

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar belakang**

Demam tifoid adalah infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Salmonella Typhi*, biasanya melalui konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi. Penyakit akut ditandai dengan demam berkepanjangan, sakit kepala, mual, kehilangan nafsu makan, dan sembelit atau kadang-kadang diare. Gejala seringkali tidak spesifik dan secara klinis tidak dapat dibedakan dari penyakit demam lainnya. Namun, tingkat keparahan klinis bervariasi dan kasus yang parah dapat menyebabkan komplikasi serius atau bahkan kematian. Hal ini terjadi terutama dalam kaitannya dengan sanitasi yang buruk dan kurangnya air minum bersih. Menurut perkiraan terbaru, antara 11 dan 21 juta kasus dan 128.000 hingga 161.000 kematian terkait demam tifoid terjadi setiap tahun di seluruh dunia (WHO, 2020).

Penyakit demam tifoid merupakan masalah kesehatan khususnya di Indonesia dan negara berkembang lain. Apabila dilihat dari kasus demam tifoid di beberapa rumah sakit besar kasus demam tifoid menunjukkan kecenderungan yang meningkat dari tahun ke tahun dengan rata-rata kesakitan 500/100.000 penduduk dengan kematian antara 0,6%–5,0% (Kemenkes RI, 2006). Menurut Profil Kesehatan Indonesia pada tahun 2010 penyakit Demam Tifoid bersifat endemik dan termasuk penyakit dengan peringkat ketiga pasien rawat inap terbanyak di rumah sakit Indonesia pada penyakit Demam Tifoid berjumlah 41.081 kasus diantaranya jumlah pasien laki-laki sebanyak 19.706 dan perempuan 21.375 kemudian sebanyak 274 diantaranya meninggal dunia (Kemenkes RI, 2011). Berdasarkan hasil Riskesdas Sumatera Utara tahun 2007 penyakit Demam Tifoid dapat deteksi di Provinsi Sumatera Utara sebesar 0,9% Proporsi tertinggi kasus Demam Tifoid dilaporkan dari Kabupaten Nias Selatan sebesar 3,3% sedangkan di Kota Medan sebesar 0,6 % (Riskesdas, 2007).

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. Dampak penyakit ini adalah tingginya angka absensi, penurunan produktifitas, timbulnya komplikasi baik di saluran pencernaan maupun diluar saluran pencernaan, kerugian ekonomi untuk biaya pengobatan, perawatan dan kematian (Kemenkes, 2018).

Penatalaksanaan demam tifoid dengan Pemberian antibiotik empiris yang tepat pada pasien sangat penting, karena dapat mencegah komplikasi dan mengurangi angka kematian. Antibiotik yang diberikan pada infeksi *Salmonella typhi* yaitu kloramfenikol, ampisilin, atau sulfametoksazol, namun *multidrug resistance* (MDR) terhadap antibiotik untuk mengatasi hal itu maka memberikan antibiotik fluoroquinolon atau sefalosforin generasi ketiga untuk memastikan hasil pengobatan yang lebih baik (Rahman, 2014). Menurut WHO sebelum pemberian antibiotik perlu dilakukan kultur dan uji sensitivitas untuk mencegah terjadinya resistensi antibiotik. Selain itu, beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik fluoroquinolon (ciprofloxacin) adalah salah satu terapi yang optimal untuk demam tifoid. Namun di daerah-daerah tertentu masih digunakan antibiotik lini pertama yaitu kloramfenikol, ampisilin, amoxisilin atau trimetropim-sulfametoksazol (WHO, 2019).

Tatalaksana demam tifoid meliputi terapi suportif seperti istirahat, diet tinggi kalori dan tinggi protein, terapi simptomatik untuk menurunkan demam (antipiretik) dan mengurangi keluhan gastrointestinal dan terapi definitif dengan pemberian antibiotik. Antibiotik memiliki peran penting dalam pengobatan demam tifoid untuk mencegah terjadinya komplikasi dan mengurangi angka kematian. Kloramfenikol merupakan antibiotik lini pertama dalam pengobatan demam tifoid, namun dengan banyaknya informasi mengenai timbulnya strain *Salmonella typhi* yang resisten terhadap kloramfenikol sehingga sefalosporin generasi III (seftriakson, sefotaksim, sefiksim) merupakan antibiotik alternatif

yang merupakan antibiotik lini kedua yang aman untuk dewasa dan anak, dan membuat demam cepat turun, masa perawatan pendek, dan relaps berkurang (Kemenkes RI, 2014).

