

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Kajian Teori**

##### **1. Demam Tifoid**

###### **a. Definisi**

Penyakit demam tifoid merupakan infeksi akut pada usus halus dengan gejala demam lebih dari satu minggu, mengakibatkan gangguan pencernaan dan dapat menurunkan tingkat kesadaran (Rahmatillah *et al.*, 2015). Demam tifoid adalah suatu penyakit infeksi sistemik yang bersifat akut. Penyakit ini disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Gejala klinis dari demam tifoid yaitu demam berkepanjangan, bakterimia, serta invasi bakteri sekaligus multiplikasi ke dalam sel-sel fagosit mononuklear dari hati, limpa, kelenjar limfe, usus dan *peyer's patch* (Soedarmo *et al.*, 2008).

###### **b. Patogenesis**

*Salmonella typhi* masuk ke dalam tubuh manusia bersama dengan makanan atau minuman yang tercemar oleh kuman *Salmonella typhi*. Kemudian sebagian dimusnahkan di lambung dan sebagian lagi masuk ke dalam usus halus kemudian berkembang biak. Jika respon imunitas humoral mukosa (IgA) usus kurang baik maka kuman tersebut akan menembus sel-sel epitel dan selanjutnya menuju lamina propia. Di lamina propia kuman akan terus berkembang biak dan ditangkap oleh sel-sel fagosit terutama makrofag kemudian masuk melalui aliran limfe sehingga dapat menimbulkan bakterimia primer kemudian dibawa ke *peyer's*

*patches* ileum distal dan ke kelenjar getah bening mesenterika (Widodo, 2006).

*Salmonella typhi* akan mengikuti aliran darah sampai ke kandung kemih. Bersama dengan disekresikannya empedu ke dalam saluran cerna, kuman tersebut kembali memasuki saluran cerna dan akan menginfeksi *Peyer's patches*, yaitu jaringan limfoid yang ada di ileum, lalu kembali memasuki peredaran darah dan menimbulkan bakterimia sekunder. Pada saat terjadi bakterimia sekunder lah gejala klinis dari demam tifoid dapat terlihat (Salyers dan Whitt, 2002).

### c. Gejala Demam Tifoid

Menurut Kementerian Kesehatan RI (2006) gambaran klinis demam tifoid sangat beragam, dari gejala yang sangat ringan (sehingga tidak terdiagnosis) dan dengan gejala khas (sindrom demam tifoid) sampai dengan gejala klinis berat yang disertai komplikasi. Beberapa gejala klinis tifoid atau biasa disebut sindrom tifoid diantaranya adalah:

#### 1) Demam

Demam merupakan gejala utama tifoid. Pada awal sakit, kebanyakan penderita hanya mengalami demam yang samar-samar, suhu tubuh akan naik turun. Penderita akan mengalami demam intermitten, yaitu pagi suhu tubuhnya rendah atau normal sedangkan sore dan malam suhu tubuhnya akan lebih tinggi. Intensitas demam hari ke hari akan semakin tinggi disertai beberapa gejala tambahan seperti sakit kepala, nyeri otot, pegal-pegal, insomnia, mual dan muntah. Pada minggu kedua demam berubah menjadi demam

kontinyu, yaitu demam tinggi terjadi terus menerus dan dapat kembali normal pada minggu ke-3.

2) Gangguan saluran pencernaan

Penderita demam tifoid umumnya mengalami bibir kering dan kadang pecah-pecah. Lidah terlihat kotor dan tertutup selaput putih. Ujung dan tepi lidah kemerahan dan tremor. Pada umumnya penderita sering mengeluh nyeri di bagian perut, terutama di bagian ulu hati, disertai mual dan muntah. Pada awal sakit biasanya penderita mengalami konstipasi namun kadang timbul diare di minggu-minggu berikutnya.

3) Gangguan kesadaran

Umumnya penderita mengalami penurunan kesadaran ringan. Bila klinis berat, tak jarang penderita sampai *somnolen* (kesadaran menurun) dan koma atau dengan gejala psikosis.

4) Hepatosplenomegali

Terjadi pembesaran hati dan/atau limpa. Hati terasa kenyal dan nyeri saat ditekan.

