

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Demam Tifoid

Demam tifoid adalah infeksi akut pada usus halus yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Penyakit ini juga dikenal dengan nama demam enterik atau tifus. Demam tifoid merupakan kondisi serius yang mempengaruhi sistem mononuklear fagosit (MPS), saluran empedu, dan kandung empedu. Infeksi demam tifoid biasanya terjadi di usus halus, terutama pada area ileocecal. Setiap anak di dunia berisiko mengalami demam, yang merupakan salah satu tanda dan gejala penyakit pada anak. Tubuh menggunakan panas untuk melawan bakteri berbahaya, dan ketika suhu tubuh melebihi 37 sudah disebut atau diklasifikasikan sebagai demam (Husna 2023)

1. Epidemiologi

Kasus demam tifoid pertama kali dialami di Amerika Serikat dan Eropa awal 1900an. Meningkatkan kebersihan serta pengolahan sampah yang baik berhasil mengurangi kasus penyakit ini. Namun, penyakit ini masih menjadi permasalahan di banyak negara berkembang. Wilayah dengan kasus kejadian tertinggi meliputi Asia Tengah, Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Afrika Selatan, setiap tahunnya dinegara tersebut memiliki jumlah kasus lebih dari 100 kasus dari 100.000 jumlah penduduk negara tersebut setiap tahunnya. Sementara itu, Amerika Serikat, yang tergolong bagian dari Amerika Latin, dengan resiko yang lebih rendah dengan angka kejadian antara 10 hingga 100 kasus per 100.000 penduduk per tahun, bahkan kurang dari 10 kasus per 100.000 penduduk per tahun di beberapa wilayah.

Di negara berkembang masih menjadi permasalahan kesehatan yang banyak dialami. Secara global, terdapat sekitar 22.000.000 kasus per tahun, dengan 216.000 hingga 600.000 orang terinfeksi. Di Indonesia, demam tifoid bersifat endemik dan menjadi tantangan kesehatan masyarakat yang semakin kompleks akibat meningkatnya jumlah pembawa serta resistensi terhadap obat, sehingga pencegahan

dan pengobatan menjadi lebih sulit (Hardianto, 2019). Di Indonesia, demam tifoid sering terjadi pada anak-anak dan remaja dalam kurung usia 3 hingga 19 tahun. Jangkitan bakteri *Salmonella* terjadi ketika seseorang mengonsumsi makanan atau minuman yang telah terkontaminasi bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi*. Jumlah bakteri yang masuk ke dalam tubuh biasanya berkisar antara 200 hingga 10 unit pembentuk koloni (CFU) (Hartanto, 2021). Angka kejadian demam tifoid di Indonesia berkisar antara 350 hingga 810 kasus per 100.000 penduduk. Secara keseluruhan, tifus mengumpulkan 1,6% dari seluruh kasus penyakit di Indonesia, menempati peringkat kelima dalam kelompok penyakit menular sebesar 6%, dan berada di peringkat ke-15 sebagai penyebab penyakit. Tingkat kematian akibat tifus di semua kelompok umur mencapai 1,6%. Provinsi dengan kasus demam tifoid tertinggi adalah Aceh, dengan prevalensi 2,96% dari total penduduk. Di urutan kedua adalah Banten dengan 2,24%, diikuti oleh Jawa Barat dengan 2,14%. Di dalam Provinsi Aceh, Kabupaten/Kota dengan angka kejadian tertinggi adalah Aceh Utara, yaitu sebesar 0,7% (Musthofa, 2021).

2. Etiologi

Penyebab penyakit demam tifoid dikarenakan bakteri *Salmonella enterica serovar typhi* (*S.typhi*) atau *Salmonella enterica serovar paratyphi* A, B atau C. *Salmonella typhi* adalah mikroorganisme bakteri gram negatif yang bersifat aerob, tidak memiliki spora dan memiliki panjang yang bervariasi. Bakteri ini bergerak dengan flagel dan tidak mempunyai kepala. Pertumbuhan bakteri ini optimalnya di suhu 37°C dengan pH fenol dan asam (Musthofa, 2021).

3. Patofisiologi

Tubuh manusia merupakan tempat terbaik berkembangnya *Salmonella typhi*, yang menyebabkan demam tifoid masuk dari makanan yang kita konsumsi yang telah terkontaminasi bakteri ini. Begitu bakteri ini masuk ke dalam lambung dan telah sampai di usus halus dan menuju ke jaringan limfoid yang merupakan tempat berkembang biak bakteri ini. Bakteri ini memproduksi endotoksin, yaitu kompleks

lipopolisakarida yang memiliki peran utama dalam proses terjadinya demam tifoid. Endotoksin tersebut bersifat pirogenik dan mampu memperkuat respon peradangan yang ditimbulkan oleh infeksi bakteri. Karena *Salmonella typhi* bersifat intraseluler, maka bakteri ini dapat menyebar dan menginfeksi seluruh bagian tubuh manusia. (Musthofa, 2021).