Efektivitas antibiotik dapat dilihat berdasarkan lama hari rawat inap pasien di rumah sakit dan untuk menjamin efektivitasnya maka pemberian obat harus rasional, yang berarti perlu dilakukan diagnosis yang akurat, memilih obat yang tepat dengan dosis, cara pemberian, interval, serta lama pemberian yang tepat. Penerapan rasionalitas obat digunakan sebagai panduan dalam pemilihan obat, dosis, dan interval. Pilihan antibiotik untuk terapi demam tifoid yang dianjurkan secara luas di dunia adalah kloramfenikol, amoksisilin, kotrimoksazol, seftriakson dan sefiksime (Malik, 2015). Selanjutnya, peningkatan jumlah strain dengan plasmid-mediated *multidrug resistance* (MDR) terhadap kloramfenikol, ampicilin dan kotrimoksazol dilaporkan. Fluoroquinolone (ciprofloxacin dan ofloxacin) telah menjadi obat yang disukai setelah munculnya strain dengan MDR. Meskipun fluoroquinolones lebih unggul dari sefalosporin, penyebaran strain dengan penurunan kerentanan terhadap ciprofloxacin telah membatasi efektivitasnya, terutama di Asia. Sefalosporin spektrum luas (ceftriaxone dan cefixime) dan azitromisin adalah alternatif yang cocok untuk *Salmonella typhi* yang rentan terhadap fluorokuinolon tereduksi. Kombinasi sefalosporin dan azitromisin cukup sering digunakan untuk mengobati pasien yang gagal merespon dengan cepat. Alasan umum penggunaannya adalah untuk memperluas spektrum aktivitas antimikroba, untuk mengeksplotasi potensi sinergi antara obat dan mengurangi kemungkinan pengembangan resistensi selama pengobatan (Veeraraghavan, 2018).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Eviani menunjukkan bahwa lama rawat inap di rumah sakit dengan ciprofloxacin lebih pendek daripada lama tinggal di rumah sakit dengan ceftriaxone (Eviani, 2019).

Hasil survei awal di Rumah Sakit Putri Hijau pada pasien rawat inap yang terdiagnosis demam tifoid dengan pemeriksaan widal, dan tubex pada bulan januari sampai juni tahun 2021 sebanyak 173 orang yang menggunakan antibiotik ceftriaxone sebanyak 121 orang dan yang menggunakan ciprofloaxin sebanyak 52

orang. Berdasarkan data rekam medis efektivitas obat ceftriaxone dan ciprofloxacin dapat dilihat berdasarkan lama rawat inapnya. Dengan demikian peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai perbandingan efektivitas penggunaan ciprofloxacin dan ceftriaxone pada pasien demam tifoid berdasarkan lama rawat inap di Rumah Sakit Putri Hijau Medan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas maka didapati rumusan masalah bagaimanakah perbandingan efektivitas penggunaan ciprofloxacin dan ceftriaxone pada pasien demam tifoid berdasarkan lama rawat inap di Rumah Sakit Putri Hijau Medan.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan efektivitas penggunaan ciprofloxacin dan ceftriaxone pada pasien demam tifoid berdasarkan lama rawat inap di Rumah Sakit Putri Hijau Medan.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui prevalensi kejadian demam tifoid berdasarkan lama rawat inap di Rumah Sakit Putri Hijau Medan.
2. Menganalisis efektivitas penggunaan ceftriaxone pada pasien demam tifoid di Rumah Sakit Putri Hijau Medan berdasarkan lama rawat inap pasien.
3. Menganalisis perbandingan efektivitas penggunaan ciprofloxacin dan ceftriaxone pada pasien demam tifoid di Rumah Sakit Putri Hijau Medan berdasarkan lama rawat inap pasien.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah :

- a. Bagi peneliti, hasil penelitian ini dijadikan media pembelajaran, meningkatkan pengetahuan dan wawasan dalam mengetahui tentang efektivitas penggunaan ciprofloxacin dan ceftriaxone pada pasien demam tifoid berdasarkan lama rawat inap.
- b. Bagi rumah sakit, diharapkan dari hasil penelitian ini dapat dijadikan masukan dan evaluasi bagi Rumah Sakit Putri Hjiau Medan mengetahui efektivitas penggunaan antibiotik ciprofloxacin dan ceftriaxone pada pasien demam tifoid berdasarkan lama rawat inap.
- c. Bagi penelitian lain, penelitian ini dapat bermanfaat sebagai tambahan ilmu pengetahuan dan sebagai bahan referensi dalam melakukan penelitian lebih lanjut tentang efektivitas penggunaan antibiotik ciprofloxacin dan ceftriaxone pada pasien demam tifoid berdasarkan lama rawat inap.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Demam Tifoid**

##### **2.1.1 Definisi**

Demam tifoid adalah penyakit infeksi bakteri yang menyerang sistem pencernaan manusia yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* dengan gejala demam satu minggu atau lebih disertai gangguan pada saluran pencernaan dan dengan atau tanpa gangguan kesadaran (Ulfa and Handayani, 2018). Penyakit demam tifoid merupakan infeksi akut pada usus halus dengan gejala demam lebih dari satu minggu, mengakibatkan gangguan pencernaan dan dapat menurunkan tingkat kesadaran. 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* (Martha, 2019).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Demam tifoid di negara maju terjadi mencapai 5.700 kasus setiap tahunnya, sedangkan di negara berkembang demam tifoid mempengaruhi sekitar 21,5 juta orang per tahun. Secara global diperkirakan setiap tahunnya terjadi sekitar 21 juta kasus dan 222.000 menyebabkan kematian. Demam tifoid menjadi penyebab utama terjadinya mortalitas dan morbiditas di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Penelitian yang dilakukan di Kolkata, India menyatakan bahwa daerah dengan risiko tinggi terkena demam tifoid adalah daerah dengan status ekonomi rendah. Prevalensi demam tifoid di Indonesia sebesar 1,60%, tertinggi terjadi pada kelompok usia 5–14 tahun, karena pada usia tersebut anak kurang memperhatikan kebersihan diri serta kebiasaan jajan sembarangan yang dapat menyebabkan penularan penyakit demam tifoid. Prevalensi menurut tempat tinggal paling banyak di pedesaan dibandingkan perkotaan, dengan pendidikan rendah dan dengan jumlah pengeluaran rumah tangga rendah (Ulfa and Handayani, 2018).