**d. Diagnosis**

Ada beberapa pemeriksaan laboratorium untuk membantu penegakkan diagnosis untuk demam tifoid yaitu:

1) Pemeriksaan darah tepi

Pada hasil pemeriksaan darah pada penderita demam tifoid umumnya ditemukan anemia, jumlah leukosit normal (bisa menurun atau meningkat), mungkin juga terdapat trombositopenia. Adanya

leukopenia dan limfositosis relatif dapat menjadi dugaan kuat untuk diagnosis demam tifoid (Hoffman, 2002).

## 2) Uji biakan darah

Diagnosis pasti demam tifoid dapat ditegakkan apabila ditemukan bakteri *Salmonella typhi* dalam biakan dari darah, urin, feses, sumsum tulang, dan cairan duodenum penderita. Berkaitan dengan patogenesis penyakit, maka bakteri akan lebih mudah ditemukan dalam darah dan sumsum tulang pada awal penyakit, sedangkan pada stadium berikutnya di dalam urin dan feses (Hardi *et al.*, 2002).

## 3) Uji serologi

Uji serologi dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid dengan cara mendeteksi antibodi spesifik terhadap komponen antigen *Salmonella typhi* maupun mendeteksi antigen itu sendiri. Beberapa uji serologis yang dapat digunakan pada demam tifoid ini meliputi uji widal dan tubex test.

### a) Uji Widal

Uji widal dimaksudkan untuk mendeteksi antibodi terhadap kuman *Salmonella typhi*. Pada uji widal terjadi reaksi aglutinasi antara antigen kuman *Salmonella typhi* dan antibodi penderita. Antigen yang digunakan adalah suspensi biakan *Salmonella typhi* yang telah dimatikan dan diolah di laboratorium. *Salmonella typhi* memiliki 3 macam antigen, yaitu: Antigen O (antigen somatik), antigen H (antigen flagela) dan antigen Vi (antigen kapsul). Ketika ketiga macam antigen tersebut ada di

dalam tubuh penderita, maka secara alami tubuh penderita tersebut akan membentuk 3 macam antibodi yang biasa disebut aglutinin (Widodo, 2006). Dari ketiga aglutinin tersebut hanya aglutinin O dan H yang ditentukan titernya untuk diagnosis, semakin tinggi titernya maka semakin kuat penegakkan diagnosa tifoidnya.

#### b) Pemeriksaan Tubex

Pemeriksaan tubex merupakan metode diagnosis demam tifoid dengan tingkat sensitifitas dan spesifisitas yang lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan Widal. Pemeriksaan tersebut lebih cepat, mudah, sederhana dan akurat untuk digunakan dalam penegakan diagnosis demam tifoid (Rahayu, 2013).

#### c) Pemeriksaan kuman secara molekuler.

Pendeteksian DNA (asam nukleat) gen flagellin bakteri *Salmonella typhi* dalam darah dengan teknik hibridisasi asam nukleat atau amplifikasi DNA dengan cara *polymerase chain reaction* (PCR) melalui identifikasi antigen Vi yang spesifik untuk *Salmonella typhi* merupakan cara paling akurat untuk diagnosis demam tifoid (Liana, 2015).

### e. Tatalaksana Pengobatan

Penderita dengan gambaran klinik jelas disarankan untuk dirawat di rumah sakit agar pengobatan lebih optimal, proses penyembuhan lebih cepat, observasi penyakit lebih mudah, meminimalisasi komplikasi dan

menghindari penularan (Menkes RI, 2006). Antibiotik akan diberikan segera setelah diagnosa klinik ditegakkan. Sebelum itu pemeriksaan spesimen darah atau sumsum tulang harus dilakukan terlebih dahulu untuk memastikan bakteri penyebab infeksi, kecuali fasilitas biakan ini benar-benar tidak tersedia dan tidak dapat dilaksanakan (Menkes RI, 2006).

Menurut Kamus Saku Kedokteran Dorland (2013) antibiotik adalah zat kimiawi yang dihasilkan oleh mikroorganisme atau secara semisintesis, yang memiliki kemampuan untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain dimana antibiotik bersifat kurang toksik untuk penjamunya. Beberapa antibiotik telah dikenal luas memiliki sensitifitas dan efektifitas tinggi untuk mengobati demam tifoid berdasarkan pedoman pengendalian demam tifoid yang dikeluarkan oleh WHO (2011) seperti pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Antibiotik untuk Demam Tifoid