4. Gambaran klinis demam tifoid

Demam tifoid yang dialami oleh anak-anak umumnya lebih mudah di tangani dibandingkan oleh usia tua. Masa inkubasinya berkisar antar 10 hingga 20 hari, dengan periode paling cepat 4 hari apabila terjangkit dari makanan dan jika terjangkit melalui minuman dapat mencapai hingga 30 hari. Saat masa terjangkit, gejala awal yang bisa dirasakan antara lain merasa tidak enak badan, lelah, nyeri, sakit kepala, pusing, dan kurang bersemangat, sebelum akhirnya muncul gejala yang lebih jelas secara medis. (Lestari,2016)

a. Demam

Gejala utama dari tifoid adalah demam. Pada awal terjangkit oleh demam tifoid tubuh akan terasa sakit dan suhu tubuh sering naik turun. Dalam kasus umum, demam berlangsung selama tiga minggu dengan pola demam ringan. Pada minggu pertama, suhu tubuh secara bertahap meningkat setiap hari, turun di pagi hari, lalu kembali naik di sore dan malam hari. Memasuki minggu ketiga, suhu perlahan menurun.

b. Saluran pencernaan

Nafas dengan bau yang tidak sedap akan dikeluarkan dari mulut, sementara bibir akan tampak kering. Lidah akan ada lapisan putih yang kotor, dengan ujung dan tepi lidah berwarna kemerahan. Perut akan dirasa tidak nyaman atau terasa kembung. Hati dan limpa akan mengalami pembesaran, yang akan disertai rasa nyeri dan peradangan. Umumnya penderita pada awal sakit sering konstipasi dan pada minggu yang akan datang akan mengalami meningkatnya frekuensi buang air besar (diare).

c. Gangguan kesadaran

Pasien akan mengalami penurunan kesadaran , mulai dari apatis hingga samnolen. Supor , koma, gelisah jarang terjadi kecuali pada kasus penyakit yang berat atau terlambat dalam mendapatkan penanganan medis. Gejala lain yang bisa muncul di punggung dan anggota tubuh adalah roseol, yaitu bintik-bintik merah kecil akibat sumbatan di pembuluh darah kulit, yang biasanya muncul pada minggu pertama demam. Selain itu, pada beberapa kasus juga bisa terjadi detak jantung yang cepat (takikardia) dan mimisan (epistaksis).

d. Relaps

Munculnya kembali gejala demam tifoid, namun dalam bentuk yang lebih sederhana dan berlangsung dalam waktu yang cepat. Biasanya keadaan ini terjadi dialami pada minggu kedua saat suhu tubuh kembali seperti adanya atau normal, meskipun penyebabnya pasti sulit dijelaskan. Menurut jurnal, kekambuhan dikarenakan adanya basil yang bertahan dalam organ tubuh dan tidak dapat menghancurkan sepenuhnya (Inawati 2008)

5. Diagnosa demam tifoid

a. Pemeriksaan hematologi

Dalam demam tifoid pemeriksaan secara hematologi tidak bersifat lengkap atau merinci. Jumlah leukosit dibawah angka normal (rendah) disangkut pautkan dengan suhu tubuh yang naik juga efek toksik dari sakit ini. Pada anak-anak yang lebih kecil, jumlah leukosit bisa naik hingga 20.000–25.000/mm³. Trombositopenia menunjukkan kondisi penyakit yang parah dan dapat berhubungan dengan gangguan koagulasi intravaskular. Tes fungsi hati dapat menunjukkan perubahan, tetapi sakit hati yang signifikan tidak sering terjadi.

b. Pemeriksaan serologi widal

Dilakukannya uji widal ini dapat mendeteksi antibodi bakteri *Salmonella typhi*. Pemeriksaan ini mempunyai kepekaan yang rendah. Pemeriksaan dengan cara tersebut untuk mengetahui aglutinasi dalam darah penderita demam tifoid, aglutinin yang terdeteksi yaitu aglutinin O, aglutinin H dan aglutinin Vi. Pemeriksaan widal lebih baik dilakukan pada saat pertama kali setelah terjangkit demam, dikarenakan

aglutinin masih terbilang rendah dan akan semakin meningkat sampai minggu keempat. Aglutinin yang pertama terbentuk adalah aglutinin O lalu akan bertransformasi menjadi aglutinin H. Penderita demam tifoid yang sudah tidak mengalami gejala demam masih akan tetap ditemukan aglutinin O dalam kurung waktu 4-6 bulan dan aglutinin H akan tetap ditemukan 9-12 bulan. Sebab itu, pemeriksaan dengan cara ini tidak bisa menjadi tumpuan kesehatan pada seseorang yang menderita demam tifoid (Frewin and Ludong 2020)

c. Uji typhidot

Antibodi IgM dan IgG terhadap protein membran bakteri *Salmonella typhi* dapat dideteksi melalui uji Typhidot. Pemeriksaan ini mampu memberikan hasil positif dalam waktu 2–3 hari setelah infeksi terjadi, dengan sensitivitas mencapai 98% dan spesifisitas sebesar 76,6%. Metode ini memiliki kemiripan dengan uji Tubex.

