

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Dasar teori

1. Demam Tifoid

a. Definisi

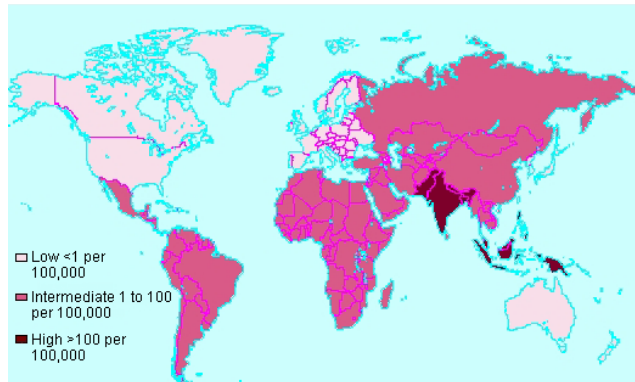
Demam tifoid adalah suatu penyakit sistemik yang bersifat akut yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* (Soedarmo *et al.*, 2010). Selain itu menurut Kemenkes RI no. 364 tahun 2006 tentang pengendalian demam tifoid, demam tifoid adalah penyakit yang disebabkan oleh kuman berbentuk basil yaitu *Salmonella typhi* yang ditularkan melalui makanan atau minuman yang tercemar feses manusia.

b. Epidemiologi

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang dapat dijumpai di seluruh dunia, secara luas di daerah tropis dan subtropis terutama di daerah dengan kualitas sumber air yang tidak memadai dengan standar higienis dan sanitasi yang rendah dimana di Indonesia dijumpai dalam keadaan endemik (Depkes RI, 2009).

Berdasarkan penelitian epidemiologi yang intensif dan longitudinal dari demam tifoid yang dilakukan oleh Simanjuntak dkk. di Paseh, Jawa Barat, yang diselenggarakan dengan bantuan dana dari WHO, diketahui bahwa insidensi demam tifoid pada masyarakat di daerah semi urban adalah 357,6 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Selain itu morbiditas yang disebabkan oleh *Salmonella paratyphi A* adalah 44,7 kasus per 100.000 penduduk per tahun, sedangkan *Salmonella Group B* sangat rendah (12,8 kasus per 100.000 penduduk

per tahun). Hasil yang didapatkan *Salmonella typhi* ditemukan juga pada anak usia 0–3 tahun dengan usia termuda adalah 2,5 tahun.



Gambar . Epidemiologi tifoid dunia (WHO, 2003)

c. Etiologi

Etiologi demam tifoid yaitu kuman *Salmonella typhi* termasuk dalam genus *Salmonella* yang tergolong famili *Enterobacteriaceae* (Widagdo, 2011). *Salmonella* merupakan bakteri batang gram-negatif. Karena habitat aslinya yang berada di dalam usus manusia maupun binatang. Walaupun begitu banyak serotip dari *Salmonella*, namun telah disepakati bahwa hanya terdapat dua spesies, yakni *Salmonella bongori* dan *Salmonella enterica* dengan enam subspecies (Winn, 2005). Penyebab demam tifoid adalah *Salmonella typhi* dari spesies *Salmonella enterica*. Taksonomi *Salmonella typhi* adalah sebagai berikut:

Phylum	Eubacteria
Class	Prateobacteria
Ordo	Eubacteriales
Family	Enterobacteriaceae
Genus	Salmonella
Species	Salmonella enterica

Subspesies	Enteric (I)
Serotipe	Typhi

Salmonella typhi adalah bakteri gram negatif, mempunyai flagela, tidak berkapsul, tidak membentuk spora, fakultatif anaerob. *Salmonella typhi* mempunyai antigen somatik (O) yang terdiri dari oligosakarida, flagelar antigen (H) yang terdiri dari protein dan envelope antigen (K) yang terdiri dari polisakarida. Selain itu, *Salmonella typhi* mempunyai makromolekular lipopolisakarida kompleks yang membentuk lapisan luar dari dinding sel yang dinamakan endotoksin (Soedarmo *et al.*, 2010).

d. Patogenesis

Salmonella yang terbawa melalui makanan ataupun benda lainnya akan memasuki saluran cerna. Dosis infeksi rata-rata untuk menimbulkan infeksi klinis ataupun subklinis pada manusia adalah sebesar $10^5 - 10^8$ *Salmonella* (mungkin cukup dengan 10^3 organisme *Salmonella typhi*). Di lambung, bakteri ini akan dimusnahkan oleh asam lambung, namun yang lolos akan masuk ke usus halus. Bakteri ini akan melakukan penetrasi pada mukosa baik usus halus maupun usus besar dan tinggal secara intraseluler dimana mereka akan berproliferasi. Ketika bakteri ini mencapai epitel dan IgA tidak bisa menanganinya, maka akan terjadi degenerasi *brush border* (Brooks *et al.*, 2007).

Sel-sel M, sel epitel khusus yang melapisi *Peyer's patch*, merupakan tempat internalisasi *Salmonella typhi*. Bakteri mencapai folikel limfe usus halus, mengikuti aliran ke kelenjar limfe mesenterika bahkan ada yang

melewati sirkulasi sistemik sampai ke jaringan *Reticuloendotelial System* (RES) di organ hati dan limpa. *Salmonella typhi* mengalami multiplikasi di dalam sel fagosit mononuklear di dalam folikel limfe, kelenjar limfe mesenterika, hati dan limfe. Setelah periode tertentu (inkubasi), yang lamanya ditentukan oleh jumlah dan virulensi kuman serta respon imun pejamu maka *Salmonella typhi* akan keluar dari habitatnya dan melalui duktus torasikus masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Dengan cara ini organisme dapat mencapai organ manapun, akan tetapi tempat predileksinya adalah hati, limpa, sumsum tulang, kandung empedu, dan *Peyer's patch* dari ileum terminal. Ekskresi organisme di empedu dapat menginvasi ulang dinding usus atau dikeluarkan melalui tinja (Soedarmo *et al.*, 2010).