### 2.1.3 Etiologi

Penyakit tifoid disebabkan oleh *Salmonella typhi* yaitu bakteri enterik gram negatif berbentuk basil dan bersifat patogen pada manusia. Penyakit ini mudah berpindah dari satu orang ke orang lain yang kurang menjaga kebersihan diri dan lingkungannya yaitu penularan secara langsung jika bakteri ini terdapat pada feses, urine atau muntahan penderita dapat menularkan kepada orang lain dan secara tidak langsung melalui makanan atau minuman. *Salmonella typhi* berperan dalam proses inflamasi lokal pada jaringan tempat bakteri berkembang biak dan merangsang sintesis dan pelepasan zat pirogen dan leukosit pada jaringan yang meradang sehingga terjadi demam (L. Sherwood, 2011; Martha, 2019).

Jumlah bakteri yang banyak dalam darah (bakteremia) menyebabkan demam makin tinggi. Penyakit Demam tifoid ini mempunyai hubungan erat dengan lingkungan terutama pada lingkungan yang penyediaan air minumnya tidak memenuhi syarat kesehatan dan sanitasi yang buruk pada lingkungan. Faktor-faktor yang mempengaruhi penyakit demam tifoid tersebar yaitu polusi udara, sanitasi umum, kualitas air temperatur, kepadatan penduduk, kemiskinan dan lain-lain. beberapa penelitian di seluruh dunia menemukan bahwa laki-laki lebih sering terkena demam tifoid, karena laki-laki lebih sering bekerja dan makan di luar rumah yang tidak terjamin kebersihannya. Tetapi berdasarkan daya tahan tubuh, wanita lebih berpeluang untuk terkena dampak yang lebih berat atau mendapat komplikasi dari demam tifoid. Salah satu teori yang menunjukkan hal tersebut adalah ketika *Salmonella typhi* masuk ke dalam sel-sel hati, maka hormon estrogen pada wanita akan bekerja lebih berat (L. I. Sherwood, 2011; Martha, 2019).

### 2.1.4 Patogenesis

*Salmonella Typhi* masuk ke dalam tubuh manusia melalui makanan dan air yang tercemar. Sebagian kuman dimusnahkan oleh asam lambung dan sebagian lagi masuk ke usus halus dan berkembang biak. Bila respon imunitas humoral mukosa IgA usus kurang baik maka kuman akan menembus sel-sel epitel dan selanjutnya ke lamina propia. Di lamina propia kuman berkembang biak dan difagosit oleh sel-sel fagosit terutama oleh makrofag, *Salmonella thypi* memiliki

fimbria khusus yang dapat menempel ke lapisan epitel plak peyeri sehingga bakteri dapat difagositosis. Setelah menempel, bakteri memproduksi protein yang mengganggu lapisan brush border usus dan memaksa sel usus untuk membentuk kerutan membran yang akan melapisi bakteri dalam vesikel. Bakteri dalam vesikel akan menyebrang melewati sitoplasma sel usus dan dipresentasikan ke makrofag kuman dapat hidup dan berkembang biak di dalam makrofag dan selanjutnya dibawa ke plaque Peyer ileum distal dan kemudian ke kelenjar getah bening mesenterika. (Wibisono, 2014).

Setelah sampai kelenjar getah bening mesenterika, bakteri kemudian masuk ke aliran darah melalui duktus torasikus sehingga terjadi bakteremia pertama yang asimtomatik. *Salmonella Typhi* juga bersarang dalam sistem retikuloendotelial terutama hati dan limpa. Dimana Bakteri meninggalkan sel fagosit, berkembang biak, dan masuk sirkulasi darah lagi sehingga terjadi bakteremia kedua dengan gejala sistemik dengan menghasilkan endotoksin yang berperan dalam inflamasi lokal jaringan tempat bakteri berkembang biak, merangsang pelepasan zat pirogen, dan leukosit jaringan sehingga muncul demam dan gejala sistemik seperti demam, malaise, mialgia, sakit kepala dan sakit perut. Pendarahan saluran cerna dapat terjadi akibat erosi pembuluh darah sekitar plak peyeri (Wibisono, 2014).