d. Uji kultur

Uji kultur adalah metode baku emas dalam memastikan sakit demam tifoid. Uji kultur mempunyai tingkat spesifik sebesar 100%. Uji kultur *Salmonella typhi* melalui serum darah juga feses pada saat pertama kali terinfeksi mempunyai tingkat kebenaran sebesar 87-93% lalu menurun menjadi 22-38%. Selain melalui serum darah dan feses uji kultur ini juga dapat dilakukan dengan sampel urin atau cairan sumsum tulang belakang si penderita. Uji kultur dari sampel urin biasanya kurang spesifik (27–32%). Pemeriksaan dengan sampel cairan sumsum tulang belakang memiliki sensitivitas 94% hingga penderita diberikan terapi antibiotik selama 4 hari. Tetapi dengan mengambil cairan sumsum tulang belakang memiliki rasa yang lebih nyeri, sehingga harus diteliti kembali kegunaan dan akibatnya jika ingin memeriksa dengan uji kultur (Ekasari & Saroh,2021)

6. Terapi Demam Tifoid

a. Terapi Non Farmakologi

- 1) Penyuluhan tentang demam tifoid mencakup informasi tentang penyebab, langkah-langkah penanganan awal, kemungkinan terjadinya komplikasi serta cara mencegah demam tifoid.
- 2) Penyuluhan tentang kebersihan tubuh pribadi (*personal hygiene*) yang meliputi praktik mencuci tangan dengan benar, memotong kuku secara teratur, dan disarankan mandi setidaknya dua kali sehari.
- 3) Penyuluhan kepada anggota keluarga tentang pentingnya menerapkan pola hidup sehat, seperti membiasakan minum air yang dimasak hingga mendidih (matang), membersihkan piring langsung setelah makan, makan dengan tangan yang sudah dicuci bersih, tidak mengonsumsi makanan dan minuman yang tidak memiliki higienis yang baik dan juga menjaga kebersihan lingkungan sekitar rumah (Putri and Sibuea 2020)

b. Terapi Farmakologi

Penanganan demam tifoid melibatkan pemberian antibiotik yang sesuai dengan sensitivitas *Salmonella typhi* di setiap daerah asalnya. Sakit ringan dapat ditangani di tempat tinggal atau rumah dengan pemberian antibiotik secara oral dan obat penurun demam. Apabila pasien penderita demam tifoid memberikan tanda komplikasi atau gejala yang sudah fatal seperti muntah disertai dehidrasi, buang air besar dengan durasi yang lama atau sudah parah, disentri, atau gangguan serius pada perut, maka diperlukan perawatan di rumah sakit (Menkes, 2007)

1) Terapi Antibiotik

Untuk lini pertama sebagai penyembuhan demam tifoid pada anak di negara yang masih berkembang dipengaruhi oleh faktor kemampuan negara tersebut, adanya stok antibiotik dan juga pembiayaan. Menurut faktor yang ada, antibiotik golongan kloramfenikol tetap dijadikan pilihan utama untuk mengobati demam tifoid pada anak, khususnya di negara yang belum maju. Ini berbeda dari pengobatan pada orang dewasa, di mana golongan antibiotik pertama yang digunakan adalah Pilihan terapi

antibiotik untuk demam tifoid mencakup golongan fluorokuinolon. Namun, masalah utama dalam penyembuhan demam tifoid masa kini adalah munculnya efek yang menyebabkan tubuh tidak dapat menerima antibiotik yang sudah sering digunakan, yang dikenal sebagai Multi Drug Resistance (MDR). *Salmonella typhi* awalnya kebal terhadap kloramfenikol sejak tahun 1971, sekarang telah berkembang menjadi kebal (resisten) terhadap obat-obatan seperti amoksisilin, sulfametoksazol, dan bahkan fluorokuinolon.

2) Terapi tambahan lainnya

Terapi simptomatik dan terapi suportif juga penting diberikan. Terapi mencakup hidrasi yang cukup untuk pasien, memastikan oksigenasi dan ventilasi yang optimal bagi pasien, pemberian analgesik dan antipiretik sesuai kebutuhan. Jika terjadi komplikasi seperti peradangan pada otak bisa dipertimbangkan dengan pemberian kortikosteroid. Pemakaian kortikosteroid (dexametason) di beri kepada pasien adalah 3 mg/kgBB dan kemudian 1 mg/kgBB setiap 6 jam sekali pemberiannya 2 hari berturutjika terjadi komplikasi seperti peradangan pada peritoneum ataupun robeknya dinding ileum maka dapat dilakukan prosedur bedah.

B. Antibiotik

1. Defenisi Antibiotik

Infeksi bakteri dapat diatasi dengan pemberian antibiotik. Antibiotik memiliki sifat bakterisida (membunuh kuman) atau bakteristatik (menghambat perkembangbiakan bakteri). Pengelompokan antibiotik bisa berdasarkan mekanisme kerja, struktur kimia dan luas kerja bakterinya. Luas kerja antibiotik dibedakan berdasarkan bakteri gram positif dan bakteri gram negatif, aerob dan anaerob. Penggunaan antibiotik yang tidak sesuai dengan aturan pemakaiannya dapat menyebabkan terjadinya resisten, senyawa yang terkandung dalam antibiotik efektif dalam membunuh perkembangbiakan bakteri (Nababan et al. 2024)