<b>Antibiotik</b>	<b>Dosis</b>	<b>Penjelasan</b>
Ciprofloxacin atau Ofloxacin	15 mg/kgBB per hari selama 5-7 hari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cepat menurunkan suhu tubuh</li> <li>2. Efektif mencegah relaps dan karier</li> <li>3. Tidak dianjurkan untuk anak karena memiliki efek samping pada pertumbuhan tulang</li> </ol>
Cefixime	15-20 mg/kgBB per hari selama 7-14 hari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pemberian secara per oral</li> <li>2. Rekomendasi untuk <i>MDR</i></li> </ol>
Azithromycin	8-10 mg/kgBB per hari selama 7 hari	Untuk pasien yang resisten antibiotik quinolon

<b>Antibiotik</b>	<b>Dosis</b>	<b>Penjelasan</b>
Kloramfenikol	100 mg/kgBB per hari selama 14-21 hari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sering digunakan dan telah lama dikenal efektif untuk demam tifoid</li> <li>2. Murah</li> <li>3. Sensitivitas masih tinggi</li> <li>4. Pemberian per oral atau intravena</li> </ol>
Ceftriaxone	75 mg/kgBB per hari selama 10-14 hari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lama pemberian pendek</li> <li>2. Dapat digunakan dengan dosis tunggal</li> <li>3. Aman untuk anak-anak</li> <li>4. Pemberian secara intravena</li> </ol>
Amoxicilin	75-100 mg/kgBB selama 14 hari	Spektrum luas dan aman bagi ibu hamil
Cefotaxime	80 mg/kgBB selama 10-14 hari	
Kotrimoksazol	8-40mg/kgBB selama 14 hari	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tidak mahal</li> <li>2. Pemberian secara per oral</li> </ol>
Fluoroquinolon	20 mg/kgBB selama 7-14 hari	Tidak diberikan pada anak-anak karena dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan dan kerusakan sendi.

Sumber: *Guidelines for the Management of Typhoid Fever* WHO 2011

#### 1) Ciprofloxacin dan ofloxacin

Antibiotik golongan fluoroquinolone (ciprofloxacin, ofloxacin, dan pefloxacin) merupakan terapi yang efektif untuk demam tifoid yang disebabkan isolat tidak resisten terhadap fluoroquinolone dengan angka kesembuhan klinis sebesar 98%, waktu penurunan demam 4 hari, dan angka kekambuhan dan *fecal carrier* kurang dari 2% (Bhan *et al.*, 2005).

## 2) Cefixime

Cefixime saat ini sering digunakan sebagai alternatif. Obat ini diberikan jika ada indikasi penurunan jumlah leukosit hingga  $< 2000/\mu\text{l}$  atau dijumpai adanya resistensi terhadap *Salmonella typhi*. Obat ini diberikan secara per oral (Dahlan dan Aminullah, 2007).

## 3) Azithromycin

Azithromycin dan cefixime memiliki angka kesembuhan klinis lebih dari 90% dengan waktu penurunan demam 5-7 hari, durasi pemberiannya lama (14 hari) dan angka kekambuhan serta *fecal carrier* terjadi pada kurang dari 4% (Bhan *et al.*, 2005).

## 4) Kloramfenikol

Banyak penelitian membuktikan bahwa kloramfenikol masih sensitif terhadap *Salmonella typhi* (Chowta, 2005). Salah satu kekurangan dari obat ini adalah tingginya angka relaps dan karier (Dahlan dan Aminullah, 2007).

## 5) Ceftriaxone

Antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga ini terbukti efektif untuk mengobati pasien demam tifoid. Ceftriaxone diberikan secara parenteral (Muliawan dan Suryawidjaya, 1999).

## 6) Amoxicilin

Amoxicilin memiliki efek penyembuhan yang setara dengan kloramfenikol namun waktu penurunan demamnya lebih lambat. Obat ini berspektrum luas sehingga banyak digunakan untuk mengobati infeksi



lain, akibatnya kemungkinan resistensi semakin meningkat. Namun obat ini aman digunakan untuk ibu hamil (Menkes RI, 2006).

7) Cefotaxime

Walaupun di tabel ini tertera cefotaxime untuk terapi demam tifoid tetapi sayangnya di Indonesia sampai saat ini tidak terdapat laporan keberhasilan terapi demam tifoid dengan cefotaxime (Nelwan, 2012).

