotik. Antibiotik yang meluas dapat mengakibatkan resistensi terhadap antibiotik, serta meningkatkan efek samping dari obat tersebut (Ranti, 2021)

2.4 Rasionalitas Penggunaan Antibiotik dengan Metode Gyssens

Metode *gyssens* merupakan evaluasi untuk penggunaan antibiotik yang digunakan untuk menilai ketepatan penggunaan antibiotik yang meliputi ketepatan indikasi, efektivitas, toksisitas, harga dan spektrum, lama pemberian dosis, interval, rute dan waktu pemberian (Yusuf et al., 2022).

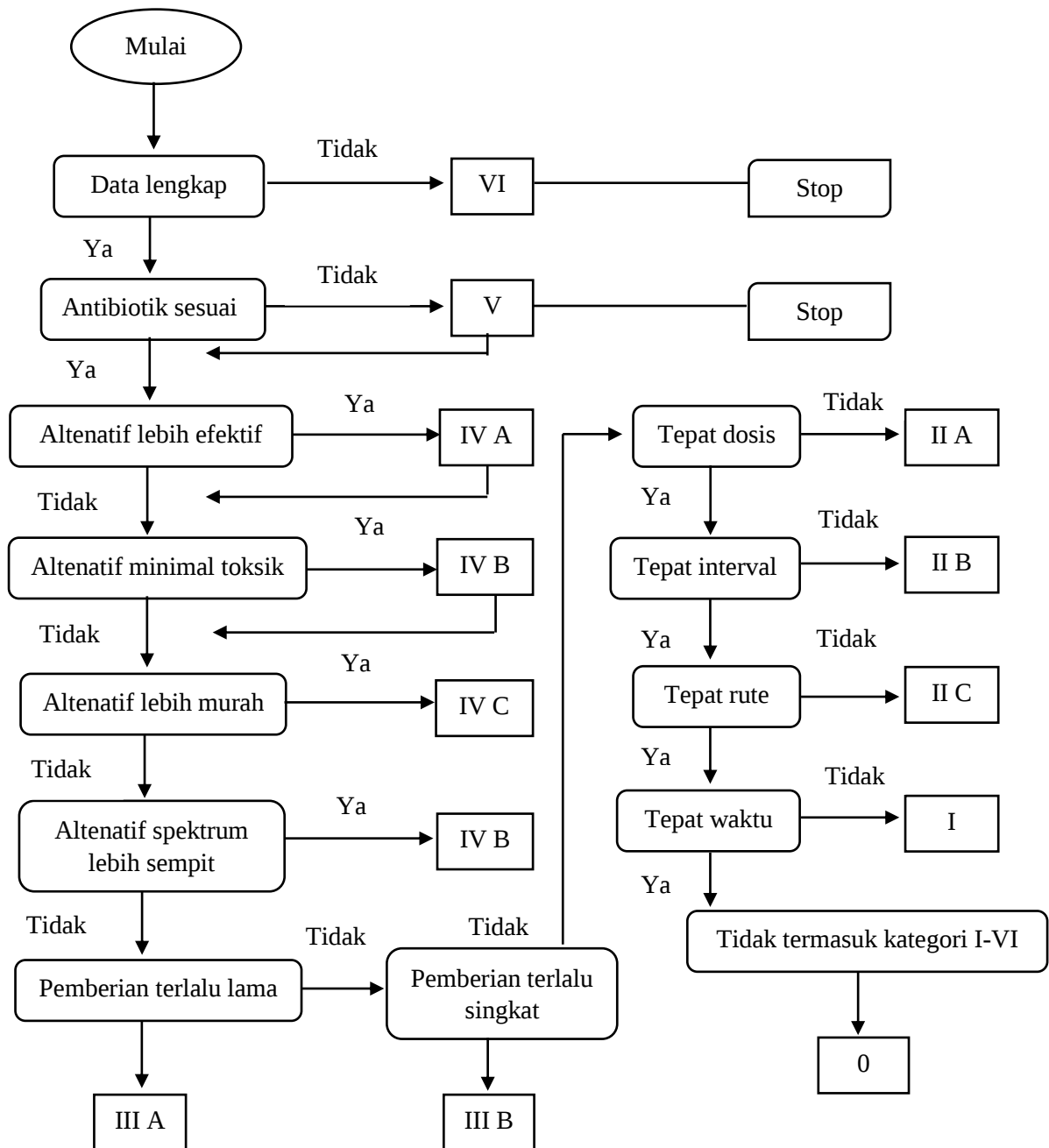
Evaluasi menggunakan metode ini dilakukan dengan menggolongkan setiap pemberian antibiotik menjadi 6 kategori. Kategori I-IV digolongkan sebagai penggunaan antibiotik yang tidak tepat serta irasional, sedangkan pada kategori 0 digolongkan sebagai penggunaan antibiotik yang tepat serta rasional. Alogaritma metode *gyssens* memfasilitasi resep dari berbagai kategori pemakaian yang tidak sesuai. Alogaritma mengevaluasi pada tiap parameter penting Dimana mengenai resep obat antibiotik. Pertanyaan pada algoritma diklasifikasi didalam beberapa golongan untuk menyusun serta mempercepat proses evaluasi. Dengan memanfaatkan alogaritma tersebut para peneliti dapat mengkategorikan kerasionalan resep individu (Sundariningrum et al., 2020).

