

**SKRIPSI  
DESEMBER 2021**

**EVALUASI PEMBERIAN ANTIBIOTIK PADA PENGOBATAN DEMAM  
TIFOID PADA ANAK DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE  
JANUARI - DESEMBER 2019**



**OLEH :**

**Yogi Ananta Suria**

**C011181010**

**DOSEN PEMBIMBING :**

**dr. Paulus Kurnia, M.Kes**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

EVALUASI PEMBERIAN ANTIBIOTIK PADA PENGOBATAN DEMAM TIFOID  
PADA ANAK DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI -  
DESEMBER 2019

Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin  
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

Yogi Ananta Suria  
C011181010

Dosen Pembimbing :  
dr. Paulus Kurnia, M.Kes

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021

**HALAMAN PENGESAHAN**

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Farmakologi

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“EVALUASI PEMBERIAN ANTIBIOTIK PADA PENGOBATAN DEMAM  
TIFOID PADA ANAK DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE  
JANUARI - DESEMBER 2019”**

**Hari, Tanggal : Rabu, 1 Desember 2021**

**Waktu : 09.30 WITA - Selesai**

**Tempat : Departemen Farmakologi**

**Makassar, 1 Desember 2021**

**(dr. Paulus Kurnia, M.Kes)**  
**NIP. 196705061997021001**

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“EVALUASI PEMBERIAN ANTIBIOTIK PADA PENGOBATAN DEMAM  
TIFOID PADA ANAK DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE  
JANUARI - DESEMBER 2019”

Disusun dan Diajukan oleh

Yogi Ananta Suria

C011181010

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Paulus Kurnia, M.Kes	Pembimbing	1. 
2	dr. Aristianti, Sp.BS	Penguji 1	2. 
3	dr. Munawir, M.Kes	Penguji 2	3. 

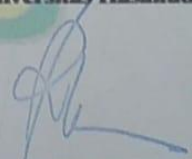
Mengetahui:

Wakil dekan  
Bidang Akademik, Riset & Inovasi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi Sarjana  
Kedokteran Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Dr.dr. Arfan Adris, M.Kes  
NIP 196741031998021001

  
Dr.dr. Sitti Rafiah, M.Si  
NIP 196805301997032001

DEPARTEMEN FARMAKOLOGI KLINIK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2021

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan judul:

**“EVALUASI PEMBERIAN ANTIBIOTIK PADA PENGOBATAN DEMAM  
TIFOID PADA ANAK DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE  
JANUARI - DESEMBER 2019”**

Makassar, 1 Desember 2021

Pembimbing,

**(dr. Paulus Kurnia, M.Kes)**  
NIP. 196705061997021001

## HALAMAN PERNYATAAN ANTIPLAGIARISME

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi telah direferensikan sesuai dengan ketentuan akademik.

Saya menyadari plagiarism adalah kejahatan akademik dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 1 Desember 2021

Penulis,



Yogi Ananta Suria

NIM C011181010

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa karena dengan izin dan rahmat-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“Evaluasi Pemberian Antibiotik Pada Pengobatan Demam Tifoid Pada Anak Di RSUP Wahidin Sudirohusodo Periode Januari – Desember 2019”**. Atas Asung Kerta Waranugraha Ida Sang Hyang Widhi Wasa/ Tuhan Yang Maha Esa, sehingga skripsi ini dapat penulis selesaikan untuk memenuhi kewajiban terakhir sebagai mahasiswa guna melengkapi persyaratan dalam menyelesaikan studi Program Sarjana (S1) pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dan berpartisipasi dalam pembuatan skripsi ini. Bersama ini saya menyampaikan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. **dr. Paulus Kurnia, M.Kes** selaku penasehat akademik sekaligus pembimbing skripsi, atas bimbingan dan sarannya selama proses penyusunan skripsi.
2. **dr. Jason Sriwijaya, Sp.FK, dr. Aristianti, Sp.BS, dr. Munawir, M.Kes** selaku penguji yang telah memberikan saran dan tanggapannya.
3. **Prof. dr. Budu, M.Med.Ed, Sp.M(K)**, selaku dekan dan seluruh dosen serta staf yang telah memberikan bantuan selama penulis mengikuti pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Bagian Rekam Medik RSUP Wahidin Sudirohusodo yang telah membantu dalam proses pengambilan data selama penelitian.
5. Anfauziyah Eka Lestari, S.Ked., Herrifan C Jaya, S.Ked., yang telah membantu dalam proses gali ide dan saran metode penelitian skripsi.
6. Teman-teman Yemima P., Andi Muh Hanif Abdillah, Andi Nabilah Humairah, Catherine Laura Johansyah, Muhammad Ainul Yaqin yang telah membantu dalam

proses penelitian dan analisis data dalam pembuatan skripsi.

7. Teman-teman Aulia Rezky Mufidah Toaha, Astrid Puspa K, Yusuf, A. Muh. Rias Pratama B. Parawansa, Muh. Imam Arkaan, Muhammad Radhi Siriwa, Ni Putu Shintia Reski yang telah memberi hiburan, canda tawa, dan semangat selama proses pembuatan skripsi.

8. Semua pihak yang tak mampu penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak memberikan bantuan dalam rangka penyelesaian skripsi ini.

Terima kasih sebesar-besarnya kepada kedua orang tua tercinta Bapak Wayan Subur dan Ibu Rinianti atas segala doa yang selalu dipanjatkan kepada penulis, dan dukungan serta bantuannya yang luar biasa yang tak ternilai hingga penulis dapat menyelesaikan studi S1 dan tugas akhir. Terimakasih pula kepada seluruh keluarga-keluarga yang selalu ikut mendoakan dan mendukung segala hal kegiatan yang penulis lakukan.