2. Terapi Antibiotik penyakit demam tifoid

Antibiotik adalah pengobatan utama untuk demam tifoid. Antibiotik empiris harus memenuhi kriteria berikut: mudah diberikan kepada orang dewasa maupun anak, tidak membuat tubuh cepat kebal terhadap antibiotik tersebut, tidak memiliki efek yang merugikan, juga telah diuji klinis. Bakteri atau fungi adalah penghasil zat kimia untuk pembuatan antibiotik, dengan kegunaan untuk menghambat atau mematikan perkembangbiakan dari kuman, adapun efek keracunan atau menimbulkan kerugian yang minim bagi manusia, sedangkan toksisitasnya bagi manusia relatif kecil. Berikut ini Antibiotik yang digunakan dalam pengobatan demam tifoid : (Husna 2023)

a. Golongan Penisilin

1) Aktivitas dan Mekanisme Kerja Penisilin

Antibiotik golongan ini menghambat adanya pembentukan mukopeptida yang digunakan untuk pembuatan dinding sel mikroba. Bagi mikroba yang sensitif, golongan antibiotik ini menghasilkan efek bakterisid. Mekanisme kerja antibiotika betalaktam dapat diringkas dengan urutan sebagai berikut:

- a) Obat bergabung dengan penicillinbinding protein (PBPs).
- b) Gangguan dalam sintesis terjadi akibat proses transpeptidasi pada peptidoglikan terhambat.
- c) Selanjutnya terjadi aktivasi enzim-enzim proteolitik yang berada pada dinding sel.

Golongan ampisilin, meskipun jangkauan antimikrobanya luas,tapi dalam memberantas kuman tidak seefektif penisilin G, sehingga bisa diberikan secara per oral

2) Spektrum Antimikroba

Ampisilin adalah contoh utama dari kelompok amino penisilin yang memiliki spektrum kerja luas, namun daya kerjanya terhadap kuman kokus gram-positif lebih lemah dibandingkan dengan penisilin G. Seluruh jenis penisilin dalam kelompok ini dapat dihancurkan oleh enzim beta-laktamase yang dihasilkan oleh bakteri gram-positif maupun gram-negatif. Perbedaan utama antara amoksisilin dan ampisilin

terletak pada efektivitasnya terhadap infeksi shigelosis, di mana amoksisilin kurang efektif.

3) Farmakokinetik

Banyaknya ampisilin dan senyawa yang memiliki kemiripan yang sama dalam pemakaian secara oral, pengabsorpsiannya dipengaruhi oleh dosis yang digunakan dan juga ada tidaknya makanan didalam saluran pencernaan. Dibandingkan dengan ampisilin , absorpsi amoksisilin lebih baik didalam saluran pencernaan. Dalam penggunaan secara oral menggunakan dosis yang sama amoksisilin mencapai kadar dalam darah yang baik kira kira 3 kali lebih baik dibandingkan oleh ampisilin, dan masa eliminasi kedua obat tersebut hampir sama. Dalam penyerapan ampisilin terhambat dikarenakan adanya makanan dilambung tetapi amoksisilin tidak terpengaruh walaupun ada makanan di lambung. Ampisilin tersebar luas di seluruh tubuh dan hanya sekitar 20% yang terikat oleh protein plasma. Setelah masuk ke dalam empedu, ampisilin mengalami sirkulasi enterohepatik, namun sebagian besar diekskresikan melalui tinja dalam jumlah besar. Obat ini juga dapat menembus cairan serebrospinal (CSS) hingga mencapai konsentrasi yang efektif. Pada kasus bronkitis atau pneumonia, sekitar 10% dari konsentrasi serum ampisilin ditemukan dalam sputum. Secara umum, pola distribusi amoksisilin mirip dengan ampisilin.

4) Efek Samping

Dibandingkan dengan turunan penisilin lainnya, ampisilin cenderung lebih sering menyebabkan gangguan saluran pencernaan, kemungkinan akibat penyerapannya yang tidak optimal. Selain itu, reaksi alergi pada kulit juga dapat muncul. Sedangkan amoksisilin gangguan pada lambung-usus dan radang kulit lebih jarang terjadi.

5) Dosis

- a) Ampisilin : 4 x sehari 1 – 2 gr selama 14 hari atau 1 g setiap 6 jam sehari selama 14 hari (i.m dan i.v)
- b) Amoksisilin : 3 x 250 – 500 mg/hari (i.m atau i.v)

b. Golongan Sefalosporin Generasi Ketiga

1) Aktivitas Antimikroba

Dibandingkan dengan obat generasi kedua, obat golongan ini memperlihatkan cakupan gram-negatif yang lebih luas, dan sebagian mampu menembus sawar darah otak.