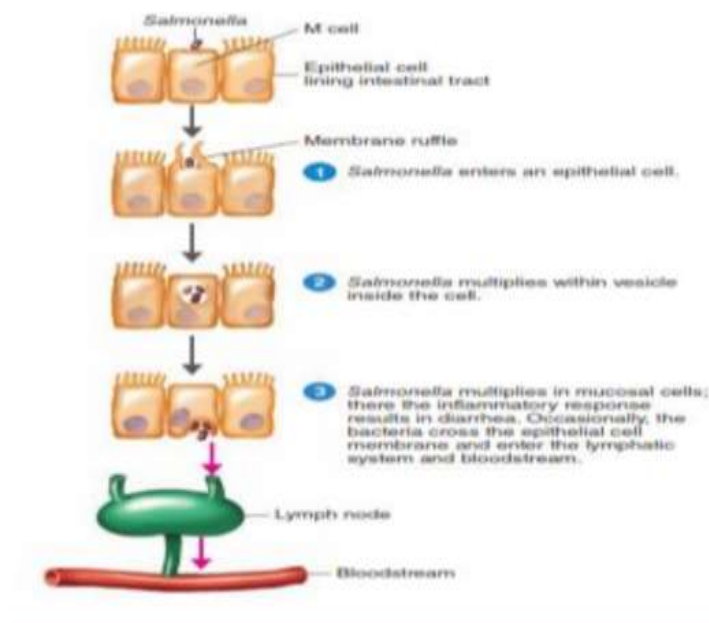
Perdarahan saluran cerna dapat terjadi akibat erosi pembuluh darah sekitar Plaque peyeri yang sedang mengalami nekrosis dan hiperplasia akibat akumulasi sel-sel mononuklear di dinding usus. Proses patologis jaringan limfoid ini dapat berkembang hingga ke lapisan otot, serosa usus, dan dapat mengakibatkan perforasi. Endotoksin dapat menempel di reseptor sel endotel kapiler dengan akibat timbulnya komplikasi seperti gangguan neuropsikiatrik, kardiovaskular, pernapasan, dan gangguan organ lainnya (Widodo, 2015).

Infeksi berasal dari penderita atau seseorang yang secara klinik tampak sehat tetapi mengandung bakteri yang keluar bersama fecesnya atau bersama kemih (carrier). Bakteri-bakteri ini mengkontaminasi makanan, minuman, dan



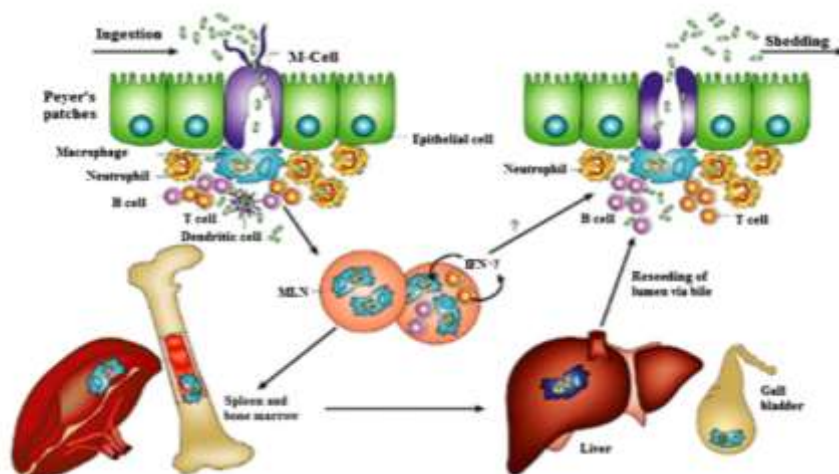
tangan. Lalat merupakan penyebar bakteri typhus penting, karena dari tempat kotor ia dapat mengotori makanan (Hirmawan, 2010).

Bakteri *salmonella typhi* dapat menyebabkan penyakit demam tifoid sekitar antara 100 sampai dengan 1.000.000 organisme. Bakteri *salmonella typhi* ditularkan melalui makanan atau minuman yang mengandung bakteri yang telah masuk ke lambung kemudian menembus mukosa epitel usus dan berkembang biak di dalam makrofag. Didalam makrofag dia akan masuk ke dalam kelenjar getah bening mesenterium, kemudian memasuki peredaran darah sehingga terjadi bakterimia pertama asimtomatis. Kemudian bakteri akan masuk ke dalam peredaran darah setelah itu masuk ke dalam organ-organ terutama hepar dan sumsum tulang, selanjutnya pelepasan bakteri dan endotoksin ke peredaran darah sehingga menyebabkan bakterimia kedua. Bakteri yang berada di hepar masuk kembali ke usus kecil, sehingga terjadinya infeksi dan sebagian bakteri akan dikeluarkan secara bersamaan dengan mengeluarkan tinja. Masa inkubasi *salmonella typhi* adalah 12 jam sampai 36 jam. Dengan gejala yang timbul selama masa inkubasi dapat berupa demam, sakit pada bagian perut, dan dapat terjadinya diare (Normaidah, 2020).



Gambar 2.1 Patogenesis Masuknya bakteri *salmonella typhi* (Normaidah, 2020).

Secara molekuler pathogenesis infeksi *salmonella typhi* di mulai ketika bakteri dapat bertahan dari asam lambung dan mencapai usus halus. Kemudian di usus halus, bakteri akan menembus ke sel epitel usus sehingga mencapai ke usus halus kemudian mencapai ke sel M, kemudian akan memasuki peyer's patch. Setelah terjadinya kontak dengan sel M, infeksi akan semakin cepat mencapai dan akan mencapai Antigen Presenting Cells (APCs), dimana sebagian akan di fagositosis dan dinetralisasi. Fagositosis terhadap bakteri diatur secara tersendiri yang kemudian menjadi lesi patologis di sekitar jaringan normal. Pembentukan lesi adalah proses dinamis yang memerlukan kehadiran molekul adesi seperti ICAM1 (inter-celular adhesion molecul 1), VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecul 1) dan adanya keseimbangan peran dari beberapa sitokin seperti TNF- $\alpha$  IL-12, IL-18, IL-14, IL-15 dan interferon (IFN) $\gamma$ . Kerusakan dalam pembentukan lesi patologis akan mengakibatkan terjadinya pertumbuhan abnormal dan penyebaran bakteri di dalam jaringan yang diinfeksi. Beberapa bakteri akan mampu melewati dan akan mencapai folikel limfoid, akan dibentuk oleh sel mononuklear yaitu sel T limfosit, yang akan berfungsi sama baiknya dengan Dendritic Cells (DC). DC akan mempresentasikan bakteri pada sel-sel imun yang akan memicu aktivasi limfosit T dan limfosit B (Kaur and Jain, 2012).