8) Kotrimoksazol

Obat ini merupakan kombinasi antara trimetoprim dan sulfametoksazol dengan perbandingan 1:5. Efektivitas obat ini dilaporkan hampir setara dengan kloramfenikol (Widodo, 2006). Namun obat ini banyak digunakan untuk infeksi lain sehingga meningkatkan resiko resistensi (Muliawan dan Suryawidjaya, 1999).

9) Fluorokuinolon

Fluoroquinolone yang saat ini telah diteliti dan memiliki efektivitas yang baik adalah levofloxacin. Efikasi klinis yang dijumpai pada studi ini adalah 100% dengan efek samping yang minimal (Nelwan, 2012).

## 2. Evaluasi Penggunaan Antibiotik

### a. Metode *Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose*

#### (ATC/DDD)

Penggunaan obat dikatakan rasional apabila penggunaannya sesuai dengan kebutuhan klinis pasien dalam jumlah yang memadai serta dengan biaya yang terendah (WHO, 2002). Berdasarkan peraturan IAI tentang pedoman praktik apoteker, yang bertanggung jawab atas kerasionalan penggunaan obat adalah apoteker. Seorang apoteker dituntut untuk

melakukan Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) secara terstruktur dan berkesinambungan baik secara kualitatif maupun kuantitatif dengan tujuan menyesuaikan kebijakan penggunaan obat (IAI, 2014).

WHO menyarankan metode ATC/DDD sebagai salah satu metode kuantitatif. Sistem DDD dan klasifikasi ATC dikembangkan oleh peneliti asal Norwegia (WHO, 2003). Tujuan dari sistem ATC/DDD adalah sebagai metode penelitian mengenai kuantitas penggunaan obat dalam rangka meningkatkan kualitas penggunaan obat. Sistem ATC/DDD tidak dapat digunakan untuk pengambilan keputusan mengenai penggantian biaya, penetapan harga dan substitusi terapi. Dalam sistem *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), zat aktif dibagi menjadi beberapa kelompok berbeda menurut organ atau target kerja obat, sifat farmakologi dan sifat kimianya. Obat diklasifikasikan dalam lima level berbeda. Pada level pertama, obat dibagi menjadi 14 kelompok utama. Level kedua merupakan sub grup sifat kimia/farmakologi, level 3 dan 4 merupakan sub grup kimia/farmakologi/terapeutik dan level 5 merupakan sifat kimia (WHO, 2011).

*Defined daily dose* (DDD) adalah rata-rata dosis pemeliharaan per hari untuk obat-obat yang digunakan untuk indikasi utama pada pasien dewasa. Obat yang tidak memiliki kode ATC maka tidak dapat digunakan dalam perhitungan pada metode DDD. Metode DDD dapat digunakan untuk menentukan kuantitas penggunaan antibiotik di rumah sakit. Unit DDD digunakan untuk membandingkan penggunaan obat dalam satu

kelompok terapi yang sama, dimana memiliki kesamaan efikasi tapi berbeda dosis kebutuhan (WHO, 2003).

WHO merekomendasikan penggunaan metode DDD/100 *patient-days* untuk mengukur kuantitas penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap di rumah sakit (WHO, 2003). Menurut Kemenkes RI tahun 2011 DDD/100 *patient-days* dapat dihitung dengan rumus:

$$\frac{\text{Jumlah antibiotik yang digunakan oleh pasien}}{\text{Standar DDD menurut WHO}} \times \frac{100}{\text{total length of stay (LOS)}}$$

Metode ATC/DDD biasa digunakan untuk membandingkan kuantitas penggunaan antibiotik antar rumah sakit dan antar negara (WHO, 2003). Keuntungan metode ini yaitu unitnya tetap dan tidak dipengaruhi oleh perubahan harga, mata uang, serta bentuk sediaan. Sedangkan kekurangannya yaitu tidak menggambarkan penggunaan sebenarnya serta belum lengkapnya klasifikasi kode ATC untuk semua obat dengan semua rute pemberian (WHO, 2009).

**b. Drug Utilization 90% (DU 90%)**

*Drug Utilization 90%* (DU 90%) digunakan untuk menjelaskan pola penggunaan obat dengan cara membuat pengelompokan data obat yang digunakan untuk penilaian kualitatif serta untuk perbandingan internasional berdasarkan pada 90% obat yang digunakan dari keseluruhan dan mengikuti *standard guidelines* (WHO, 2006). Metode DU 90% lebih baik dibanding indikator penggunaan obat lain yang direkomendasikan oleh WHO karena DU 90% menggunakan perhitungan jumlah penggunaan

obat berdasar pada metode ATC/DDD dengan perbandingan yang bertaraf internasional (WHO, 2006).