2) Farmakokinetik

Sefalosporin generasi ketiga menembus cairan dan jaringan tubuh dengan baik, kecuali sefoperazon dan semua sefalosporin oral, mencapai kadar yang memadai di cairan serebrospinal untuk menghambat Sebagian besar patogen rentan. Waktu paruh dan interval dosis pada masing-masing obat sangat bervariasi:

1. Seftriakson (waktu paruh 7 – 8 jam) dapat disuntikkan sekali setiap 24 jam dengan dosis 15 – 50 mg/kg/hari. Dosis 1 g sekali sehari untuk Sebagian besar infeksi serius, dan 2 g setiap 12 jam dianjurkan untuk mengobati meningitis.
2. Sefpodoksim Dosis dewasa untuk sefpodoksim proksetil atau sefditoren pivoksil yaitu 200 – 400 mg dua kali sehari; dosis bagi seftibuten, 400 mg/hari untuk sekali sehari; juga untuk sefdinir, 300 mg/12 jam. Sefoperazon dan seftriakson terutama dikeluarkan melalui saluran empedu, sehingga tidak memerlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Sebaliknya, golongan sefalosporin lainnya diekskresikan melalui ginjal, sehingga perlu dilakukan penyesuaian dosis pada kondisi insufisiensi ginjal.

3) Efek Samping

Secara umum, efek samping sefalosporin mirip dengan penisilin, namun biasanya lebih jarang terjadi dan bersifat lebih ringan. Penggunaan oral dapat menimbulkan gangguan saluran pencernaan seperti diare, mual, dan keluhan sejenis, sedangkan reaksi alergi jarang ditemukan. Nefrotoksisitas paling sering terjadi pada beberapa antibiotik generasi pertama, khususnya sefaloridin dan sefalotin dalam dosis tinggi. Sefalosporin lainnya memiliki toksisitas ginjal yang jauh lebih rendah pada dosis terapi. Namun, penggunaan kombinasi sefalosporin dengan aminoglikosida seperti gentamisin atau tobramisin dapat meningkatkan risiko nefrotoksisitas.

4) Sefotaksim

Antibiotik ini sangat ampuh untuk segala macam kuman gram positif maupun gram negatif. Kemampuan kerjanya terhadap *Bacteroides fragilis* jauh lebih rendah bila dibandingkan dengan klindamisin dan obat lainnya. Waktu paruh plasma sefotaksim kurang lebih 1 jam, sehingga pemberiannya dilakukan setiap 6 hingga 12 jam. Obat ini tersedia dalam bentuk serbuk dan juga injeksi.

5) Sefiksim

Sefiksim merupakan golongan antibiotik sefalosporin gen ke 3 dimana bisa diberikan secara peroral. Obat ini tahan terhadap berbagai jenis beta-laktamase dan memiliki spektrum antibakteri yang mirip dengan sefotaksim. Dalam sediaan suspensi, obat ini diserap lebih baik daripada bentuk tablet. Efek samping sefiksim umumnya ringan, seperti diare dan keluhan saluran cerna lainnya. Dosis oral untuk dewasa atau anak dengan berat badan di atas 50 kg adalah 200–400 mg per hari, yang dapat dibagi dalam 1 hingga 2 kali pemberian. Sementara itu, untuk anak dengan berat badan di bawah 50 kg, diberikan dalam bentuk suspensi dengan dosis 8 mg/kg berat badan per hari. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet 200 mg dan 400 mg, serta suspensi oral dengan konsentrasi 100 mg per 5 mL.

c. Golongan Kloramfenikol

1) Farmakodinamik

Sintesis protein kuman akan dihambat begitulah cara kerja kloramfenikol. Obat ini bekerja dengan berikatan pada subunit 50S ribosom dan menghambat aktivitas enzim peptidil transferase, sehingga pembentukan ikatan peptida dalam proses sintesis protein bakteri terhenti. Kloramfenikol umumnya memiliki sifat bakteristatik, namun pada konsentrasi tinggi, obat ini dapat bersifat bakterisid terhadap jenis bakteri tertentu. Obat ini efektif terhadap sebagian besar strain *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Proteus mirabilis*. Namun, sebagian besar strain *Serratia*, *Providencia*, dan *Proteus rettgeri* bersifat resisten, begitu pula dengan sebagian besar strain *Pseudomonas aeruginosa* serta beberapa strain *Salmonella typhi*.

2) Farmakokinetik

Sesudah pemberian peroral, penyerapan terjadi dengan cepat. Puncak eliminasi obat dalam darah tercapai dalam 2 jam. Kloramfenikol memiliki waktu paruh

eliminasi sekitar 3 jam pada individu dewasa, sedangkan pada neonatus berusia kurang dari 2 minggu, waktu paruhnya dapat mencapai sekitar 24 jam. Sekitar 50% dari konsentrasi kloramfenikol dalam plasma terikat pada protein, khususnya albumin. Obat ini menunjukkan distribusi yang luas ke berbagai jaringan tubuh, termasuk sistem saraf pusat (melalui penetrasi ke cairan serebrospinal), jaringan otak, dan bola mata. Dalam kurun waktu 24 jam setelah pemberian per oral, sekitar 80–90% dari dosis yang diberikan diekskresikan melalui ginjal. Dari total kloramfenikol yang diekskresikan dalam urin, hanya sekitar 5–10% berada dalam bentuk aktif. Ekskresi bentuk aktif berlangsung melalui filtrasi glomerulus, sedangkan metabolitnya dieliminasi melalui sekresi tubulus ginjal.