Gambar 2. 2 Mekanisme infeksi *Salmonella typhi* secara molekuler (Kaur & Jain, 2012).

Pada awal mula infeksi, berdasarkan jumlah bakteri, faktor virulensi dari bakteri, dan respon imun dari inang, bakteri akan dilepaskan dari intraseluler menuju ke aliran darah. Fase bakterimia dari penyakit demam tifoid akan ditandai dengan menyebarnya bakteri *Salmonella typhi* ke berbagai organ seperti hepar, limpa, sumsum tulang, gall bladder, dan Peyer's patch di terminal ileum. Di hepar, *Salmonella typhi* akan merangsang aktivasi sel Kupffer. Sel Kupffer memiliki sifat mikrobisidal dan akan menetralkan bakteri melalui oksidasi radikal bebas seperti nitric oxide yang akan aktif dalam pH asam. Bakteri yang mampu bertahan akan menginvasi hepatosit dan menyebabkan kematian sel melalui mekanisme apoptosis (Kaur and Jain, 2012).

### 2.1.5 Diagnosis

Penyakit *Typhoid Fever* (TF) atau masyarakat awam mengenalinya dengan tifus ialah penyakit demam karena adanya infeksi bakteri *Salmonella typhi* yang menyebar ke seluruh tubuh. *Salmonella typhi* merupakan kuman patogen penyebab demam tifoid, yaitu suatu penyakit infeksi sistemik dengan gambaran demam yang berlangsung lama, adanya bakteremia disertai inflamasi yang dapat merusak usus dan organ - organ hati. Gejala penyakit ini berkembang selama satu sampai dua minggu setelah seorang pasien terinfeksi oleh bakteri tersebut. Gejala umum yang terjadi pada penyakit tifoid adalah demam naik secara bertangga pada minggu pertama lalu demam menetap (kontinyu) atau remiten pada minggu kedua (Pramita G, 2012; Martha, 2019).

Demam terutama sore/malam hari, sakit kepala, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, obstipasi atau diare. Demam merupakan keluhan dan gejala klinis terpenting yang timbul pada semua penderita demam tifoid. Demam dapat muncul secara tiba-tiba, dalam 1-2 hari menjadi parah dengan gejala yang menyerupai septisemia oleh karena *Streptococcus* atau *Pneumococcus* dari pada *Salmonella typhi* Sakit kepala hebat yang menyertai demam tinggi dapat menyerupai gejala meningitis, di sisi lain *Salmonella typhi* juga dapat menembus sawar darah otak dan menyebabkan meningitis. Manifestasi gejala mental kadang mendominasi gambaran klinis, yaitu konfusi, stupor, psikotik atau koma. Nyeri perut kadang tak

dapat dibedakan dengan apendisitis. Pada tahap lanjut dapat muncul gambaran peritonitis akibat perforasi usus (Pramita G, 2012; Martha, 2019).

#### 1) Uji Widal

Uji widal dilakukan untuk mendeteksi adanya kuman *Salmonella typhi*. Pada uji widal terjadi reaksi aglutinasi antara antigen kuman *Salmonella typhi* dengan antibodi yang disebut aglutinin. Antigen yang digunakan dalam uji widal ini adalah kuman *Salmonella typhi* 12 Poltekkes Kemenkes Yogyakarta yang sudah dinonaktifkan. Uji widal dimaksudkan untuk menentukan adanya aglutinin dalam serum penderita tersangka demam tifoid yaitu :

- a) Aglutinin O (dari tubuh kuman)
- b) Aglutinin H (flagella kuman)
- c) aglutinin Vi (simpai kuman).

Dari ketiga aglutinin tersebut, hanya aglutinin O dan H yang digunakan untuk mendiagnosis demam tifoid. Semakin tinggi titer, semakin tinggi kemungkinan infeksi kuman ini. Pembentukan aglutinin terjadi pada akhir minggu I demam, kemudian meningkat dan mencapai puncaknya pada minggu ke IV. Pada fase akut, awalnya timbul aglutinin O, kemudian diikuti muncul aglutinin H. Pada orang sembuh masih dijumpai aglutinin O setelah 4-6 bulan. Sedangkan aglutinin H menetap lebih lama 9-12 bulan (Widodo et al, 2014).

#### 2) Uji Typhidot

Uji typhidot dilakukan untuk mendeteksi antibody IgM dan IgG yang terdapat pada protein membran luar *Salmonella typhi*. Hasil positif didapatkan 2-3 hari setelah infeksi dan dapat mengidentifikasi secara spesifik antibody IgM dan IgG yang terdapat dalam antigen *Salmonella typhi*. Pada kasus reinfeksi respon imun sekunder IgG teraktivasi secara berlebihan sehingga IgM sulit dideteksi. IgG dapat bertahan 2 tahun setelah pendeteksian, sehingga tidak dapat digunakan untuk membedakan kasus infeksi akut dan kasus reinfeksi (Widodo et al, 2014).

