

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Puskesmas

Puskesmas adalah unit pelaksana teknis Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota yang bertanggung jawab menyelenggarakan pembangunan kesehatan di suatu wilayah kesehatan. Depkes RI (2004). Puskesmas adalah fasilitas pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan upaya kesehatan masyarakat dan upaya kesehatan perseorangan tingkat pertama, dengan lebih mengutamakan upaya promotif dan preventif, untuk mencapai derajat kesehatan masyarakat yang setinggi-tingginya di wilayah kerjanya.

Pembangunan kesehatan yang diselenggarakan di Puskesmas bertujuan untuk mewujudkan masyarakat yang: memiliki perilaku sehat yang meliputi kesadaran, kemauan dan kemampuan hidup sehat, mampu menjangkau pelayanan kesehatan bermutu , hidup dalam lingkungan sehat, dan memiliki derajat kesehatan yang optimal, baik individu, keluarga, kelompok dan masyarakat. (Permenkes No 75, 2014)

II.2 Rekam medis

Rekam medik adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang pasien, pemeriksaan, pengobatan tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien. (Permenkes No 269, 2008)

II.3 Evaluasi Penggunaan Obat (EPO)

Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) merupakan suatu proses jaminan mutu yang sah di Puskesmas, yang terstruktur, dilaksanakan terus menerus yang ditujukan untuk memastikan bahwa obat digunakan secara tepat, aman, dan efektif (Siregar, 2005).

Maksud dari kegiatan EPO adalah untuk memastikan terapi obat yang tepat. Suatu program EPO yang memastikan mutu penggunaan obat, harus dilakukan terus menerus, diototisasi dan terstruktur, harus mengukur (mengevaluasi) penggunaan obat terhadap kriteria penggunaan yang telah ditetapkan terlebih dahulu, dan yang terpenting, memprakarsai perubahan dalam penggunaan obat yang tidak memenuhi kriteria tersebut. (Siregar, 2005).

II.4 Obat yang di Evaluasi

Pemantauan dan evaluasi obat terus-menerus yang diseleksi berdasarkan satu atau lebih alasan berikut :

- a. Didasarkan pada pengalaman klinik, diketahui atau dicurigai bahwa obat menyebabkan reaksi obat merugikan (ROM) atau berinteraksi dengan obat lain dalam suatu cara yang menimbulkan suatu resiko kesehatan yang signifikan.
- b. Obat digunakan dalam pengobatan berbagai reaksi, disebabkan umur, ketidakmampuan, atau karakteristik metabolik yang unik.
- c. Obat telah ditetapkan melalui program pengendalian infeksi rumah sakit atau kegiatan jaminan mutu lain, untuk memantau dan mengevaluasi.

- d. Obat adalah salah satu yang paling sering ditulis. (Siregar, 2005) .

II.5 Antibiotika

Antibiotik adalah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain. Banyak antibiotika saat ini dibuat secara semisintetik atau sintetik penuh. Namun dalam praktek sehari-hari antibiotik sintetik yang tidak diturunkan dari produk mikroba (misalnya sulfonamid dan kuinolon) juga sering digolongkan sebagai antibiotik. Obat yang digunakan untuk membasmi mikroba, penyebab infeksi pada manusia, ditentukan harus memiliki sifat toksisitas selektif setinggi mungkin. Artinya, obat tersebut haruslah bersifat sangat toksik untuk mikroba, tetapi relatif tidak toksik untuk hospes. (Farmakologi dan Terapi, 2007)

Menurut Permenkes Nomor 2406/ MENKES/ PER/XII/ 2011 antibiotik bisa diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu:

1. menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri, seperti beta-laktam (penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, inhibitor beta-laktamase), basitrasin, dan vankomisin.
2. memodifikasi atau menghambat sintesis protein, misalnya aminoglikosid, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin.
3. menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat, misalnya trimetoprim dan sulfonamid.

4. mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat, misalnya kuinolon, nitrofurantoin.

Menurut Permenkes Nomor 2406/ MENKES/ PER/XII/ 2011 Penggolongan antibiotik berdasarkan mekanisme kerja diantaranya :

1. Obat yang Menghambat Sintesis atau Merusak Dinding Sel Bakteri

A. Antibiotik Beta-Laktam

Antibiotik beta-laktam terdiri dari berbagai golongan obat yang mempunyai struktur cincin beta-laktam, yaitu penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, dan inhibitor beta-laktamase. Obat-obat antibiotik betalaktam umumnya bersifat bakterisid, dan sebagian besar efektif terhadap organisme Gram positif dan negatif. Antibiotik beta-laktam mengganggu sintesis dinding sel bakteri, dengan menghambat langkah terakhir dalam sintesis peptidoglikan, yaitu heteropolimer yang memberikan stabilitas mekanik pada dinding sel bakteri.

a. Penisilin

Tabel II.1 Antibiotik terhadap golongan.