3) Efek Samping

Orang dewasa kadang mengalami gangguan pencernaan, termasuk mual, muntah, dan diare. Hal ini jarang pada anak. Kloramfenikol sering menyebabkan penekanan produksi sel darah merah, hal ini berhubungan dengan dosis yang lebih dari 50 mg/kg/hari setelah 1-2 minggu. Pada neonatus (bayi yang baru lahir), terutama bayi yang dilahirkan dengan waktu yang kurang dari masa kandungan yang semestinya (prematuur) jika diberikan dengan dosis tinggi (200 mg/kgBB) bisa menimbulkan penyakit yang membuat warna kulit bayi menjadi keabu abuan (biasa disebut dengan *gray baby syndrome*), dalam beberapa hari setelah pemberian kloramfenikol sindrom itu akan muncul ditandai dengan gejala hipotermia, hipotensi, distres pernafasan, atonia, kolaps kardiovaskular dan akhirnya kulit bayi akan berubah menjadi keabu abuan.

4) Dosis

Pemberian akan diberikan maksimum 2 gr per hari dengan skala 4 kali sehari hingga 2 minggu bebas dari demam. Bagi anak akan diresepkan dosis 40 hingga 100 mg/KgBB selama 10 hari dan dibagi dalam beberapa dosis.

d. Golongan Kuinolon dan Fluorokuinolon

1) Mekanisme Kerja

Golongan antibiotik ini bekerja dengan menghambat aktivitas enzim topoisomerase II (DNA girase) dan topoisomerase IV pada bakteri. Enzim

topoisomerase II berperan dalam merelaksasi DNA yang mengalami superkoiling positif berlebihan selama proses transkripsi dalam replikasi DNA. Sementara itu, topoisomerase IV berfungsi untuk memisahkan rantai DNA hasil replikasi yang baru terbentuk setelah proses replikasi selesai pada bakteri.

2) Farmakokinetik

Beberapa fluorokuinolon yang baik diserap melalui saluran cerna adalah ofloksasin, levofloksasin dan juga moksifloksasin yang digunakan secara peroral. Golongan fluorokuinolon ini merupakan golongan antibiotik yang akan terhambat bila diresepkan bersamaan dengan antasida. Pendistribusian obat ini baik diseluruh organ yang ada didalam tubuh. Salah satu keunggulan fluorokuinolon adalah kemampuannya untuk mencapai konsentrasi tinggi di jaringan prostat. Selain itu, fluorokuinolon memiliki waktu paruh eliminasi yang relatif panjang, memungkinkan pemberian dosis hanya dua kali sehari. Sebagian besar senyawa dalam golongan ini dimetabolisme di hati dan diekskresikan melalui ginjal. Fluorokuinolon juga termasuk agen antimikroba dengan mekanisme *concentration-dependent killing*, di mana efektivitasnya meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi obat.

3) Efek Samping

Secara umum efek samping golongan kuinolon sepadan dengan antibiotika golongan lain, diantaranya :

- a) Pada saluran cerna terjadi mual, muntah dan terasa tidak nyaman pada perut.
- b) Pada susunan saraf pusat akan terjadi sakit kepala dan pusing
- c) Gangguan fungsi hati
- d) Kardiotoksisitas
- e) Golongan kuinolon memiliki efek fototoksik dan tidak direkomendasikan untuk anak-anak maupun ibu hamil, mengingat potensi risiko terhadap kerusakan sendi yang ditunjukkan dalam berbagai studi.

4) Dosis

Dosis yang biasa digunakan bagi golongan fluorokuinolon dapat digunakan sebagai berikut :

a) Siprofloksasin

Untuk sediaan oral : 2 kali 250 – 500 mg/hari selama 6 hari Untuk sediaan parenteral : 2 kali 200 – 400 mg IV

b) Pefloksasin

Untuk sediaan oral : 2 kali 400 mg/hari selama 7 hari Untuk sediaan parenteral : 2 kali 400 mg IV

c) Ofloksasin

Untuk sediaan oral : 1-3 kali 100-200 mg/hari selama 7 hari Untuk sediaan parenteral : 1-3 kali 100-200 mg IV

d) Levofloksasin

Untuk sediaan oral : 1 kali 250-500 mg/hari Untuk sediaan parenteral : 1 x 500 mg IV tiap 24 jam.

e. Golongan Makrolida (Azitromisin)

Azitromisin dilepaskan secara bertahap dari jaringan, dengan waktu paruh jaringan berkisar antara 2 hingga 4 hari, sehingga menghasilkan waktu paruh eliminasi sekitar 3 hari. Karakteristik ini memungkinkan pemberian dosis satu kali sehari dan memungkinkan durasi terapi yang lebih singkat. Secara oral, azitromisin diserap dengan cepat dan umumnya ditoleransi dengan baik oleh pasien. Pemberian obat sebaiknya dilakukan satu jam sebelum makan atau dua jam setelah makan untuk mengoptimalkan absorpsi.

f. Obat Beta-Laktam Lainnya (Meropenem)

Meropenem memiliki aktivitas sedikit lebih besar terhadap aerob negative-gram dan sedikit kurang aktif terhadap positif-gram. Dosis lazim meropenem untuk dewasa adalah 0,5 – 1 gr i.v. setiap 8 jam. Efek dari pemberian antibiotik ini yaitu mual, muntah, diare dan iritasi kulit. Meropenem lebih jarang menyebabkan kejang daripada imipenem.