Peranan endotoksin dalam patogenesis demam tifoid telah dipelajari secara mendalam. Pernah dicoba pemberian suntikan endotoksin 0.5 mcg pada sukarelawan-sukarelawan, dalam waktu enam puluh menit mereka menjadi sakit kepala, dingin, rasa tak enak pada perut. Bakteriolisis yang dilakukan oleh RES merupakan upaya pertahanan tubuh di dalam pembasmian kuman. Akibat bakteriolisis maka dibebaskan suatu zat endotoksin, yaitu suatu lipopolisakarida (LPS), yang akan merangsang pelepasan pirogen endogen dari leukosit, sel-sel limpa, dan sel-sel kupffer hati, makrofag, sel polimorfonuklear dan monosit. Endotoksin dapat menempel di reseptor sel endotel kapiler dengan akibat timbulnya komplikasi seperti gangguan neuropsikiatrik, kardiovaskuler, pernapasan, dan gangguan organik lainnya (Santoso, 2009).

e. Manifestasi Klinis

a) Masa Inkubasi

Masa inkubasi dapat berlangsung 7-21 hari, walaupun pada umumnya adalah 10-12 hari. Pada awal penyakit keluhan dan gejala penyakit tidaklah khas, seperti gejala influenza, berupa: anoreksia, rasa malas, sakit kepala bagian depan, nyeri otot, lidah kotor, dan nyeri perut. (Parry *et al.*, 2002)

b) Minggu Pertama (awal terinfeksi)

Setelah melewati masa inkubasi 10-14 hari, gejala penyakit itu pada awalnya sama dengan penyakit infeksi akut yang lain, seperti demam tinggi yang berpanjangan yaitu setinggi 39°C hingga 40°C, sakit kepala, pusing, pegal-pegal, anoreksia, mual, muntah, batuk, dengan nadi antara 80-100 kali permenit, denyut lemah, pernapasan semakin cepat dengan gambaran bronkitis kataral, perut kembung dan merasa tidak enak, sedangkan diare dan sembelit dapat terjadi bergantian. Pada akhir minggu pertama, diare lebih sering terjadi. Khas lidah pada penderita adalah kotor di tengah, tepi dan ujung merah serta bergetar atau tremor. Epistaksis dapat dialami oleh penderita sedangkan tenggorokan terasa kering dan beradang. Jika penderita ke dokter pada periode tersebut, akan menemukan demam dengan gejala-gejala di atas yang bisa saja terjadi pada penyakit-penyakit lain juga. Ruam kulit (*rash*) umumnya terjadi pada hari ketujuh dan terbatas pada abdomen disalah satu sisi dan tidak merata, bercak-bercak ros (*roseola*) berlangsung 3-5 hari, kemudian hilang dengan sempurna (Brusch, 2011). *Roseola* terjadi terutama pada penderita golongan kulit putih yaitu berupa makula merah tua ukuran 1-5 mm, berkelompok, timbul paling sering pada kulit perut, lengan

atas atau dada bagian bawah, kelihatan memucat bila ditekan (Soedarmo *et al.*, 2010).

c) Minggu Kedua

Jika pada minggu pertama, suhu tubuh berangsur-angsur meningkat setiap hari, yang biasanya menurun pada pagi hari kemudian meningkat pada sore atau malam hari. Karena itu, pada minggu kedua suhu tubuh penderita terus menerus dalam keadaan tinggi/demam (Kemenkes RI, 2006). Terjadi perlambatan relatif nadi penderita. Gejala toksemia semakin berat yang ditandai dengan keadaan penderita yang mengalami delirium. Gangguan pendengaran umumnya terjadi. Lidah tampak kering, merah mengkilat. Nadi semakin cepat sedangkan tekanan darah menurun, sedangkan diare menjadi lebih sering yang kadang-kadang berwarna gelap akibat terjadi perdarahan. Pembesaran hati dan limpa. Perut kembung dan sering berbunyi. Gangguan kesadaran. Mengantuk terus menerus, mulai kacau jika berkomunikasi dan lain-lain (Supriyono, 2011).

d) Minggu Ketiga

Pada minggu ketiga, demam semakin memberat dan terjadi anoreksia dengan pengurangan berat badan yang signifikan. Konjungtiva terinfeksi dan pasien mengalami takipnea dengan suara *crackles* di basis paru. Jarang terjadi distensi abdominal. Beberapa individu mungkin akan jatuh pada fase toksik yang ditandai dengan apatis, bingung, dan bahkan psikosis. Nekrosis pada *Peyer's patch* mungkin dapat menyebabkan perforasi saluran cerna dan peritonitis (Brusch, 2011). Degenerasi miokardial toksik merupakan penyebab

umum dari terjadinya kematian penderita demam tifoid pada minggu ketiga (Asdie, 2000).

e) Minggu Keempat

Pada minggu ke empat demam turun perlahan secara lisis, kecuali jika fokus infeksi terjadi seperti kolesistitis, abses jaringan lunak maka demam akan menetap (Soedarmo *et al.*, 2010). Pada mereka yang mendapatkan infeksi ringan dengan demikian juga hanya menghasilkan kekebalan yang lemah, kekambuhan dapat terjadi dan berlangsung dalam waktu yang pendek. Kekambuhan dapat lebih ringan dari serangan primer tetapi dapat menimbulkan gejala lebih berat daripada infeksi primer tersebut. Sepuluh persen dari demam tifoid yang tidak diobati akan mengakibatkan timbulnya relaps (Supriyono, 2011).

f. Penegakan Diagnosis

Penegakan diagnosis untuk demam tifoid didasarkan dengan gejala klinis berupa demam, keluhan gastrointestinal dan dapat disertai dengan keluhan penurunan kesadaran yang ditunjang dengan pemeriksaan laboratorium. Diagnosis pasti atau diagnosis definitif demam tifoid ditegakkan ketika ditemukannya *Salmonella typhi* pada hasil kultur darah, sumsum tulang, atau lesi anatomi lain (WHO, 2003). Berikut adalah kriteria yang bisa membantu penegakan diagnosis untuk demam tifoid :

a) Kasus Demam Tifoid yang Sudah Dikonfirmasi

Apabila pasien demam dengan suhu 38°C atau lebih yang sudah diderita minimal 3 hari dengan hasil kultur (darah, sumsum tulang, cairan usus) positif ditemukan *Salmonella typhi*.

b) Kemungkinan Kasus Demam Tifoid

Apabila ada pasien demam dengan suhu 38°C atau lebih yang sudah diderita minimal 3 hari dengan hasil uji serologi atau deteksi antigen yang positif tapi tanpa pemeriksaan kultur *Salmonella typhi*.

c) Kronik Karier

Ekskresi dari *Salmonella typhi* di urin atau di feses setelah 1 tahun atau lebih setelah terserang demam tifoid akut (WHO, 2003).