Berdasarkan metode *gyssens*, kategori penggunaan antibiotik akan di paparkan lebih rinci sebagai berikut: (Efrilia et al., 2023)

Table 2.2 Kategori Penggunaan Antibiotik berdasarkan Metode Gyssens

Kategori	Keterangan
0	Penggunaan antibiotik tepat atau bijak
I	Penggunaan antibiotik tidak tepat waktu
II A	Penggunaan antibiotik tidak tepat dosis
II B	Penggunaan antibiotik tidak tepat interval
II C	Penggunaan antibiotik tidak tepat rute
III A	Penggunaan antibiotik tidak terlalu lama
III B	Penggunaan antibiotik tidak terlalu singkat
IV A	Penggunaan antibiotik tidak tepat karena ada antibiotik yang lebih efektif

IV B	Penggunaan antibiotik tidak tepat karena ada antibiotik yang lebih aman atau efek toksik yang minimal
IV C	Penggunaan antibiotik tidak tepat karena ada antibiotik lain yang lebih murah
IV D	Penggunaan antibiotik tidak tepat karena ada antibiotik lain yang spektrum nya lebih sempit
V	Penggunaan antibiotik tidak tepat karena tidak ada indikasi terhadap penggunaan antibiotik tersebut
VI	Data rekam medis tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi



Gambar 2.1 Alur Penelitian Metode Gyssens

(Gyssens, 2001)

2.5 Rumah Sakit

Menurut Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 17 Tahun 2023 Tentang Kesehatan, Rumah Sakit adalah Fasilitas Pelayanan Kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perseorangan secara paripurna melalui pelayanan kesehatan promotif, preventif, rehabilitatif, dan/atau paliatif dengan menyelenggarakan pelayanan rawat inap, rawat jalan dan gawat darurat (Rizka et al., 2022).

Rumah sakit menjadi lembaga institusi yang berperan dalam memberikan pelayanan kesehatan bagi sejumlah manusia dengan karakter yang berbeda-beda yang didorong oleh kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi kesehatan, serta keadaan sosial ekonomi manusia yang berkualitas dan berprestasi bagi masyarakat dalam rangka mencapai derajat kesehatan yang setinggi-tingginya (Grataridarga et al., 2020).

2.6 Profil RSUD dr. Soeselo Kabupaten Tegal

Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soeselo Kabupaten Tegal. Berawal dari Balai Pengobatan Karyawan Perusahaan Gabungan pabrik gula Ex Karesidenan Pekalongan tahun 1917 kemudian setelah kemerdekaan (1945-1947) Balai Pengobatan tersebut dialihkan fungsinya sebagai RS Tentara yang dipimpin oleh Kolonel dr. HRM Soeselo Wiriosapoetro. Kemudian pada tahun 1952 pengelolaannya diserahkan kepada Pemerintah Daerah Tingkat II Tegal sampai dengan sekarang. Rumah sakit ini berada di jalan Dokter Soetomo Nomor 63 Slawi. Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soeselo merupakan Rumah Sakit Tipe B Pendidikan dengan Jumlah tempat tidur dari ruang rawat inap