Penulis menyadari bahwa tidak ada manusia yang sempurna begitu juga dalam penulisan skripsi ini, apabila nantinya terdapat kekurangan, kesalahan dalam skripsi ini, penulis sangat berharap kepada seluruh pihak agar dapat memberikan kritik dan juga saran seperlunya. Akhir kata, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat serta bahan pembelajaran kepada kita semua.

Makassar, 23 Juli 2021

Penulis

Yogi Ananta Suria

NIM C011181010



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN PENGESAH</b> .....	<b>II</b>
<b>LEMBAR PERSETUJUAN CETAK</b> .....	<b>IV</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ANTIPLAGIARISME</b> .....	<b>V</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>VI</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>VIII</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>X</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>XI</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>XII</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>13</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1.    LATAR BELAKANG.....	1
1.2.    RUMUSAN MASALAH.....	2
1.3.    TUJUAN PENELITIAN.....	3
1.4.    MANFAAT PENELITIAN .....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>4</b>
2.1.    DEMAM TIFOID .....	4
2.2.    PATOMEKANISME DEMAM TIFOID.....	5
2.3.    DIAGNOSIS DEMAM TIFOID .....	7
2.3.1. <i>Anamnesis &amp; Pemeriksaan Fisik</i> .....	7
2.3.2. <i>Pemeriksaan Laboratorium</i> .....	8
2.4.    PENATALAKSANAAN DEMAM TIFOID.....	11
2.5.    KOMPLIKASI DEMAM TIFOID.....	12
2.6.    POLA RESISTENSI OBAT ANTIBIOTIK PADA DEMAM TIFOID ANAK .....	12
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL</b> .....	<b>15</b>
3.1.    KERANGKA TEORI .....	15
3.2.    KERANGKA KONSEP .....	15
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b> .....	<b>16</b>
4.1.    TIPE DAN DESAIN PENELITIAN .....	16
4.2.    TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN .....	16
4.2.1. <i>Tempat</i> .....	16
4.2.2. <i>Waktu</i> .....	16
4.3.    DEFINISI OPERASIONAL .....	16
4.3.1. <i>Demam Tifoid</i> .....	16
4.3.2. <i>Jenis Antibiotik</i> .....	17
4.3.3. <i>Dosis Antibiotik</i> .....	17
4.3.4. <i>Cara Pemberian</i> .....	18
4.3.5. <i>Lama Pemberian</i> .....	18
4.4.    POPULASI PENELITIAN .....	18
4.5.    SAMPEL PENELITIAN.....	19
4.6.    KRITERIA SAMPEL .....	19
4.6.1. <i>Kriteria Inklusi</i> .....	19

4.6.2.	<i>Kriteria Eksklusi</i> .....	20
4.7.	PENGUMPULAN DATA.....	20
4.7.1.	<i>Jenis Data yang Dikumpulkan</i> .....	20
4.7.2.	<i>Prosedur Pengumpulan Data</i> .....	20
4.8.	TEKNIK ANALISIS DATA.....	21
4.9.	PENYAJIAN DATA.....	21
4.10.	ANGGARAN BIAYA.....	22
4.11.	JADWAL KEGIATAN.....	22
<b>BAB V</b>	<b>HASIL PENELITIAN</b> .....	<b>23</b>
5.1.	KARAKTERISTIK PASIEN ANAK PENDERITA DEMAM TIFOID.....	23
5.1.1.	PASIEN ANAK PENDERITA DEMAM TIFOID BERDASARKAN USIA DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI HINGGA DESEMBER 2019.....	23
5.1.2.	PASIEN ANAK PENDERITA DEMAM TIFOID BERDASARKAN JENIS KELAMIN DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI HINGGA DESEMBER 2019.....	23
5.1.3.	PASIEN ANAK PENDERITA DEMAM TIFOID BERDASARKAN STATUS GIZI IMT/U DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI HINGGA DESEMBER 2019.....	24
5.1.4.	PASIEN ANAK PENDERITA DEMAM TIFOID BERDASARKAN LAMA DI RUMAH SAKIT DAN DOSIS PEMBERIAN ANTIBIOTIK DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI HINGGA DESEMBER 2019.....	24
5.1.5.	PEMERIKSAAN LABORATORIUM YANG DIGUNAKAN DALAM PENEGAKKAN DIAGNOSA DEMAM TIFOID DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI HINGGA DESEMBER 2019	24
5.2.	GAMBARAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK DALAM PENGOBATAN DEMAM TIFOID ANAK DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2019.....	25
5.2.1.	<i>Gambaran Jenis Antibiotik</i> .....	25
5.2.2.	<i>Gambaran Dosis Antibiotik</i> .....	26
5.2.3.	<i>Gambaran Cara Pemberian</i> .....	26
5.2.4.	<i>Gambaran Lama Pemberian</i> .....	27
5.3.	EVALUASI PEMBERIAN ANTIBIOTIK PADA PENGOBATAN DEMAM TIFOID PADA ANAK DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI-DESEMBER TAHUN 2019.....	28
<b>BAB VI</b>	<b>PEMBAHASAN</b> .....	<b>30</b>
6.1.	GAMBARAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK DALAM PENGOBATAN DEMAM TIFOID ANAK DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2019.....	30
6.2.	EVALUASI PEMBERIAN ANTIBIOTIK PADA PENGOBATAN DEMAM TIFOID PADA ANAK DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI-DESEMBER 2019.....	34
<b>BAB VII</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>37</b>
7.1.	KESIMPULAN.....	37
7.2.	SARAN.....	37
7.2.1.	<i>Bagi Instansi Kesehatan</i> .....	37
7.2.2.	<i>Bagi Peneliti</i> .....	37
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	.....	<b>39</b>
<b>LAMPIRAN</b>	.....	<b>XV</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Uji kepekaan antimikroba terhadap Salmonella typhi terdeteksi dalam kultur darah yang diinterpretasikan oleh Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Dyson et al., 2019).....	13
Tabel 2. 2. Pilihan pengobatan untuk berbagai kelas resistensi Salmonella typhi (Dyson et al., 2019) .....	13
Tabel 4. 1. Anggaran Biaya .....	22
Tabel 4. 2. Jadwal Kegiatan.....	22
Tabel 5. 1. Gambaran Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Jenis Antibiotik di RSUP Wahidin Sudirohusodo Tahun 2019 .....	25
Tabel 5. 2. Gambaran Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Ketepatan Dosis di RSUP Wahidin Sudirohusodo Tahun 2019 .....	26
Tabel 5. 3. Gambaran Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Cara Pemberian di RSUP Wahidin Sudirohusodo Tahun 2019 .....	26
Tabel 5. 4. Gambaran Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Lama Pemberian di RSUP Wahidin Sudirohusodo Tahun 2019 .....	27