Berdasarkan standar Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 28 Tahun 2021 tentang pedoman penggunaan antibiotik yaitu :

Tabel 1. Terapi antibiotik penyakit demam tifoid Pada Dewasa dan Anak Berdasarkan Standar Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 28 Tahun 2021

DIAGNOSIS	BAKTERI PENYEBAB TERSERING	ANTIBIOTIK	PERHATIAN/ KETERANGAN
Demam tifoid	<i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi A,B,C</i>	<p>Pilihan 1: Kloramfenikol Oral 500 mg/6 jam</p> <p>Pada Anak: Pemberian kloramfenikol per oral dilakukan dengan dosis 25 mg/kgBB tiap 6 jam, dan tidak melebihi batas maksimal 2 gram per hari.</p> <p>Atau Kotrimoksazol oral 4 mg(trimetropim)/KgBB setiap 12 jam</p> <p>Atau Amoksisilin oral 15 sampai 30 mg/KgBB setiap 8 jam</p>	<p>Pengobatan dilanjutkan sampai pasien tidak mengalami demam selama 5 hari berturut-turut, dengan durasi maksimal pemberian obat selama 14 hari.</p> <p>Kloramfenikol memerlukan kehati-hatian dalam penggunaannya karena dapat menyebabkan efek samping serius berupa penekanan fungsi sumsum tulang.</p> <p>Jika penggunaan melebihi 7 hari, pemantauan perlu dilakukan dengan pemeriksaan morfologi apus darah tepi untuk mendeteksi kemungkinan perubahan hematologis.</p>
		<p>Pilihan 2: Siprofloksasin Oral 500 mg atau i.v. 400 mg setiap 12 jam</p> <p>Pada anak: Ampisilin i.v. 50 sampai 75 mg/KgBB setiap 6 jam</p>	<p>Pemberian obat ini sebaiknya dihindari pada pasien yang memiliki kadar leukosit <2000/UI</p>
		<p>Pilihan 3: Seftriakson i.v. 1 gram</p>	

	setiap 12 jam atau (i.v.) 15 – 50 mg/kg/hari. Cefixime 200mg Pada anak: Seftriakson i.v. 25 sampai 50mg/KgBB setiap 12 jam
--	---

C. Evaluasi Penggunaan Obat

Penggunaan obat yang rasional bertujuan untuk menjamin bahwa pasien menerima pengobatan yang tepat sesuai kebutuhan, dalam jangka waktu yang memadai, dan dengan biaya yang efisien. Tolak ukur yang digunakan untuk Penilaian terhadap penggunaan antibiotik pada penderita demam tifoid dilakukan berdasarkan kriteria tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, tepat dosis, dan pengawasan efek samping.

1. Tepat Pasien

Penilaian yang tepat terhadap pasien melibatkan evaluasi kesesuaian pemberian antibiotik berdasarkan Status fisiologis serta gangguan patologis yang dialami pasien, serta memastikan tidak ada kontraindikasi pemakaian obat pada pasien tersebut juga tidak adanya alergi. Terapi yang diberikan dianggap tepat untuk pasien dengan demam tifoid apabila keluhan dan gejala yang dialami, Pertimbangan dalam evaluasi mencakup gejala seperti demam tinggi pada malam hari, gangguan gastrointestinal (diare, mual, muntah), serta hasil uji laboratorium berupa pemeriksaan Widal.

2. Tepat Indikasi

Tepat indikasi adalah mengevaluasi ketepatan dalam pemberian perlu atau tidak perlunya pemberian antibiotik tersebut sudah benarkah seperti pemeriksaan atau diagnosis yang dilakukan. Mengonsumsi obat ini disarankan bagi penderita yang telah didiagnosa oleh dokter dan telah terindikasi tanda tanda infeksi bakteri dari Salmonella typhi serta telah menjalani tes laboratorium uji Widal yang hasilnya positif.