Berikut adalah pemeriksaan yang digunakan untuk mendiagnosis demam tifoid:

a) Kultur

Seperti yang telah disinggung sebelumnya bahwa diagnosis definitif untuk demam tifoid adalah ditemukannya *Salmonella typhi* pada darah. Pada dua minggu pertama sakit kemungkinan mendapatkan hasil positif lebih besar dibandingkan dengan minggu-minggu berikutnya yaitu sekitar 85-90 % kasus (Brusch, 2011). Biakan dari spesimen yang berasal dari urin dan feses memiliki kemungkinan keberhasilan yang rendah, sedangkan biakan dari hasil aspirasi sumsum tulang memiliki sensitivitas paling tinggi dengan hasil sensitivitas mencapai 90 % kasus. Metode kultur pada sumsum tulang ini jarang dipakai saat praktik karena merupakan prosedur yang sangat invasif. Pada keadaan-keadaan tertentu spesimen untuk kultur diambil dari empedu yang diambil melalui duodenum dan hasil kultur dari spesimen empedu ini memberikan hasil yang cukup baik (Soedarmo *et al.*, 2010).

Tabel Perbandingan Sensitivitas Kultur dari Berbagai Spesimen (Brusch, 2011)

	Inkubasi	Minggu 1	Minggu 2	Minggu 3	Minggu 4
Aspirasi sumsum tulang		90% (biakan akan menurun pada hari kelima pemberian antibiotik)			
Kultur darah (10-30 mL), feses, aspirasi duodenum		40%-80%	2 0%	20%-80%	
Urin		25%-30%, waktu tidak dapat diprediksi			

Kelemahan dari penegakan diagnosis dengan menggunakan kultur itu adalah masalah waktu, karena untuk melakukan pemeriksaan kultur sampai dengan keluar hasilnya membutuhkan waktu sehari-hari. Untuk kultur darah dibutuhkan waktu 5-7 hari (Nasronudin, 2007).

b) Uji Serologis Widal

Uji serologis widal merupakan suatu metode serologis yang memeriksa derajat aglutinasi antibodi terhadap antigen somatik (O) dan antigen flagelar (H) (Nasronudin, 2007). Di Indonesia pengambilan angka titer O aglutinin $> 1/40$ dengan menggunakan uji widal menunjukkan nilai ramal I positif 96% yang artinya apabila hasil positif 96% kasus maka bisa dikatakan benar demam tifoid (Soedarmo *et al.*, 2010). Biasanya antibodi O akan terdeteksi pada hari ke 6-8 sedangkan antigen H terdeteksi pada hari ke 10-12 setelah timbulnya penyakit (WHO, 2003). Aglutinin H sering dikaitkan dengan infeksi masa lampau atau pasca imunisasi sedangkan aglutinin Vi dipakai untuk mendeteksi karier infeksi *Salmonella typhi*. Meskipun banyak para ahli mengemukakan bahwa uji serologis widal kurang dapat dipercaya karena dapat memberikan hasil positif palsu

maupun negatif palsu namun uji widal yang paling sering digunakan oleh para dokter untuk menegakan diagnosis demam tifoid (Nasronudin, 2007).

c) IDL Tubex Test

Tubex test sering dijadikan pilihan untuk menegakan diagnosis demam tifoid karena mudah dilakukan serta hasilnya bisa langsung dilihat hanya dalam waktu 2 menit. Tes Tubex menunjukkan hasil yang lebih spesifik karena tes ini mendeteksi antibodi terhadap antigen tunggal yang terdapat di *Salmonella typhi* yaitu antigen O9 yang merupakan antigen yang sangat spesifik yang tidak ditemukan di mikroorganisme lain. Hasil Tubex yang positif dapat dijadikan penunjang ditegakannya diagnosis demam tifoid (WHO, 2003).

d) IgM Dipstick Test

IgM dipstick test didesain untuk diagnosis serologi dari demam tifoid dengan mendeteksi antibodi IgM spesifik *Salmonella typhi* yang terdapat dalam serum. Pemeriksaan dengan menggunakan *IgM dipstick* ini mudah dan efisien sehingga sering digunakan untuk menegakan diagnosis demam tifoid ketika kultur darah tidak tersedia (WHO, 2003).

e) Pemeriksaan PCR Kuman *Salmonella Typhi*

Metode lain untuk identifikasi kuman *Salmonella typhi* yang akurat adalah mendeteksi *deoxyribonucleic acid* (DNA) atau asam nukleat kuman *Salmonella typhi* dalam darah dengan teknik hibridisasi asam nukleat atau amplifikasi DNA dengan cara *polymerase chain reaction* (PCR). Dasar spesifisitas reaksi hibridisasi adalah kemampuan asam nukleat utas/rantai tunggal untuk mendeteksi dan membentuk ikatan hidrogen (hibridisasi)

dengan asam nukleat utas tunggal yang mengandung urutan asam nukleat padanannya. Reaksi hibridisasi merupakan reaksi kinetik yang efisien dan dapat mendeteksi sejumlah sangat kecil asam nukleat kuman dalam waktu yang sangat pendek. Pada sistem hibridisasi ini, sebuah molekul asam nukleat yang sudah diketahui spesifisitasnya (DNA probe) digunakan untuk mendeteksi ada atau tidaknya urutan asam nukleat yang sepadan dari target DNA (kuman). Meskipun DNA probe memiliki spesifisitas tinggi, pemeriksaan ini tidak cukup sensitif untuk mendeteksi jumlah kuman dalam darah yang sangat rendah, misalnya 10-15 *Salmonella typhi* /ml darah dari pasien demam tifoid. Dengan kemajuan teknologi di bidang molekular, target DNA telah dapat diperbanyak terlebih dahulu sebelum dilakukan hibridisasi. Pengandaan target DNA dilakukan dengan teknik PCR menggunakan enzim DNA polimerase .