sebanyak 417 tempat tidur. Rumah sakit ini memiliki Dokter sebanyak 65 orang diantaranya Dokter Spesialis Anak sebanyak 3 orang dan ada pula Dokter Umum sebanyak 20 orang, Dokter Spesialis Penyakit mulut 1 orang, Dokter Spesialis Konservasi Gigi 1 orang, Dokter Gigi 1 orang, Dokter Spesialis Bedah Mulut dan Maxillofacial 1 orang, Dokter Neurologi 2 orang, Dokter Spesialis Patologi Anatomi 2 orang, Dokter Spesialis Rehabilitasi Medik 2 orang, Dokter Spesialis Bedah Orthopedi 2 orang, Dokter Spesialis Kardiologi/Jantung 3 orang, Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin 1 orang, Dokter Spesialis Jiwa 1 orang, Dokter Spesialis Patologi Klinik 2 orang, Dokter Spesialis Anastesi 4 orang, Dokter Spesialis Radiologi 2 orang, Dokter Spesialis Paru 1 orang, Dokter Spesialis THT 1 orang, Dokter Spesialis mata 3 orang, Dokter Spesialis Obstetric dan Ginekologi 3 orang, Dokter Spesialis Bedah Syaraf 1 orang, Dokter Spesialis Bedah Umum 3 orang, dan Dokter Spesialis Penyakit Dalam 4 orang.

2.7 Rekam Medis

Rekam medis merupakan berkas yang berisi indetitas, anamnesa, penentuan fisik, laboratorium, diagnosa dan tindakan medis terhadap seorang pasien yang dicatata baik secara tertulis maupun secara elektronik. Pengertian rekam medis bukan hanya sekedar kegiatan pencatatan tetapi juga harus dipandang sebagai sistem penyelenggaraan mulai dari pencatatan, pelayanan, Tindakan medis apa saja yang diterima pasien. Kemudian berkas dilakukan penyimpanan untuk kepentingan sendiri maupun keperluan lainnya (Septiana Rosady et al., 2023).

Rekam medis digunakan sebagai bukti apabila terjadi kesenjangan medis antara dokter dan pasien. Pasien dapat mengetahui jumlah biaya yang dibutuhkan untuk perawatan dan pengobatan melalui sarana finansial. Masalah dapat diselesaikan secara ilmiah apabila data rekam medis digunakan untuk kegiatan pendidikan dan penelitian. Kesehatan dari pasien dapat terjamin melalui data rekam medis dalam mendokumentasikan (Abarca, 2021).

Rumah sakit maupun dokter memiliki kewajiban untuk menjaga dan merahasiakan data pribadi milik pasien yang ada dalam rekam medis. Dokter boleh menyampaikan isi rekam medis pasien melalui surat izin tertulis. Hak pasien perlu menjadi perhatian adalah dengan merahasiakan isi dari data rekam medis. Pasien dapat melakukan penuntutan data rekam medis apabila isi dari data rekam medis disebarluaskan tanpa izin dari dirinya apabila menimbulkan kerugian (Abarca, 2021).

Tujuan rekam medis sendiri adalah meningkatkan upaya pelayanan kesehatan demi mewujudkan keteraturan yang menunjang proses administrasi di rumah sakit. Tata tertip rumah sakit akan sesuai apabila didukung oleh sistem pengelolaan data rekam medik yang baik. Salah satu faktor penentu dalam upaya pelayanan kesehatan Kesehatan di Rumah Sakit adalah tata tertib administrasi (Grataridarga et al., 2020).

2.8 Formularium Rumah Sakit

Formularium rumah sakit mengacu kepada formularium nasional. Ketidakpatuhan terhadap formularium nasional akan mempengaruhi mutu dari

pelayanan Instalasi Farmasi Rumah Sakit. Untuk meningkatkan mutu pelayanan Instalasi Farmasi Rumah Sakit maka harus memiliki kebijakan dalam menambah dan mengurangi obat dalam Formularium Rumah Sakit dengan mempertimbangkan indikasi dari penggunaan, efektivitas, rasio dan biaya (Permenkes, 2016).