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Faktor Virulensi Salmonella typhi. (Jenish Bhandari, 2020).....	5
Gambar 2. 2. Perjalanan Penyakit Demam Tifoid. (Gibani et al., 2018).....	6

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Biodata Peneliti.....	xviii
-----------------------------------	-------

## **ABSTRAK**

**Yogi Ananta Suria C011181010**

### **“Evaluasi Pemberian Antibiotik Pada Pengobatan Demam Tifoid Pada Anak Di RSUP Wahidin Sudirohusodo Periode Januari-Desember 2019”**

Demam tifoid merupakan penyakit demam enterik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella enterica* serovar typhi yang menyerang sistem pencernaan dengan manifestasi demam disertai ketidaknyamanan perut. Anak merupakan kelompok dengan faktor risiko terbesar untuk terinfeksi. Diagnosis demam tifoid dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan antara lain pemeriksaan gambaran darah tepi, pemeriksaan bakteriologis, pemeriksaan darah rutin, dan sebagainya. Setelah diagnosis ditegakkan maka dibutuhkan penatalaksanaan demam tifoid yang bertujuan untuk mengatasi gejala, mencegah komplikasi, dan menghindari kematian, serta mengeradikasi total bakteri untuk mencegah kekambuhan. Di Indonesia, masalah rumit yang sering timbul adalah masalah karier (carrier) atau relaps dan resistensi. Salah satu penatalaksanaannya adalah berupa pemberian antibiotik yang rasional sesuai dengan pedoman yang berlaku. **Tujuan:** Untuk mengetahui rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien anak penderita demam tifoid meliputi jenis antibiotik, dosis antibiotik, cara pemberian antibiotik, dan durasi pemberian antibiotik di RSUP Wahidin Sudirohusodo. **Metode:** Studi ini menggunakan metode deskriptif observasional dengan pendekatan retrospektif. Pengambilan data dilakukan di bagian rekam medik Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo. **Sampel :** Jumlah sampel yang digunakan adalah 23 sampel pasien anak di rawat inap yang telah memenuhi kriteria inklusi dengan teknik pengambilan sampel yaitu simple random sampling. **Hasil:** Berdasarkan penelitian menunjukkan bahwa pilihan antibiotik yang diberikan hampir seluruh pemberiannya sudah sesuai dengan PPM(91,3%), kemudian untuk ketepatan dosis lebih dari setengah pemberian antibiotik belum sesuai dengan PPM(60,9%), sedangkan untuk rute pemberian antibiotik seluruh pemberiannya sudah tepat berdasarkan PPM(100%), lalu untuk lama pemberian antibiotik berdasarkan PPM sebagian besar belum sesuai dengan yang tertera di PPM IDAI(82,6%).

Kata Kunci: Demam tifoid, salmonella typhi, anak, antibiotik

## ABSTRACT

Yogi Ananta Suria C011181010

**"Evaluation of Antibiotics Given for the Treatment of Typhoid Fever in Children at RSUP Wahidin Sudirohusodo for the Period January-December 2019"**

Typhoid fever is an enteric fever caused by the bacterium *Salmonella enterica* serovar typhi which attacks the digestive system with fever manifestation accompanied by abdominal discomfort. Children are the group with the greatest risk factors for infection. The diagnosis of typhoid fever is made through anamnesis, physical examination, and supporting examinations. Supportive examinations that can be performed include examination of the peripheral blood picture, bacteriological examination, routine blood examination, and so on. After the diagnosis is established, it is necessary to treat typhoid fever which aims to treat symptoms, prevent complications, and avoid death, as well as eradicate total bacteria to prevent recurrence. In Indonesia, complicated problems that often arise are carrier problems or relapse and resistance. One of the treatments is in the form of rational administration of antibiotics in accordance with applicable guidelines. **Objective:** To know the rationality for the use of antibiotics in pediatric patients with typhoid fever including the type of antibiotic, the dose of antibiotics, the method of administration of antibiotics, and the duration of antibiotic administration at RSUP Wahidin Sudirohusodo. **Method:** This study used a descriptive observational method with a retrospective approach. Data collection was carried out in the medical record section of RSUP Wahidin Sudirohusodo. **Sample:** The number of sample used was 23 samples of hospitalized pediatric patients who had met the inclusion criteria with the sampling technique of simple random sampling. **Results:** Based on the research, it shows that the choice of antibiotics given is almost entirely in accordance with the PPM (91.3%), then for the accuracy of the dose more than half of the antibiotics are not in accordance with the PPM (60.9%), while for the route of administration of antibiotics all of the administration has been According to the PPM (100%), the duration of antibiotic administration based on the PPM was mostly not in accordance with what was stated in the IDAI PPM (82.6%).