Cara ini dapat melacak DNA *Salmonella typhi* sampai sekecil satu pikogram namun usaha untuk melacak DNA dari spesimen klinis masih belum memberikan hasil yang memuaskan (Retnosari dan Tumbelaka, 2000).

g. Penatalaksanaan

Pada dasarnya patogenesis infeksi *Salmonella typhi* berhubungan dengan keadaan bakteremia, maka pengobatan antibiotik merupakan pengobatan utama (pendekatan imunologis) sebagai suatu terapi kausatif. Secara umum dasar pemilihan antibiotik berdasarkan pada jenis bakteri penyebab. Maka pada demam tifoid antibiotik yang dipilih adalah antibiotik yang sensitif terhadap *Salmonella typhi* (Akib *et al.*, 2001). Prinsip penatalaksanaan demam tifoid masih menggunakan penatalaksanaan yang meliputi: istirahat dan perawatan, diet dan

terapi penunjang (baik simptomatik maupun suportif), serta pemberian antimikroba. Selain itu diperlukan tatalaksana komplikasi demam tifoid yang meliputi komplikasi intestinal maupun ekstraintestinal (Kemenkes, 2006).

a) Istirahat dan Perawatan

Bertujuan untuk mencegah komplikasi dan mempercepat penyembuhan. Tirah baring dengan perawatan dilakukan sepenuhnya di tempat seperti makan, minum, mandi, dan BAB/BAK. Posisi pasien diawasi untuk mencegah dukubitus dan pneumonia orthostatik serta higiene perorangan tetap perlu diperhatikan dan dijaga (Kemenkes, 2006).

b) Diet dan Terapi Penunjang

Mempertahankan asupan kalori dan cairan yang adekuat. Memberikan diet bebas yang rendah serat pada penderita tanpa gejala meteorismus, dan diet bubur saring pada penderita dengan meteorismus. Hal ini dilakukan untuk menghindari komplikasi perdarahan saluran cerna dan perforasi usus. Gizi penderita juga diperhatikan agar meningkatkan keadaan umum dan mempercepat proses penyembuhan. Pemberian cairan yang adekuat untuk mencegah dehidrasi akibat muntah dan diare juga harus diperhatikan. Primperan (metoclopramide) dapat diberikan untuk mengurangi gejala mual muntah dengan dosis 3 x 5 ml setiap sebelum makan dan dapat dihentikan kapan saja penderita sudah tidak mengalami mual lagi (Kemenkes, 2006).

c) Pemberian Antibiotik

Pada demam tifoid, obat pilihan yang digunakan dibagi menjadi lini pertama dan lini kedua. Kloramfenikol, kotrimosazol, dan amoksisilin/ampisilin adalah obat demam tifoid lini pertama. Lini kedua

adalah kuinolon (tidak dianjurkan untuk anak dibawah 18 tahun), sefiksim, dan seftriakson.

Tabel . Obat dan Dosis Antimikroba untuk Demam Tifoid (Kemenkes, 2006)

Antibiotik	Dosis	Kelebihan/Keuntungan
Kloramfenikol	Dewasa: 4 x 500 mg (2 gr)/ hari selama 14 hari. Anak : 50-100 mg/kgBB/hari maksimal 2 gr, diberikan selama 10-14 hari.	- Merupakan obat yang paling lama digunakan dan dikenal paling efektif terhadap demam tifoid. - Murah, dapat diberikan peroral, dan sensitivitas masih tinggi. - Pemberian PO/IV - Tidak diberikan bila leukosit <2000/mm ³ .
Seftriakson	Dewasa: 2-4gr/hari selama 3 -5 hari. Anak : 80 mg/kgBB/hari dosis tunggal selama 5 hari.	- Cepat menurunkan suhu, lama pemberian tunggal dan dapat dosis tunggal serta cukup aman untuk anak. - Pemberian IV
Ampisilin dan amoksisilin	Dewasa: 3-4gr/hari selama 14 hari. Anak : 100 mg/kgBB/hari dosis tunggal selama 10 hari.	- Aman untuk penderita hamil. -Sering dikombinasi dengan kloramfenikol untuk pasien kritis. - Tidak mahal. - Pemberian PO/IV
TMP-SMX (kotrimoksazol)	Dewasa: 2 x (160-800) selama 2 minggu. Anak : TMP 6-10 mg/kgBB/hari atau SMX 30-50 mg/kgBB/hari selama 10	

	hari.	
Quinolon	<p>a. Siprofloksasin: 2 x 500 mg selama satu minggu</p> <p>b. Ofloksasin: 2 x (200-400) mg selama satu minggu</p> <p>c. Pefloksasin: 1 x 400 mg selama satu minggu</p> <p>d. Fleroksasin: 1 x 400 mg selama satu minggu</p>	<p>- Pefloksasin dan fleroksasin lebih cepat dalam menurunkan suhu.</p> <p>- Efektif dalam mencegah relaps dan karier.</p> <p>- Pemberian peroral</p> <p>-Anak: tidak dianjurkan karena efek samping pada pertumbuhan tulang.</p>
Cefixim	Anak : 15-20 mg/kgBB/hari selama 10 hari dibagi menjadi 2 dosis.	<p>- Aman untuk anak.</p> <p>- Pemberian peroral.</p> <p>- Efektif.</p>
Tiamfenikol	<p>Dewasa: 4x500 mg</p> <p>Anak : 50 mg/kgBB/hari selama 5-7 hari bebas panas.</p>	<p>- Dapat untuk anak dan dewasa.</p> <p>- Dilaporkan sensitif pada beberapa daerah.</p>