#### 3) IgM Dipstick

Uji ini digunakan untuk mendeteksi antibody IgM spesifik terhadap *Salmonella typhi* pada spesimen serum. Pemeriksaan ini menggunakan strip

yang mengandung antigen liposakarida *Salmonella typhi* dan anti IgM (sebagai kontrol). Pemeriksaan ini mudah dan cepat dapat dilakukan dalam 1 hari, tanpa memerlukan alat khusus, namun akurasi yang di dapatkan bila pemeriksaan dilakukan 1 minggu setelah timbulnya gejala (Widodo et al, 2014).

## **2.1.6 Penatalaksanaan**

### **2.1.6.1 Ciprofloxacin**

Ciprofloxacin mempunyai mekanisme menghambat sintesis asam nukleat sel mikroba. Fluroquinolones yaitu Ciprofloxacin direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk anak – anak dan orang dewasa yang terinfeksi dengan resistensi sensitif dan multi-obat, *Salmonella typhi* dan *paratyphi* (Rahmasari and Lestari, 2018b). Sefalosporin generasi ketiga yaitu Ceftriaxone menjadi penggunaan alternatif untuk kasus seperti halnya resistensi multi-obat (resistensi terhadap kloramfenikol, amoksisilin dan cotrimoxazole). Pada penelitian prospektif India utara ada perkembangan bertahap resistensi terhadap Fluroquinolones 4,4 % resistensi diamati pada Sparfloxacin, resistensi 8,8 % pada ofloxacin dan resistensi yang tinggi 13 % pada Ciprofloxacin (Naveed and Ahmed, 2016). Golongan quinolon (ciprofloxacin) ini tidak dianjurkan untuk anak - anak, karena dapat menimbulkan efek samping pada tulang dan sendi, bila diberikan pada anak akan mengganggu pertumbuhan tulang pada masa pertumbuhan anak (Tandi, 2017).

Antibiotik golongan fluoroquinolone (ciprofloxacin, ofloxacin, dan pefloxacin) merupakan terapi yang efektif untuk demam tifoid yang disebabkan isolate tidak resistensi terhadap fluoroquinolone dengan angka kesembuhan klinis sebesar 98% waktu penurunan demam 4 hari dan angka kekambuhan dan fecal carrier kurang dari 2%. Fluoroquinolone memiliki penetrasi ke jaringan yang sangat baik, dapat membunuh *Salmonella typhi* intra seluler di dalam monosit / makrofag, serta mencapai kadar yang tinggi dalam kandung empedu dibandingkan antibiotik lain. Sebuah metaanalisis yang dipublikasikan pada tahun 2009 menyimpulkan bahwa pada demam enterik dewasa, fluoroquinolone lebih baik dibandingkan chloramphenicol untuk mencegah kekambuhan. Namun, fluoroquinolone tidak diberikan pada anak - anak karena dapat mengakibatkan

gangguan pertumbuhan dan kerusakan sendi. Penggunaan antibiotika ciprofloxacin secara benar dan sesuai indikasi tentu saja telah menyelamatkan sejumlah orang yang tidak terhitung banyak. Namun demikian, penggunaan ciprofloxacin ini tidak bebas dari kelemahan - kelemahan, seperti resistensi bakteri, peningkatan biaya berobat, dan gangguan pada organ-organ tubuh akibat efek samping ciprofloxacin tersebut. Kelemahan-kelemahan ini disebabkan oleh penggunaan ciprofloxacin secara tidak rasional. Salah satu faktor yang menjadi penyebab penggunaan ciprofloxacin yang tidak rasional adalah peresepan yang tidak tepat dalam hal dosis pemberian, frekuensi pemberian, lama pemberian, serta terdapatnya interaksi antara ciprofloxacin dengan obat lain yang diberikan, yang bisa saja disebabkan oleh kurangnya bekal pengetahuan dan tenaga medis lainnya tentang pengobatan yang rasional (Pratiwi *et al.*, 2018).

#### **2.1.6.2 Ceftriaxone**

Ceftriaxone mempunyai mekanisme menghambat sintesis dinding sel mikroba. Bila dibandingkan dengan intravena ceftriaxone (75 mg / hari; maksimum 2,5 g / hari) setiap hari selama 5 hari, azitromisin oral (20 mg / kg / hari; maksimum 1000 mg / hari) tercapai tingkat efikasi yang hampir serupa (97% vs. 94%). Tidak terdapat pasien yang menggunakan azitromisin mengalami kekambuhan, sedangkan beberapa kekambuhan diamati pada pasien yang menggunakan ceftriaxone (Upadhyay, Rajesh., Nadkar., Milind, Y., 2015). Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364 Tahun 2006 Tentang Pedoman Pengendalian demam tifoid, penggunaan ceftriaxone untuk terapi demam tifoid disarankan digunakan selama 5 hari. Sifat dari obat ini yang menguntungkan yaitu dapat merusak spektrum kuman dan tidak mengganggu sel manusia, bakteri spektrum luas, penetrasi jaringan cukup baik, dan resistensi kuman masih terbatas. Sementara pengobatan dengan golongan sefalosporin khususnya ceftriaxon hanya membutuhkan 10 hari rawat inap di rumah sakit dibandingkan dengan kloramfenikol selama 21 hari, sehingga obat antibiotik sefalosporin ini lebih banyak digunakan (Tandi, 2017; Rahmasari and Lestari, 2018b).