*Keywords: Typhoid fever, salmonella typhi, children, antibiotic*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Demam tifoid merupakan bagian dari demam enterik akut yang dapat disebabkan *Salmonella enterica serovar Typhi* (Gibani, Britto and Pollard, 2018a). Diperkirakan sekitar 11–21 juta kasus demam tifoid dan sekitar 128.000–161.000 kematian setiap tahunnya, dibandingkan dengan penyakit demam enterik lainnya yaitu paratifoid sekitar 6 juta kasus dan 54.000 kematian setiap tahun. Sebagian besar kasus terjadi di regio asia selatan dan asia tenggara, serta afrika (World Health Organization, 2018). Demam tifoid pada anak merupakan kasus terbanyak dan memiliki risiko paling besar untuk terinfeksi. Diperkirakan *fatality rate* dari demam tifoid berkisar 1% - 4% apabila diberikan terapi yang adekuat, namun angka tersebut akan naik menjadi 10% - 20% dikarenakan antibiotik yang tidak sesuai ataupun kasus yang tidak tertangani. Penggunaan obat antimikroba secara meluas oleh pasien sebelum datang ke layanan kesehatan mengakibatkan munculnya resistensi *Salmonella typhi* terhadap beberapa obat antimikroba yang kemudian menjadi tantangan baru (States *et al.*, 2018).

Profil Kesehatan Indonesia tahun 2013 memperlihatkan bahwa gambaran 10 penyakit terbanyak pada pasien rawat inap di rumah sakit diisi oleh kasus demam tifoid sebesar 5,13% . Penyakit ini termasuk dalam kategori penyakit dengan *Case Fatality Rate* tertinggi sebesar 0,67%. Demam tifoid tersebar merata menurut umur, akan tetapi prevalensi demam tifoid banyak ditemukan pada umur (5–19 tahun) sebesar 1,9%(Saputra, Majid and bahar, 2017). Situasi penyakit demam tifoid di Provinsi Sulawesi Selatan pada tahun 2014, penderita demam



typhoid sebanyak 16.743 penderita yaitu laki-laki sebanyak 7.925 dan perempuan sebanyak 8.818 penderita dengan insiden rate (2,07) dan (CFR=0,00%), dengan kasus yang tertinggi yaitu di Kabupaten Bulukumba (3.270 kasus), Kota Makassar (2.325 kasus) Kabupaten Enrekang (1.153 kasus) dan terendah di Kabupaten Toraja Utara (0 kasus) (Syahrir *et al.*, 2015).

Penatalaksanaan demam tifoid saat ini terdiri dari beberapa bagian yaitu perawatan umum, nutrisi, pemberian antimikroba, dan pengobatan komplikasi. Antimikroba lini pertama pada tifoid adalah kloramfenikol, ampisilin atau amoxicillin, TMP-SMX (Kotrimoksazol). Untuk lini kedua terdapat seftriakson, cefixim (efektif untuk anak), dan quinolone (Skp and Tenggara, 2012). Apabila terdapat resistensi maka penggunaan fluorokuinolon dan azitromisin dinilai mampu menurunkan resistensi *Salmonella typhi* (resisten terhadap ampisilin, kloramfenikol, dan kotrimoksazol), secara signifikan. Namun, untuk seftriakson, azitromisin dan fluorokuinolon, dosis dan durasi untuk pengobatan yang optimal belum dapat ditentukan (Veeraraghavan *et al.*, 2018).

Pencegahan dengan imunisasi merupakan pilar dari perlindungan diri terhadap infeksi atau penularan tifoid. Vaksinasi terhadap tifoid sudah harus dipertimbangkan pemberiannya sejak anak-anak mengingat tifoid memiliki angka morbiditas yang cukup tinggi. Sampai saat ini ada 3 jenis vaksin tifoid yang beredar di Indonesia yaitu Vaksin oral Ty21a Vivotif Berna, Vaksin Parenteral sel utuh : Tupa Bio Farma, dan Vaksin Polisakarida Typhim Vi Aventis Pasteur Merrieux (Skp and Tenggara, 2012).

Berdasarkan data-data diatas, peneliti ingin menggali lebih dalam mengenai rasionalitas penggunaan antibiotik dalam pengobatannya.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu bagaimana rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien anak penderita demam tifoid meliputi jenis antibiotik, dosis antibiotik, cara pemberian antibiotik, dan durasi pemberian antibiotik di RS Wahidin Sudirohusodo.

### **1.3. Tujuan Penelitian**

Mengetahui rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien anak penderita demam tifoid meliputi jenis antibiotik, dosis antibiotik, cara pemberian antibiotik, dan durasi pemberian antibiotik di RS Wahidin Sudirohusodo.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diharapkan dalam penelitian ini adalah dihasilkannya penelitian dasar mengenai rasionalitas penggunaan antibiotik yang diberikan pada pasien demam tifoid pada anak di RS Wahidin Sudirohusodo.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Demam Tifoid**

Demam tifoid merupakan peningkatan suhu tubuh yang disebabkan oleh adanya infeksi *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhi (*Salmonella typhi*) (Crump, 2019).

Demam tifoid hanya ditularkan dari orang yang terinfeksi ke orang lain, karena manusia adalah satu-satunya inang dari bakteri *Salmonella*. Penularannya sendiri dapat melalui jalur feses-oral melalui air yang terkontaminasi, makanan yang kurang matang, makanan pasien yang terinfeksi, dan lebih sering terjadi di daerah dengan kepadatan penduduk yang berlebihan, kekacauan sosial, dan sanitasi yang buruk. (Gu *et al.*, 2020).