Tabel . Prinsip dan Langkah Strategis Penatalaksanaan Demam Tifoid (Kemenkes, 2006)

No	Langkah	Prinsip
1.	Evaluasi awal (diagnosis kerja)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menegakkan diagnosis klinis <ul style="list-style-type: none"> - suspek demam tifoid - demam tifoid klinis 2. Mengatasi atau deteksi komplikasi, dan/ atau komorbid atau ko infeksi yang ada 3. Memikirkan DD dari penyakit
2.	Rawat atau rujuk	Menetapkan indikasi rawa t atau rujuk

		<p>Indikasi rawat:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Demam tifoid dengan kedaruratan 2. Demam tifoid dengan komplikasi 3. Demam tifoid klinis 4. Demam tifoid dengan konfirmasi (telah ada hasil biakan). <p>Indikasi rujuk:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Demam tifoid dengan tanda-tanda kedaruratan 2. Demam tifoid dengan tanda-tanda komplikasi dengan fasilitas tidak mencukupi
3.	Perawatan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bila diagnosis demam tifoid telah ditegakkan maka tatalaksana (manajemen) tifoid harus segera dimulai sesuai dengan standar pedoman. 2. Melakukan prosedur perawatan dengan pedoman: <ol style="list-style-type: none"> a. Istirahat tirah baring b. Diet c. Keadaan umum baik, diet dapat lebih padat (diet padat dini) d. Antimikroba e. Obat-obat suportif dan simptomatik
4.	Pemberian antimikroba	<p>Pemberian antimikroba empiris lini pertama.</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Sebelum memberikan antimikroba, ambil spesimen darah untuk biakan (<i>gaal culture</i>) dan pemeriksaan serologi pertama Widal 1 (pemeriksaan mikrobiologis pertama), kecuali pemeriksaan biakan benar-benar tidak dapat dilakukan. b. Bila antibiotik lini pertama tidak dapat digunakan (kontraindikasi), berikan antibiotik lini pertama yang lain atau

		berikan antibiotika lini kedua.
5.	Terapi terhadap komplikasi dan komorbid/ko infeksi.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Setiap ada komplikasi, segera terapi secara adekuat. Bila perlu melibatkan profesi spesialis yang lain (seperti spesialis bedah jika perforasi) 2. Setiap ada komorbi/koinfeksi, terapi menurut standar.
6.	Kontrol dan monitor	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kontrol dan monitor tanda-tanda vital (tensi, nadi, suhu, dan kesadaran) secara reguler sesuai aturan dan dicatat secara baik di rekam medik. Kurva suhu, nadi, dan tensi sangat baik untuk monitor demam tifoid. 2. Kontrol dan memonitor terhadap kemungkinan terjadinya komplikasi (perdarahan, perforasi, sepsis, ensefalopati, infeksi, dan lainnya), terutama pada minggu ke 2 dan 3 demam. 3. Kontrol dan monitor perjalanan penyakit untuk menentukan: <ol style="list-style-type: none"> a. Perubahan terapi antibiotika b. Mobilisasi dan pemberian diet c. Indikasi pulang
7.	Diagnosis pasti demam tifoid	<ol style="list-style-type: none"> 1. Melakukan pembiakan kedua dengan sampel feses, darah, dan urin. 2. Melakukan pemeriksaan serologi ke 2/ Widal II 3. Pada tahap pemeriksaan serologi kedua ini harus sudah dapat menilai seseorang dengan demam tifoid dengan: <ol style="list-style-type: none"> a. Hasil biakan pertama atau b. Peningkatan titer Widal 4 kali lipat 4. Bila ada fasilitas, dibantu dengan deteksi DNA (PCR)

8.	Penilaian kemajuan terapi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efikasi antibiotika dinilai, kurang lebih 3-5 hari setelah pemberian. 2. Mengevaluasi apakah resisten, ada efek samping atau efek toksik serta konsistensi pemberian. 3. Perubahan antibiotik: <ol style="list-style-type: none"> a. Diganti dengan antibiotik yang sensitif menurut uji kepekaan b. Bila biakan tidak ada, diganti dengan antibiotik lini kedua yang memiliki efikasi yang tinggi. 4. Menilai kemajuan pengobatan secara umum: <ol style="list-style-type: none"> a. Penurunan suhu b. Perbaikan kesadaran c. Nafsu makan d. dll 5. 2-3 hari bebas panas: <ol style="list-style-type: none"> a. Program mobilisasi b. Perubahan diet 6. Bila penilaian klinis sembuh, ditetapkan indikasi pulang: <ol style="list-style-type: none"> a. 5-7 hari bebas panas b. Keadaan umum baik c. Komplikasi/komirbiditerasi/ terkontrol
9.	Deteksi terhadap karier	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sebelum pasien pulang, lakukan biakan dengan spesimen feses atau urin 2. Menciptakan kerjasama yang baik dengan pasien agar dapat segera dilakukan evaluasi lanjutan, terutama biakan untuk deteksi karier. 3. Sekurang-kurangnya biakan ulang setelah 1 bulan dan 3 bulan sembuh.
10.	Terapi terhadap karier	Karier diterapi dalam jangka waktu panjang (Quinolon selama 4 minggu) serta eradikasi faktor

		predisposisi seperti batu empedu atau batu saluran kencing.
--	--	---

2. Resistensi Antibiotik

Resistensi Antibiotik merupakan masalah yang harus mendapat perhatian khusus karena menyebabkan terjadinya banyak kegagalan terapi dengan antibiotika (Aminov, 2010). Berbagai strategi disusun untuk mengatasi masalah resistensi, diantaranya dengan mencari antibiotika baru atau menciptakan antibiotika semisintetik. Meskipun demikian ternyata usaha ini belum dapat memecahkan masalah. Kehadiran antibiotika baru diikuti jenis resistensi baru dari bakteri. Penggunaan bermacam-macam antibiotika yang tersedia telah mengakibatkan munculnya banyak jenis bakteri yang resisten terhadap lebih dari satu jenis antibiotika (*multiple drug resistance*). Resistensi bakteri adalah suatu keadaan dimana kehidupan bakteri itu sama sekali tidak terganggu oleh kehadiran antibiotika. Sifat ini merupakan suatu mekanisme pertahanan tubuh dari suatu makhluk hidup. Penggunaan antibiotika secara berlebihan dan tidak selektif akan meningkatkan kemampuan bakteri untuk bertahan (Davies dan Davies, 2010).