Farmakologi ceftriaxone adalah sebagai antibiotik dengan mekanisme aksi menghambat dinding sel bakteri. Ceftriaxone berperan dalam melawan berbagai mikroorganisme, terutama bakteri gram negatif. Ceftriaxone didistribusikan dengan baik ke dalam cairan dan jaringan tubuh, dan sebagian besar diekskresikan melalui urin. Ceftriaxone bekerja membunuh bakteri dengan menginhibisi sintesis dinding sel bakteri. Ceftriaxone memiliki cincin beta laktam yang menyerupai struktur asam amino *D-alanyl-D-alanine* yang digunakan untuk membuat peptidoglikan. Tautan silang peptidoglikan dikatalisasi oleh enzim transpeptidase yang merupakan *Penicillin-Binding Proteins (PBP)*. Indikasi ceftriaxone adalah untuk mengatasi infeksi bakteri gram negatif maupun gram positif. Dosis ceftriaxone yang diberikan biasanya berkisar antara 1–2 gram per 12 atau 24 jam, tergantung pada penyakit dan tingkat keparahan infeksi. Dosis maksimal yang dapat diberikan adalah 4 gram / hari (Katzung, Masters and Trevor, 2015).

#### **2.1.6.3 Cefixime**

Cefixime mempunyai mekanisme menghambat sintesis dinding sel mikroba) Sefalosporin generasi ketiga yaitu Cefixime oral (15 - 20 mg / kg / hari, untuk orang dewasa, 100 - 200 mg dua kali sehari) telah banyak digunakan pada anak-anak dalam berbagai daerah geografis diamati penggunaan cefixime oral memuaskan. Namun, dalam beberapa percobaan cefixime menunjukkan tingkat kegagalan dan kekambuhan yang lebih tinggi dari pada fluoroquinolone (Paul, K, 2017).

#### **2.1.6.4 Kloramfenikol**

Kloramfenikol mempunyai mekanisme menghambat sintesis protein sel mikroba. Kloramfenikol masih merupakan pilihan utama untuk pengobatan demam tifoid karena efektif, murah, mudah didapat, dan dapat diberikan secara oral efek samping yang sangat berat yaitu anemia aplastik atau biasa dikenal dengan depresi sumsum tulang dan jika diberikan pada bayi < 2 minggu dengan gangguan hepar dan ginjal, kloramfenikol akan terakumulasi dengan darah pada bayi khususnya pada pemberian dosis tinggi akan menyebabkan gray baby

sindrom, serta dapat menghambat pembentukan sel - sel darah (eritrosit, trombosit dan granulosit) yang timbul dalam waktu 5 hari sesudah dimulainya terapi, dari efek samping yang timbul sehingga kloramfenikol memiliki persentase nomor dua dibandingkan penggunaan golongan sefalosporin (Tandi, 2017). Walaupun penggunaan kloramfenikol memerlukan kehati-hatian, namun penggunaannya masih lebih baik pada tifoid dibandingkan antibiotika lain yang dilaporkan sudah resistensi, seperti ampisilin, amoksisilin, kotrimoksazol, nalidixic acid, ciprofloxacin (Rampengan, 2013).