Demam tifoid merupakan salah satu penyakit endemis yang ada di Indonesia, mayoritas mengenai anak usia sekolah dan kelompok usia produktif, penyakit ini menyebabkan angka absensi yang tinggi, rata – rata perlu waktu 7 – 14 hari untuk perawatan apabila seseorang terkena Tifoid. Apabila pengobatan yang dilakukan tidak tuntas maka dapat menyebabkan terjadinya karier yang kemudian menjadi sumber penularan bagi orang lain (Kementerian Kesehatan, 2018). Angka kesakitan tifoid di Indonesia pada tahun 2008 dilaporkan sebesar 81,7 per 100.000 penduduk, Jumlah angka kesakitan tersebut kemudian diklasifikasikan berdasarkan kelompok umur yaitu 148,7/100.000 penduduk (2–4 tahun), 180,3/100.000 (5-15 tahun), dan 51,2/100.000 ( $\geq 16$  tahun). Angka ini menunjukkan bahwa penderita terbanyak adalah pada kelompok usia 2-15 tahun. Sedangkan berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007,

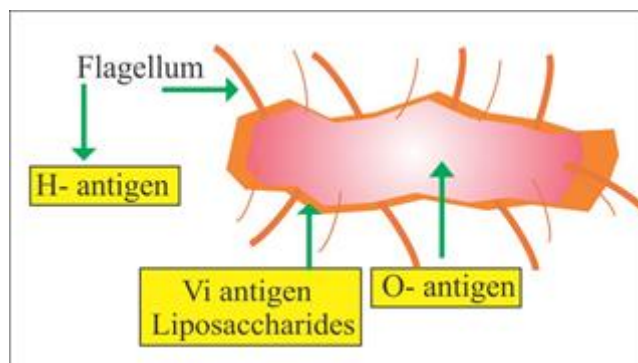
prevalensi demam tifoid di Indonesia mencapai 1,7%. Distribusi prevalensi tertinggi adalah berada pada usia 5–14 tahun (1,9%), usia 1–4 tahun (1,6%), usia 15–24 tahun (1,5%) dan usia <1 tahun (0,8%) (Elisabeth Purba *et al.*, 2016).

Gejala demam tifoid secara umum dapat berupa demam berkepanjangan ketidaknyamanan perut, dan malaise yang bisa berkembang menjadi perforasi usus. Beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan insidensi demam tifoid diantaranya minum dari sumber air alternative, tidak mencuci bahan makanan dengan baik, saluran pembuangan yang kurang baik, tidak ada toilet / buang air besar sembarangan, lubang jamban yang tidak memiliki pembuangan yang baik, tingkat pendidikan yang rendah, kontak dengan pasien tifus, kurangnya akses ke air bersih dan sanitasi, praktik cuci tangan dan kebersihan yang buruk, konsumsi makanan dan minuman jalanan(Prasad *et al.*, 2018)

## 2.2. Patomekanisme Demam Tifoid

Virulensi Salmonella ditentukan oleh toksin tifoid yaitu, antigen Vi (kapsul polisakarida), antigen liposakarida O, dan antigen flagela H.

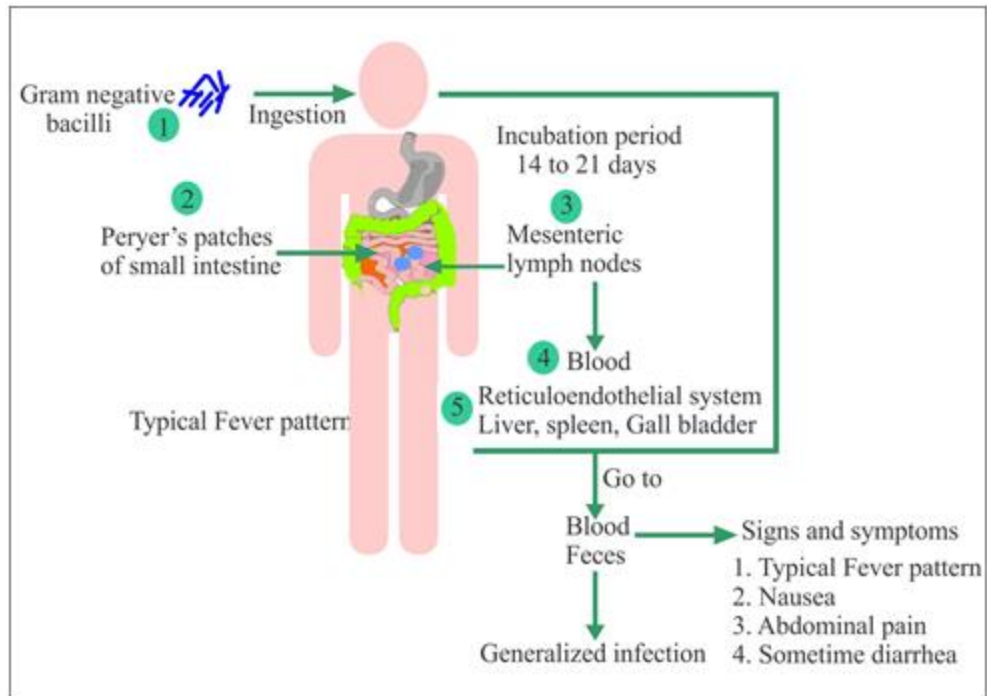
**Gambar 2. 1. Faktor Virulensi Salmonella typhi. (Jenish Bhandari, 2020)**



- Antigen Vi bertindak sebagai agen antifagositik yang mencegah aksi makrofag, sehingga melindungi antigen O dari antibodi yang memberikan resistensi serum.