Mekanisme terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotika tergantung pada jenis bakteri, yaitu resistensi antibiotika oleh bakteri gram negatif dan bakteri gram positif. Terdapat beberapa mekanisme resistensi antibiotika dari bakteri gram negatif yang digunakan sebagai perlawanan terhadap antibiotika. Mekanisme-mekanisme tersebut adalah (Sosa, 2010):

1. Resistensi melalui penutupan celah atau pori (*loss of porins*) pada dinding sel bakteri, sehingga menurunkan jumlah obat yang melintasi membran sel.
2. Peningkatan produksi betalaktamase dalam periplasmik, sehingga merusak struktur betalaktam.
3. Peningkatan aktivitas pompa keluaran (*efflux pump*) pada transmembran, sehingga bakteri akan membawa obat keluar sebelum memberikan efek.
4. Modifikasi enzim-enzim, sehingga antibiotik tidak dapat berinteraksi dengan tempat target.
5. Mutasi tempat target, sehingga menghambat bergabungnya antibiotika dengan tempat aksi.
6. Modifikasi atau mutasi ribosomal, sehingga mencegah bergabungnya antibiotika yang menghambat sintesis protein bakteri.
7. Mekanisme langsung terhadap antibiotik (*metabolic bypass mechanism*) yang merupakan enzim alternatif untuk melintasi efek penghambatan antibiotika dan mutasi dalam lipopolisakarida yang biasanya terjadi pada antibiotik polimiksin, sehingga tidak dapat berikatan dengan targetnya.

Mekanisme resistensi antibiotika yang umum terdapat pada bakteri gram positif, misalnya bakteri *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA).

Mekanisme resistensi dapat ditempuh melalui 4 jalur, yaitu (Gentry, 1991):

1. Peningkatan produksi enzim betalaktamase (penisilinase), sehingga menurunkan afinitas *Penicillin-Binding Protein* (PBP) terhadap antibiotika betalaktam.
2. Resistensi tingkat tinggi pada glikopeptida yang menyebabkan pemindahan atau mutasi asam amino terakhir dari prekursor peptidoglikan (*D-alanine ke D-lactate*).
3. Resistensi tingkat rendah pada glikopeptida berhubungan dengan peningkatan sintesis peptidoglikan, yaitu penambahan lapisan dinding bakteri yang menyebabkan terjadinya pengentalan dinding sel, sehingga menghambat antibiotika melintasi membran sel dan tidak dapat berinteraksi dengan prekursor yang ada dalam sitoplasma.
4. Modifikasi atau mutasi dari DNA atau ribosomal RNA (rRNA).

3. Evaluasi Kualitas Penggunaan Antibiotik di Rumah Sakit

Kualitas penggunaan antibiotik dapat dinilai dengan melihat data dari form penggunaan antibiotik dan rekam medik pasien untuk melihat perjalanan penyakit. Setiap kasus dipelajari dengan mempertimbangkan gejala klinis dan melihat hasil laboratorium apakah sesuai dengan indikasi antibiotik yang tercatat dalam Lembar Pengumpul Data (LPD).

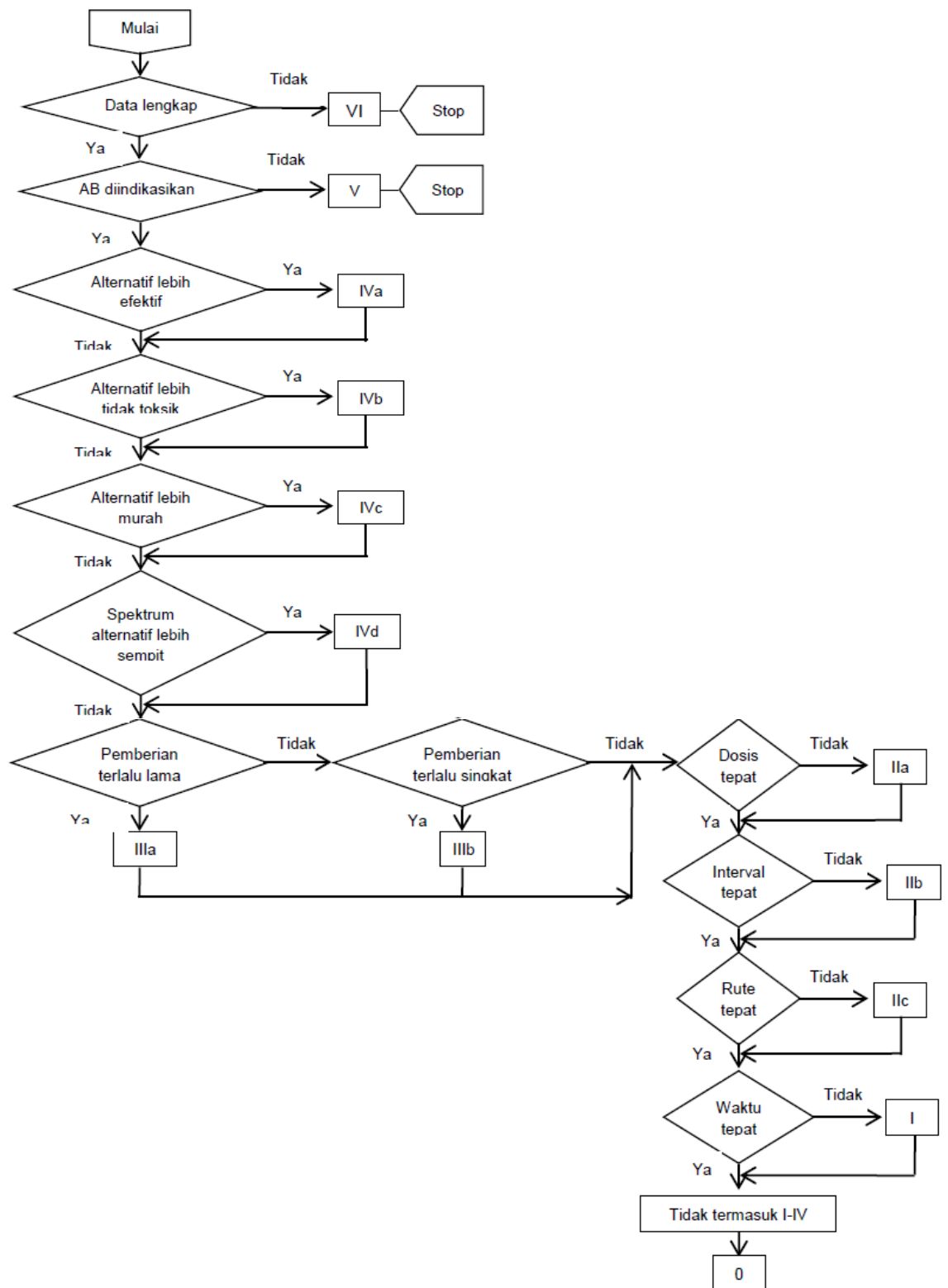
Penilai (*reviewer*) sebaiknya lebih dari 1 (satu) orang tim Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA) dan digunakan alur penilaian menurut *Gyssen* untuk menentukan kategori kualitas penggunaan setiap antibiotik yang digunakan. Bila terdapat perbedaan yang sangat nyata di antara