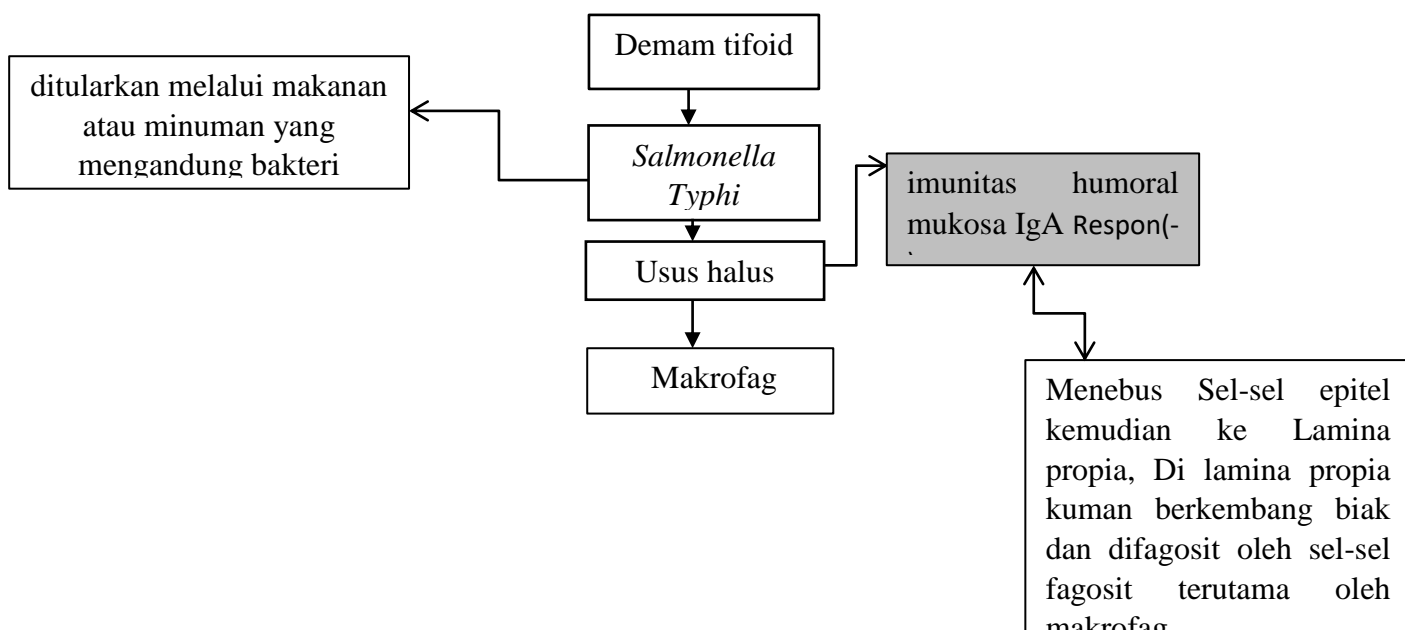
#### 2.1.6.5 Amoksisilin

Amoksisilin mempunyai mekanisme menghambat sintesis dinding sel mikroba. Pada percobaan kombinasi kloramfenikol dan amoksisilin mempunyai efek anti bakteri lebih lemah dibandingkan dengan bentuk tunggal kloramfenikol dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi* (Rahmasari and Lestari, 2018b).

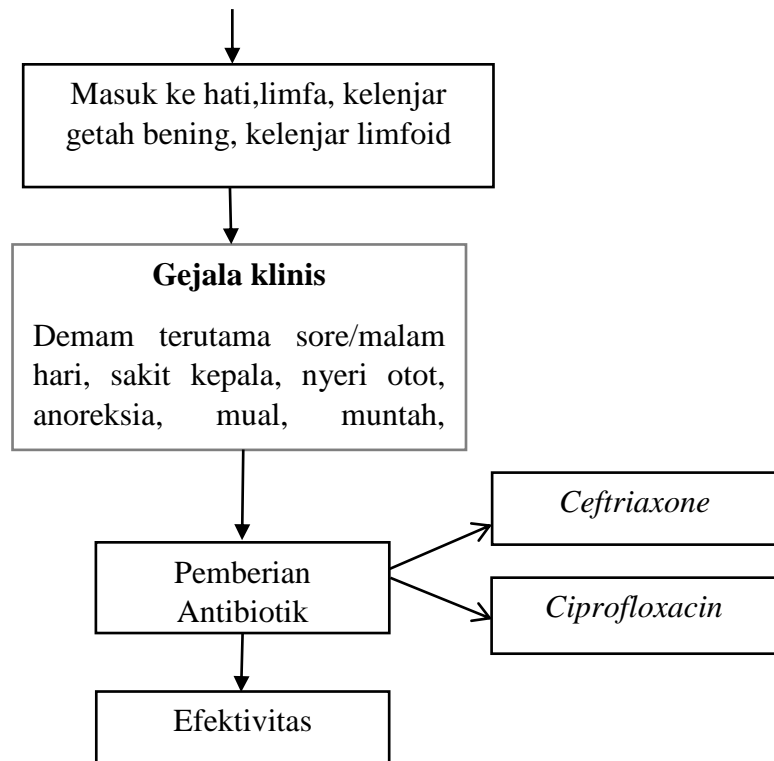
#### 2.1.6.6 Tiamfenikol

Tiamfenikol mempunyai mekanisme menghambat sintesis protein sel mikroba. Pilihan lain yang analog dengan kloramfenikol, yang masih digunakan di Indonesia dan masih dianggap efektif untuk menyembuhkan demam tifoid adalah tiamfenikol. Efek samping hematologis pada penggunaan tiamfenikol lebih jarang daripada kloramfenikol (Rampengan, 2013)

### 2.3 Kerangka Teori





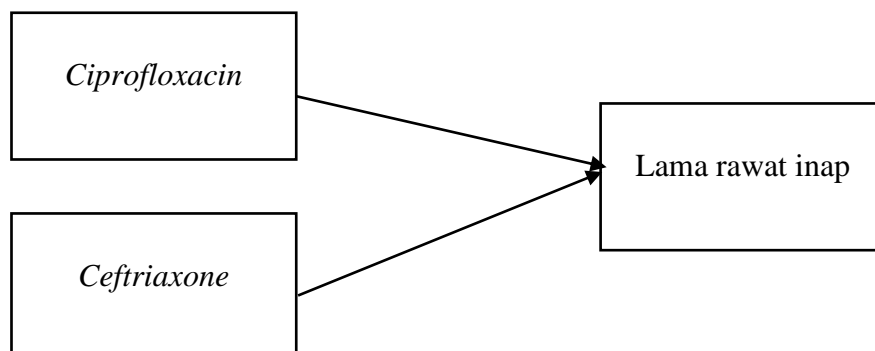


Sumber : (Kaur and Jain, 2012, Wibisono, 2014; Tandi, 2017;)

## 2.4 Kerangka Konsep

**Variabel Independen**

**Variabel dependen**



## Gambar 2. 1 Kerangka Konsep

### 2.5 Hipotesis Penelitian

- $H_0$  : Tidak ada perbedaan efektivitas penggunaan ciprofloxacin dan ceftriaxone pada pasien demam tifoid berdasarkan lama rawat inap di Rumah Sakit Putri Hijau Kota Medan.
- $H_1$  : Ada perbedaan efektivitas penggunaan ciprofloxacin dan ceftriaxone pada pasien demam tifoid berdasarkan lama rawat inap di Rumah Sakit Putri Hijau Kota Medan.