- Antigen flagela H memberikan mobilitas bakteri dan invasi mukosa dinding usus.

**Gambar 2. 2. Perjalanan Penyakit Demam Tifoid. (Gibani et al., 2018)**



Proses terjadinya demam tifoid diawali dari invasi bakteri ke usus halus, kemudian menginduksi *Payer patches* untuk melakukan perekrutan limfosit dan sel mononuklear yang menyebabkan proses inflamasi pada usus bahkan hingga perforasi. Patogen mencapai sistem retikuloendotelial melalui sistem limfatik dan aliran darah. Penyebarannya melalui sistem limfatik sekitar sehingga dapat mempengaruhi organ lainnya salah satunya kandung kemih. Ketika bakteri difagosit oleh makrofag maupun monosit di retikuloendotelial maka perjalanan penyakit memasuki fase bakteremia awal atau bakteremia primer dimana pada fase ini gejala klinis masih belum muncul. Setelah itu bakteri akan bereplikasi di dalam sel fagosit mononuklear yang disebut sebagai periode inkubasi. Perjalanan periode ini ditentukan oleh jumlah dan virulensi kuman serta respon imun penjamu. Apabila faktor virulensi mampu mengungguli sistem imun penjamu

maka bakteri akan masuk ke dalam sirkulasi sistemik melalui duktus torasikus yang disebut sebagai fase bakteremia sekunder. Fase tersebut sudah dapat menimbulkan gejala yang bermanifestasi pada pasien (Jenish Bhandari, 2020) (Jenish Bhandari, 2020) (Jenish Bhandari, 2020) (Jenish Bhandari, 2020) (Jenish Bhandari, 2020) (Jenish Bhandari, 2020) (Gibani et al., 2018). Seperti pada bakteri gram negatif lainnya, endotoksin memiliki peran penting dalam patogenesis. Lipopolisakarida menginduksi reaksi seperti syok, dan endotoksemia yang menyebabkan hiperaktivitas vaskular dan pelepasan katekolamin, kemudian menyebabkan nekrosis fokal dan perdarahan (Jenish Bhandari, 2020) (Gibani et al., 2018).

### **2.3. Diagnosis Demam Tifoid**

#### **2.3.1. Anamnesis & Pemeriksaan Fisik**

Gambaran klinik demam enterik pada pasien pediatrik umumnya tidak spesifik dan tumpang tindih dengan berbagai etiologi infeksi endemik lainnya (Azmatullah *et al.*, 2015). Berdasarkan sebuah penelitian sistematik review disebutkan beberapa gejala klinis yang dapat timbul pada demam tifoid anak yaitu:

- Demam atipikal biasanya terjadi antara 5 dan 15 hari setelah terpapar bakteri. Demam merupakan gambaran yang konsisten dari demam enterik pediatrik, pada 97% -100% kasus
- Gangguan pada sistem gastrointestinal (diare, mual, nyeri perut, perdarahan dan perforasi usus, dan ileus paralitik)
- Gangguan pada system neurologis (kejang demam)
- Gangguan pada hepar dan lien (sekitar 85% dan 90% pasien dapat

mengalami hepatomegali dan splenomegali)

Gangguan pada sistem hematologi (anemia, leukositosis, dan eosinopenia)(Britto *et al.*, 2017).

### 2.3.2. Pemeriksaan Laboratorium

Beberapa gambaran laboratorium yang dapat digunakan dalam menegakkan diagnosis diantaranya :

- Gambaran Darah Tepi

Pada pemeriksaan hitung leukosit total terdapat gambaran leukopeni ( $>3000 - 8000/\text{mm}^3$ ), limfositosis relatif, monositosis, anemia, eosinofilia, trombositopeni ringan.

- Terjadinya leukopenia diakibatkan oleh adanya depresi sumsum tulang oleh adanya endotoksin dan mediator endogen yang ada.
- Trombositopenia terjadi akibat dari produksi yang menurun dan destruksi yang meningkat oleh sel-sel RES (*Reticuloendotelial System*).
- Kondisi perforasi usus ataupun perdarahan intestine yang tak nyata (*occultbleeding*) menyebabkan produksi hemoglobin menurun sehingga dapat menyebabkan anemia(Menkes RI, 2006).

- Pemeriksaan Bakteriologis

- Jenis pembiakan berdasarkan specimen
  - Biakkan darah : kuman *S. typhi* pada agar darah dan agar Mac Conkey tumbuh tanpa meragikan laktosa, gram negatif, dan

menunjukkan gerak positif

- Biakkan bekuan darah : dilakukan pada kaldu empedu
- Biakkan tinja : berguna pada pasien yang mengkonsumsi antibiotik kloramfenikol, terutama untuk mendeteksi karier.
- Biakkan cairan empedu
- Biakkan air kemih(Menkes RI, 2006)

○ Biakan *Salmonella typhi*

Spesimen yang digunakan dapat diambil dari darah, sumsum tulang, feses, urin. Dikatakan positif mengidap tifoid apabila ditemukan “Basil Salmonella tumbuh”. Test ini memiliki sensitifitas yang rendah pada kondisi :

- Pasien telah mendapat antibiotik sebelumnya
- Waktu pengambilan spesimen tidak tepat (darah → minggu pertama, feses dan urin → minggu kedua demam tinggi)
- Volume darah yang diambil kurang
- Darah menggumpal(Menkes RI, 2006)

○ Serologis Widal

Merupakan reaksi antara antigen *S. typhi* dan aglutinin yang merupakan antibody spesifik terhadap komponen basil Salmonella dalam darah. Aglutinin yang terbentuk terdiri dari 2 yaitu aglutinin O dan aglutinin H. Aglutinin O mulai terbentuk pada minggu pertama hingga minggu ke-5 demam, dapat bertahan selama 6-12 bulan. Sedangkan aglutinin H mencapai puncak pada minggu ke 4-6



dan menetap hingga 2 tahun kemudian(Menkes RI, 2006).