reviewer maka dapat dilakukan diskusi panel untuk masing-masing kasus yang berbeda penilaiannya (Kemenkes RI, 2011).

Pola penggunaan antibiotik hendaknya dianalisis dalam hubungannya dengan laporan pola mikroba dan kepekaan terhadap antibiotik setiap tahun.

Kategori hasil penilaian (*Gyssen flowchart*):

- Kategori 0 : penggunaan antibiotik tepat dan rasional
- Kategori I : tidak tepat saat (*timing*) pemberian antibiotik
- Kategori IIa : tidak tepat dosis pemberian antibiotik
- Kategori IIb : tidak tepat interval pemberian antibiotik
- Kategori IIc : tidak tepat rute pemberian antibiotik
- Kategori IIIa : pemberian antibiotik terlalu lama
- Kategori IIIb : pemberian antibiotik terlalu singkat
- Kategori IVa : tidak tepat pilihan antibiotik karena ada antibiotik lain yang lebih efektif
- Kategori IVb : tidak tepat pilihan antibiotik karena antibiotik lain lebih aman
- Kategori IVc : tidak tepat pilihan antibiotik karena ada antibiotik lain yang lebih murah
- Kategori IVd : tidak tepat pilihan antibiotik karena ada antibiotik lain dengan spektrum lebih sempit
- Kategori V : tidak ada indikasi pemberian antibiotik
- Kategori VI : data tidak lengkap sehingga evaluasi tidak dapat dilakukan



Gambar . Penilaian Kualitas Penggunaan Antibiotik (Gysen, 2005)

Evaluasi antibiotik dimulai dari kotak yang paling atas, yaitu dengan menilai kelengkapan data pasien (Kemenkes RI, 2011).

1. Bila data tidak lengkap, berhenti di kategori VI.

Data tidak lengkap adalah data rekam medis tanpa diagnosis kerja, atau ada halaman rekam medis yang hilang sehingga tidak dapat dievaluasi. Pemeriksaan penunjang/laboratorium tidak harus dilakukan karena mungkin tidak ada biaya, dengan catatan sudah direncanakan pemeriksaannya untuk mendukung diagnosis. Diagnosis kerja dapat ditegakkan secara klinis dari anamnesis dan pemeriksaan fisis. Bila data lengkap, dilanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada infeksi yang membutuhkan antibiotika?

2. Bila tidak ada indikasi pemberian antibiotika, berhenti di kategori V.

Bila antibiotika memang terindikasi, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya. Apakah pemilihan antibiotika sudah tepat?

3. Bila ada pilihan antibiotik lain yang lebih efektif, berhenti di kategori IVa.

Bila tidak, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada alternatif lain yang kurang toksik?

4. Bila ada pilihan antibiotika lain yang kurang toksik, berhenti di kategori IVb.

Bila tidak, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada alternatif lebih murah?

5. Bila ada pilihan antibiotika lain yang lebih murah, berhenti di kategori IVc.

Bila tidak, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah ada alternatif lain yang spektrumnya lebih sempit?

6. Bila ada pilihan antibiotika lain dengan spektrum yang lebih sempit, berhenti di kategori IVd.

Jika tidak ada alternatif lain yang lebih sempit, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya, apakah durasi antibiotika yang diberikan terlalu panjang?

7. Bila durasi pemberian antibiotika terlalu panjang, berhenti di kategori IIIa. Bila tidak, diteruskan dengan pertanyaan apakah durasi antibiotika terlalu singkat?

8. Bila durasi pemberian antibiotika terlalu singkat, berhenti di kategori IIIb. Bila tidak, diteruskan dengan pertanyaan di bawahnya. Apakah dosis antibiotika yang diberikan sudah tepat?