Formularium Rumah Sakit merupakan daftar obat yang telah disepakati oleh staff medis dan disusun oleh komite/tim farmasi dan terapi yang ditetapkan oleh pimpinan rumah sakit. Formularium rumah sakit disusun berdasarkan usulan obat dari staf farmasi dengan memprioritaskan obat generik dan esensial dan diperbarui pada 2 tahun sekali. Formularium disediakan untuk semua penulisan resep, pemberian obat dan penyedia obat di rumah sakit. Evaluasi terhadap rumah sakit harus secara rutin dan dilakukan revisi sesuai kebijakan dan kebutuhan rumah sakit (Narulita et al., 2020)

Manfaat dari formularium yaitu sebagai acuan bagi penulis resep, mengoptimalkan pelayanan kepada pasien, memudahkan perencanaan, dan penyediaan obat pada fasilitas pelayanan kesehatan. Pasien akan mendapatkan obat terapi yang tepat, berkhasiat, bermutu, aman dan terjangkau dengan adanya formularium, sehingga akan mencapai Kesehatan yang sebaik-baiknya (K.K.R. Indonesia, 2016)

2.9 Landasan Teori

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh S. A. Putri & Oktavilantika (2023) terapi antibiotik diperlukan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* dengan rasional agar menghindari terjadinya

resistensi antibiotik, bahkan kematian. Hasil dari penelitian yang dilakukan oleh S. A. Putri & Oktavilantika (2023) menjelaskan bahwa lama pemberian antibiotik empiris yang tepat dapat meningkatkan rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid. Pengobatan awal demam tifoid sendiri dapat diberikan terapi antibiotik selama 48-72 jam pertama pengobatan, dimana pemilihan antibiotik didasarkan dari kepekaan antibiotik melawan bakteri penyebab demam tifoid. Penggunaan antibiotik yang diberikan kepada pasien demam tifoid di instalasi rawat inap RS “X” Indramayu yang dievaluasi menggunakan metode *Gyssens*, metode *Gyssens* merupakan metode yang digunakan untuk menetapkan rasionalitas penggunaan antibiotik. Dari 65 pasien diketahui sebanyak 55 pasien (85,6%) mendapatkan pengobatan antibiotik yang rasional. Sebanyak 10 pasien (15,4%) mendapatkan pengobatan yang tidak rasional.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Angin et al., (2022) persepsian antibiotik yang kurang tepat dapat meningkatkan resiko terhadap keamanan pasien terutama pada pasien anak. Pasien anak merupakan pasien yang masih memiliki imun yang belum berfungsi secara sempurna/imunitas yang cukup lemah. Persepsian antibiotik dapat dilihat dari penegakan diagnosa dan pengalaman klinis dari dokter. Hasil dari evaluasi menggunakan metode *Gyssens*, tidak ditemukan kasus persepsian antibiotik tanpa indikasi yang masuk dalam kategori, sehingga pasien perlu diberikan terapi menggunakan antibiotik. Pemilihan jenis antibiotik dengan spektrum yang sempit harus berdasarkan hasil kultur atau dari pola kepekaan antibiotik. Penggunaan

antibiotik yang terlalu lama atau terlalu singkat pemberiannya tergantung pada tingkat keparahan suatu penyakit. Berdasarkan kesesuaian penelitian terdapat 2 pasien anak ISPA yang tergolong tidak tepat/sesuai (kategori I-IV) dan 36 pasien dalam kategori tepat/bijak (kategori 0).

Berdasarkan penelitian Diany Astuti & Yuli Nurhayati (2019) persepsian antibiotik pada anak-anak harus diawasi dan dikendalikan karena penggunaan antibiotik yang tidak terkontrol dan tidak tepat dapat mengakibatkan resistensi antibiotik. Hasil evaluasi yang dihasilkan menggunakan metode *Gyssens* lebih banyak berenti pada kategori IV A (ada penggunaan antibiotik yang lebih efektif, yang berarti penggunaan antibiotik di ruang Rawamerta RSUD Karawang belum dapat mencapai target rasional kategori 0 menurut skala *gyssens*. Penggunaan antibiotik yang kurang tepat dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya tidak dilakukan uji kultur bakteri ataupun uji kepekaan antibiotik serta pencatatan rekam medik yang masih kurang lengkap. Berdasarkan kesesuaian pemakaiannya terdapat 137 pasien (93,20%) masuk kedalam kategori IV A (ada penggunaan antibiotik yang lebih efektif), sebanyak 1 pasien (0,68%) masuk kedalam kategori III A (penggunaan antibiotik terlalu lama) dan terakhir terdapat 6 pasien (6,12%) masuk kedalam kategori II B (penggunaan antibiotik tidak tepat interval pemberian).