Diagnosis demam tifoid dapat dikatakan diagnosis pasti apabila telah didapatkan kenaikan titer 4 kali lipat pada pemeriksaan ulang dengan interval 5-7 hari. Pada beberapa kondisi tes serologis widal dapat bernilai negatif palsu maupun positif palsu. Hasil test negatif palsu dapat ditemukan pada keadaan gizi yang buruk, konsumsi obat-obatan immunosupresif, penyakit leukemia, karsinoma lanjut, dan lain-lain. Hasil tes positif palsu dapat dijumpai pada keadaan pasca vaksinasi, mengalami infeksi subklinis beberapa waktu yang lalu, dan lain-lain(Menkes RI, 2006).

- Pemeriksaan Lain

- PCR (Polymerase Chain Reaction)
- Typhi Dot EIA

Sesuai dengan kemampuan mendiagnosis dan tingkat perjalanan tifoid saat diperiksa, maka diagnosis klinis tifoid diklasifikasikan atas 2 :

1. Suspek demam tifoid (*Suspect Case*)

Dengan anamnesis, pemeriksaan fisik didapatkan gejala demam, gangguan saluran cerna dan gangguan kesadaran. Sehingga sindrom tifoid yang didapatkan belum lengkap.

2. Demam tifoid klinis (*Probable Case*)

Telah didapatkan gejala klinis yang lengkap atau hamper lengkap, serta didukung oleh gambaran laboratorium yang menunjukkan tifoid(Menkes RI, 2006).

## 2.4. Penatalaksanaan Demam Tifoid

Terapi demam tifoid dibagi menjadi terapi non-farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non-farmakologi yang dapat dilakukan adalah tirah baring, cairan yang cukup dan pemberian makanan lunak rendah serat.

Terapi farmakologi demam tifoid diantaranya :

- Simptomatis
  - Antipiretik
  - Antiemetik
- Antimikroba
  - Pilihan Utama : Kloramfenikol 50-100mg/kgbb/hari selama 10-14 hari (Adijaya, 2016)(Jelliffe, 2009)
  - Alternatif :
    - Tiamfenikol 4 × 500 mg
    - Kotrimoksazol 2 × 2 tablet selama 2 minggu
    - Ampisilin dan amoksisilin 50-150 mg/kg/BB selama 2 minggu
    - Sefalosporin gen.III, Seftriakson 3-4 gram dalam dekstrosa 100 cc selama ½ jam per infus sekali sehari, selam 3-5 hari
    - Cefixime (efektif untuk anak) 15-20 mg/kg BB/hari dibagi 2 dosis selama 10 hari
    - Seftriakson 80 mg/Kg BB/hari selama 5 hari
    - Florokuinolon (tidak dianjurkan untuk anak <18 tahun, dinilai dapat mengganggu pertumbuhan tulang) :
      - Norfloksasin 2 × 400 mg/hari selama 14 hari

- Siprofloksasin 2 × 500 mg/hari selama 6 hari
- Oflofloksasin 2 × 400 mg/hari selama 7 hari
- Peflofloksasin 400 mg/hari selama 7 hari (Menkes RI, 2006)

## 2.5. Komplikasi Demam Tifoid

Beberapa komplikasi yang dapat ditemukan pada kasus demam tifoid mulai dari prevalensi tertinggi yaitu delirium (32%), anemia(19,4%), keguguran(16,7%), gangguan koagulasi intravascular(14,8%), bronchitis(7,9%), hepatitis(4,4%), ensefalopati(4%), perdarahan gastrointestinal(3,1%), pneumonia(3%), kolesistitis(1,1%), perforasi usus(0,7%) (Marchello, Birkhold and Crump, 2020).

## 2.6. Pola Resistensi Obat Antibiotik pada Demam Tifoid Anak

Penatalaksanaan demam tifoid bertujuan untuk mengatasi gejala, mencegah komplikasi, dan menghindari kematian, serta mengeradikasi total bakteri untuk mencegah kekambuhan. Di Indonesia, masalah rumit yang sering timbul adalah masalah karier (carrier) atau relaps dan resistensi. Penyakit ini dapat sembuh sempurna, tetapi jika tidak ditangani dapat menyebabkan komplikasi seperti perforasi usus dan kematian.(Purba and Wandura, 2016).

Kloramfenikol sudah sejak lama digunakan dan menjadi terapi standar pada demam tifoid namun kekurangan dari kloramfenikol adalah angka kekambuhan yang tinggi (5-7%), angka terjadinya karier juga tinggi, dan toksis pada sumsum tulang(Thaver, Zaidi and Critchley, 2009).