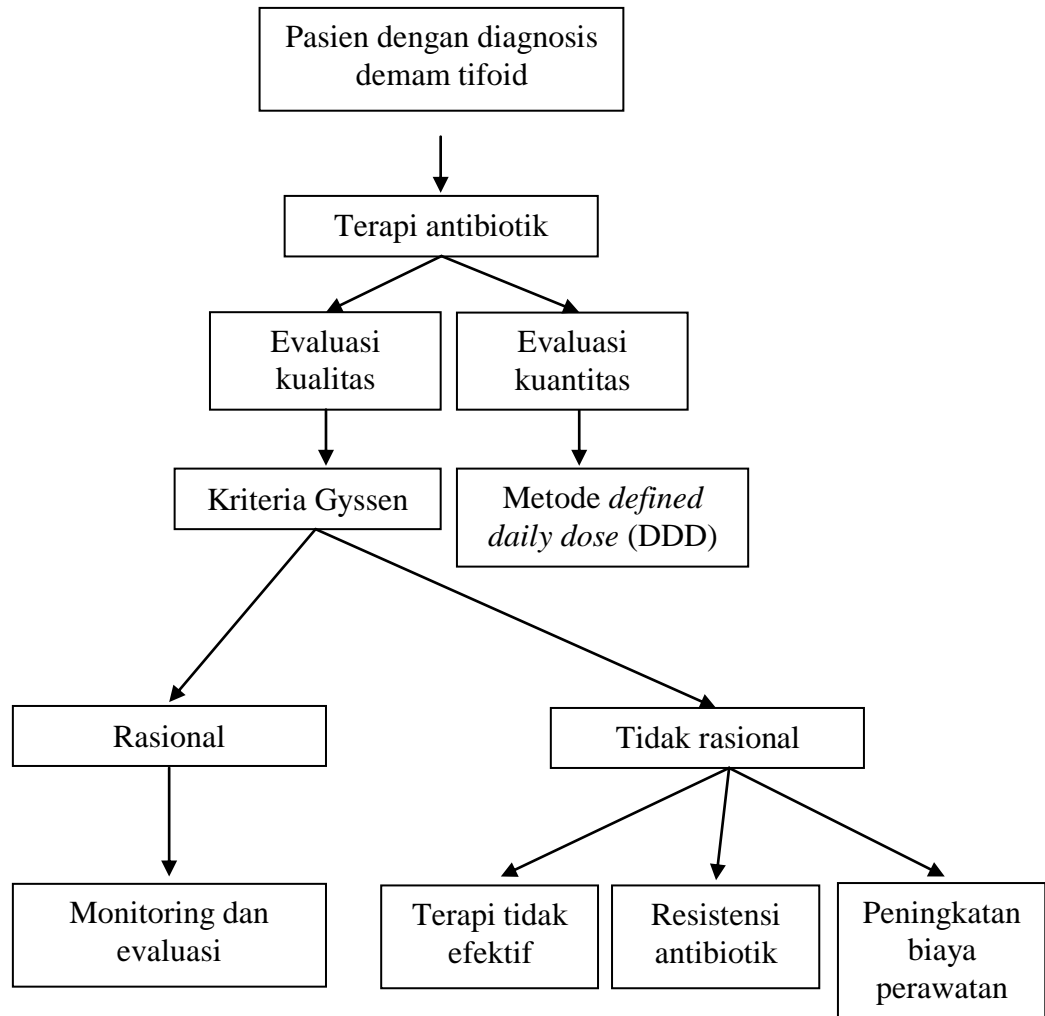
9. Bila dosis pemberian antibiotika tidak tepat, berhenti di kategori IIa. Bila dosisnya tepat, lanjutkan dengan pertanyaan berikutnya, apakah interval antibiotika yang diberikan sudah tepat?

10. Bila interval pemberian antibiotika tidak tepat, berhenti di kategori IIb. Bila intervalnya tepat, lanjutkan dengan pertanyaan di bawahnya. Apakah rute pemberian antibiotika sudah tepat?

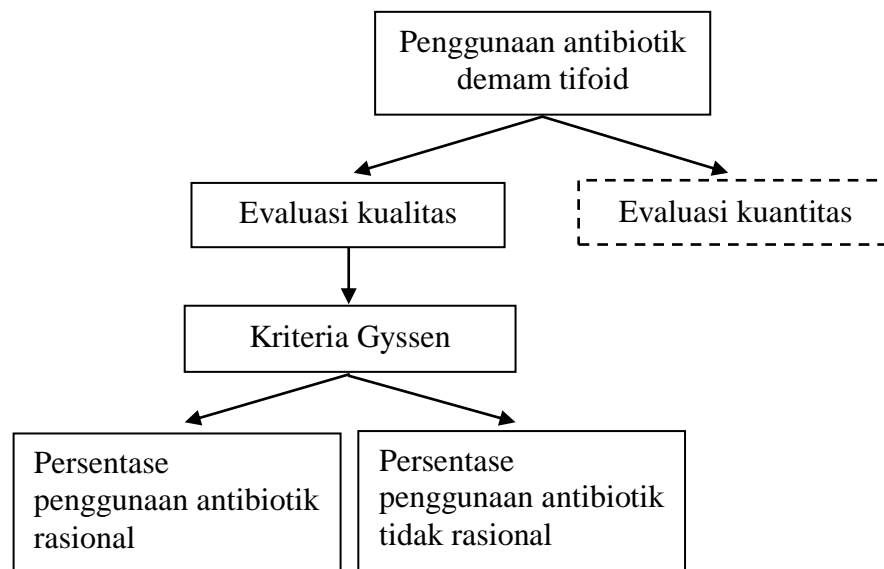
11. Bila rute pemberian antibiotika tidak tepat, berhenti di kategori IIc. Bila rute sudah tepat, lanjutkan dengan pertanyaan, apakah waktu pemberian sudah tepat?

12. Jika waktu pemberian antibiotik tidak tepat, berhenti di kategori I.

13. Jika pemberian antibiotik tidak termasuk kategori I-VI, antibiotik tersebut merupakan kategori 0.

B. Kerangka Teori**Gambar . Kerangka Teori**

C. Kerangka Konsep



Keterangan:

- = Fokus penelitian
- = Tidak dievaluasi dalam penelitian

Gambar . Kerangka Konsep

D. Keterangan Empiris

Penelitian ini dilakukan untuk memperoleh gambaran tentang pola dan ketepatan terapi antibiotik demam tifoid pada pasien dewasa dengan diagnosis demam tifoid yang dirawat di bangsal penyakit dalam Rumah Sakit Umum Puri Asih Salatiga periode Januari 2016-Agustus 2016 berdasarkan kriteria *Gyssen*.