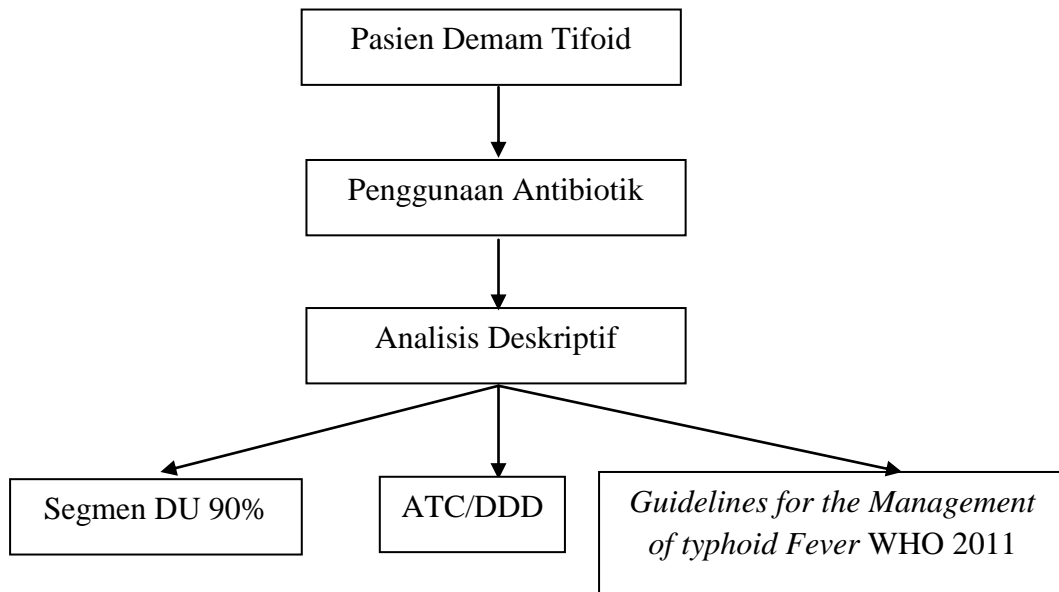
### **c. Pedoman Pengobatan**

Pedoman Pengobatan disusun pada setiap tingkat unit pelayanan kesehatan, seperti Pedoman Pengobatan Dasar di Puskesmas dan Pedoman Diagnosis dan Terapi di Rumah Sakit. Pedoman pengobatan memuat informasi penyakit, terutama penyakit yang umum terjadi dan keluhan keluhannya serta informasi tentang obatnya meliputi kekuatan, dosis dan lama pengobatan (Menkes RI, 2013). Pedoman pengobatan merupakan pedoman penegakkan diagnosis bagi dokter dan penentuan pengobatan yang akan diberikan pada pasien. Pedoman pengobatan demam tifoid ditetapkan dalam *Guidelines for the Management of Typhoid Fever* oleh WHO tahun 2011.

### **3. Studi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Demam Tifoid**

Hasil evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid di RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung selama periode Januari sampai Desember 2014 sebesar 118,11 DDD/100 *patient-days*. Ciprofloksasin merupakan antibiotik yang terbanyak dipakai yaitu sebesar 57,15 DDD/100 *patient-days*. Persentase kesesuaian penggunaan antibiotik dengan DOEN dan pedoman penatalaksanaan demam tifoid adalah 80% (Fadhilah, 2015). Penelitian serupa juga telah dilakukan di RSI Muhammadiyah Kendal tahun 2009 hasilnya amoxicilin merupakan antibiotik yang paling banyak dipakai pada pasien demam tifoid sebesar 50,85 DDD/100 *patient-days* (Oktaviana, 2012).

## B. Kerangka Konsep



## C. Kerangka Empirik

Hasil penelitian ini dimaksudkan untuk menggambarkan evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid di Instalasi Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Bantul tahun 2015 dengan menggunakan metode ATC/DDD, DU 90% dan kesesuaiannya terhadap pengobatan demam tifoid berdasarkan *Guidelines for the Management of Typhoid Fever* dari WHO tahun 2011.