Beberapa tahun terakhir banyak penelitian yang menganalisis lebih lanjut mengenai wabah kasus *S. Typhi* yang resistan terhadap obat secara luas atau biasa disebut "*Extensively Drug Resistant*" (XDR) dimulai pada November 2016 di

Pakistan. Dilaporkan bahwa seorang anak laki-laki berusia lima tahun asal Italia yang terdiagnosis demam enterik setelah berkunjung ke Pakistan. Dari hasil kultur darah ditemukan *Salmonella enterica* serovar Typhi yang merupakan XDR untuk semua antibiotik lini pertama, termasuk seftriakson dan fluorokuinolon. Terapi empiris kemudian dialihkan ke meropenem, dan pasien pulih sepenuhnya. (Procaccianti *et al.*, 2020)

**Tabel 2. 1. Uji kepekaan antimikroba terhadap *Salmonella typhi* terdeteksi dalam kultur darah yang diinterpretasikan oleh Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Dyson *et al.*, 2019)**

Antibiotics	Susceptibility	MIC, µg/mL
Amoxicillin/clavulanic acid	R	≥32
Piperacillin/tazobactam	S	Sensitive
Cefoxitin	-	≤4
Cefotaxime/Ceftriaxone	R	≥64
Ceftazidime	R	≥64
Cefepime	R	16
Ertapenem	S	Sensitive
Meropenem	S	Sensitive
Ciprofloxacin	R	≥4
Co-trimoxazole	R	≥320
Fosfomycin	S	Sensitive
Tigecycline	-	≤0.5
Gentamicin	S	Sensitive
Amikacin	S	Sensitive

MIC, minimum inhibitory concentration; S, susceptible; R, resistant

**Tabel 2. 2. Pilihan pengobatan untuk berbagai kelas resistensi *Salmonella typhi* (Dyson *et al.*, 2019)**

Antibiotic	Route of Administration	MDR	Pakistan XDR
Chloramphenicol	Oral, intravenous	X	X
Co-trimoxazole	Oral, intravenous	X	X
Ampicilin	Oral, intramuscular, intravenous	X	X
Ciprofloxacin	Oral, intravenous		X
Ceftriaxone	Intramuscular, intravenous		X

Azithromycin	Oral		
Meropenem	Intravenous		
Tigecycline			

Abbreviations: MDR, multiple drug resistance; XDR, extensively drug resistant

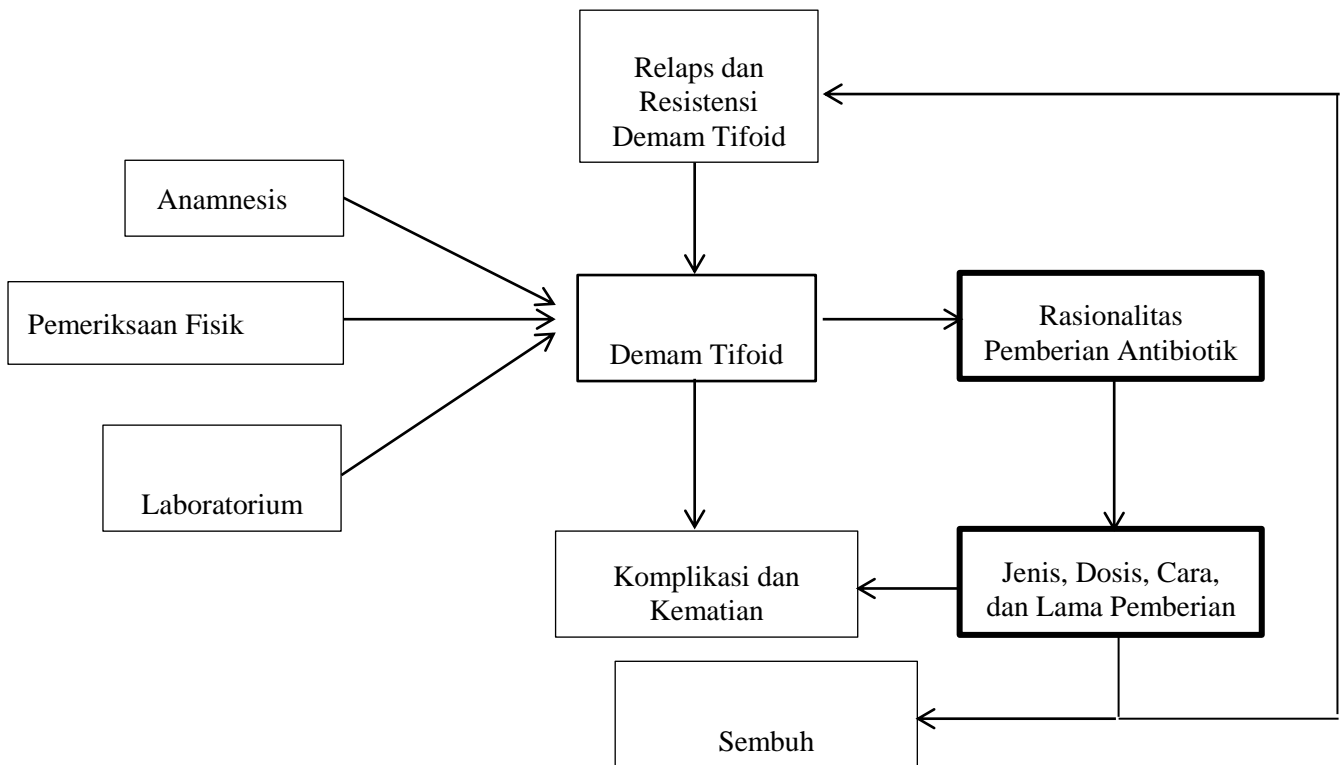
Berdasarkan hasil sekuensing genom lengkap dari isolat XDR bahwa ini memang wabah yang melibatkan subclade Haplotype H58 yang terkonservasi. (Dyson et al., 2019)

# BAB III

## KERANGKA KONSEPTUAL

### 3.1. Kerangka Teori

Berikut kerangka teori dari penelitian ini :



Ket: Bercetak tebal adalah variabel-variabel yang diteliti.

### 3.2. Kerangka Konsep

Berikut kerangka teori dari penelitian ini :