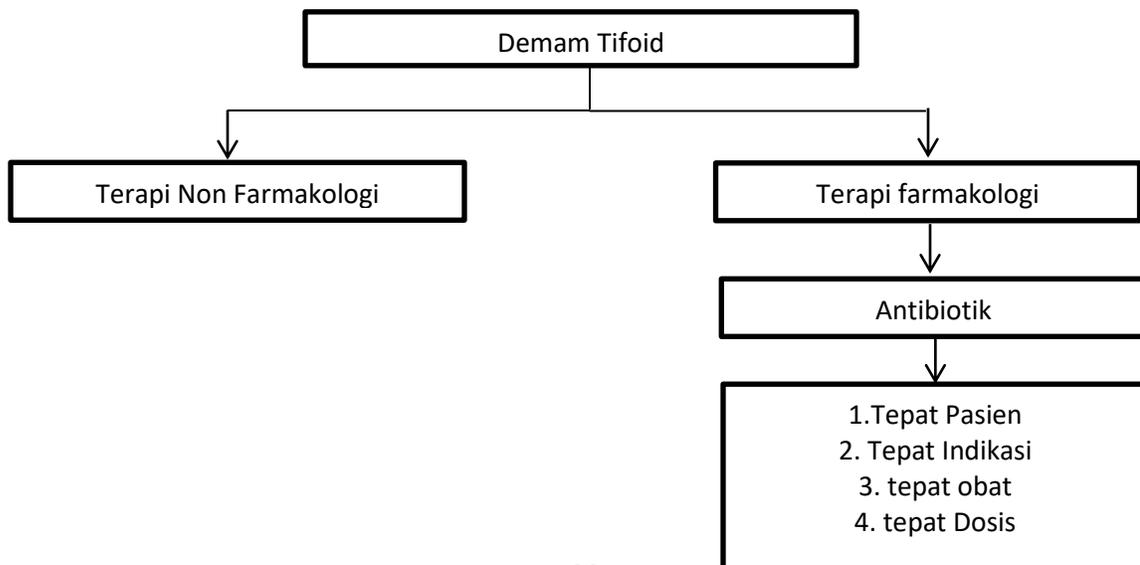
3. Tepat Obat

Ketepatan pemilihan obat dinilai berdasarkan pertimbangan terhadap manfaat (efikasi) dan keamanan dari obat tersebut. Pemilihan obat merupakan tahap terapi yang dilakukan setelah diagnosis ditegakkan secara akurat. Dalam penelitian ini, acuan terapi demam tifoid merujuk pada pedoman yang diterbitkan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2006 dan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2011. Berdasarkan pedoman tersebut, pengobatan demam tifoid dapat menggunakan kloramfenikol, amoksisilin, kotrimoksazol, sefiksim, seftriakson, siprofloksasin, dan levofloksasin.

4. Tepat Dosis

Tepat dosis adalah dimana kita memastikan dosis yang akan kita gunakan sudah sesuai dengan arahan dokter dan catatan pemberian obat. Pemberian dosis yang terlalu tinggi dapat meningkatkan adanya efek yang merugikan dan juga resistensi terhadap antibiotik. Sebaliknya, jika dosis yang kita gunakan kurang dari arahan dokter, penyembuhan tidak akan bekerja secara optimal juga tidak akan memberi efek sembuh. Hal ini sangat relevan pada penggunaan antibiotik, mengingat efektivitasnya sangat dipengaruhi oleh tingkat resistensi. Oleh karena itu, pemberian dosis yang tepat menjadi faktor krusial dalam menjamin keberhasilan terapi. (Pawestri et al. 2023)

D. Kerangka Teoritis



E. Defenisi Operasional

Tabel 2. Defenisi Operasional

No	Variabel	Defenisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1	Usia	Usia yang tercantum pada rekam medis	Data rekam medis	1. 5 – 10tahun 2. 11 – 16 tahun 3. 17 – 25 tahun 4. 26 – 35 tahun 5. 36 – 45 tahun 6. 46 – 55 tahun	Interval
2	Jenis Kelamin	Jenis Kelamin Pasien yang tercantum pada rekam medis	Data rekam medis	1. Laki-laki 2. Perempuan	Nominal
3	Golongan Antibiotik	Golongan antibiotik yang diresepkan	Data rekam medis	1. Sefalosporin Generasi III 2. Kuinolon–Fluorokuinolon 3. Makrolida 4. Beta Laktam 5. Nitroimidazoles	Nominal
4	Jenis Penggunaan Antibiotik	Pemberian antibiotik secara tunggal, kombinasi, dan penggantian antibiotik	Data rekam medis	1. Antibiotik tunggal, seperti Ceftriaxone 2. Antibiotik kombinasi, seperti Ceftriaxone + Azithromycin 3. Penggantian antibiotik, seperti Ceftriaxone ke Metronidazole	Nominal
5	Tepat Pasien	Evaluasi ketepatan pasien dilakukan dengan	Ilmu Penyakit Dalam, Tata Laksana	1. Tepat 2. Tidak Tepat	Nominal

		menilai apakah antibiotik yang diberikan telah disesuaikan dengan keadaan fisiologis maupun patologis pasien.	Demam Tifoid		
6	Tepat Indikasi	Tepat indikasi dievaluasi dari pemberian antibiotik apakah obat sudah sesuai dengan diagnosis.	Ilmu Penyakit Dalam, Tata Laksana Demam Tifoid	1. Tepat 2. Tidak Tepat	Nominal
7	Tepat Obat	Tepat obat dievaluasi setelah pasien di diagnosis sehingga pemilihan obat sudah sesuai dengan sakit yang diderita.	PERMENKES No 21 tahun 2008, Tata Laksana Demam Tifoid	1. Tepat 2. Tidak Tepat	Nominal
8	Tepat Dosis	Tepat dosis dievaluasi melalui antibiotik yang diberikan dengan dosis yang lazim. Supaya tidak menimbulkan efek samping.	PERMENKES No 21 tahun 2008, Tata Laksana Demam Tifoid, Infor	1. Tepat 2. Tidak Tepat	Nominal
9	Tiga Kelas Terapi Lain	Tiga kelas terapi lain yang diresepkan pada pasien demam tifoid selain antibiotik	Data rekam medik	1. Antipiretik 2. Antasida 3. Antiemetik	Nominal