Golongan	Contoh
Penisilin G dan penisilin V	Penisilin G dan penisilin V
Penisilin yang resisten terhadap beta-laktamase/ penisilinase	metisilin, nafsilin, oksasilin, kloksasilin, dan dikloksasilin
Aminopenisilin	ampisilin, amoksisilin
Karboksipenisilin	karbenisilin, tikarsilin
Ureidopenislin	mezlosilin, azlosilin, dan piperasilin

b. Sefalosporin

Sefalosporin menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mekanisme serupa dengan penisilin. Sefalosporin diklasifikasikan berdasarkan generasinya.

Sefalosforin diklasifikasikan berdasarkan generasinya yaitu:
Tabel II.2 Antibiotik berdasarkan generasi

Generasi	Contoh
I	Sefaleksin, sefalotin, sefazolin, sefradin, sefadroksil
II	efaklor, sefamandol, sefuroksim, sefoksitin, sefotetan, sefmetazol, sefprozil.
III	Sefotaksim, seftriakson, seftazidim, sefiksim, sefoperazon, seftizoksim, sefpodoksim, moksalaktam.
IV	Sefepim, Sefpirom

c. Monobaktam (beta-laktam monosiklik)

Contoh: aztreonam.

Aktivitas: resisten terhadap beta-laktamase yang dibawa oleh bakteri Gram- negatif. Aktif terutama terhadap bakteri Gram-negatif. Aktivitasnya sangat baik terhadap Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* dan gonokokus.

d. Karbapenem

Karbapenem merupakan antibiotik lini ketiga yang mempunyai aktivitas antibiotik yang lebih luas daripada sebagian besar beta-laktam lainnya. Yang termasuk karbapenem adalah imipenem, meropenem dan doripenem. Spektrum aktivitas: Menghambat sebagian besar Gram-positif, Gram negatif, dan anaerob. Ketiganya sangat tahan terhadap beta-laktamase.

e. Inhibitor beta-laktamase

Inhibitor beta-laktamase melindungi antibiotik beta-laktam dengan cara menginaktivasi beta-laktamase. Yang termasuk ke dalam golongan ini adalah asam klavulanat, sulbaktam, dan tazobaktam.

B. Basitrasin

Basitrasin adalah kelompok yang terdiri dari antibiotik polipeptida, yang utama adalah basitrasin A. Berbagai kokus dan basil Gram-positif, *Neisseria*, *H. influenzae*, dan *Treponema pallidum* sensitif terhadap obat ini. Basitrasin tersedia dalam bentuk salep mata dan kulit, serta bedak untuk topikal. Basitrasin jarang menyebabkan hipersensitivitas. Pada beberapa sediaan, sering dikombinasi dengan neomisin dan

polimiksin. Basitrasin bersifat nefrotoksik bila memasuki sirkulasi sistemik.

C. Vankomisin

Vankomisin merupakan antibiotik lini ketiga yang terutama aktif terhadap bakteri Gram-positif. Vankomisin hanya diindikasikan untuk infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA). Semua basil Gram-negatif dan mikobakteria resisten terhadap vankomisin.

2. Obat yang Memodifikasi atau Menghambat Sintesis Protein

Obat antibiotik yang termasuk golongan ini adalah aminoglikosid, tetrasiklin, kloramfenikol, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin.

a. Aminoglikosid

Spektrum aktivitas: Obat golongan ini menghambat bakteri aerob Gramnegatif. Obat ini mempunyai indeks terapi sempit, dengan toksisitas serius pada ginjal dan pendengaran, khususnya pada pasien anak dan usia lanjut. Efek samping: Toksisitas ginjal, ototoksisitas (auditorik maupun vestibular), blokade neuromuskular (lebih jarang). Contoh obat : streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, netilmisin.

b. Tetrasiklin

Antibiotik yang termasuk ke dalam golongan ini adalah tetrasiklin, doksisisiklin, oksitetrasiklin, minosiklin, dan klortetrasiklin. Antibiotik golongan ini mempunyai spektrum luas dan dapat menghambat berbagai bakteri Gram-positif,

Gram-negatif, baik yang bersifat aerob maupun anaerob, serta mikroorganisme lain seperti Rickettsia, Mikoplasma, Klamidia, dan beberapa spesies mikobakteria.

Contoh obat : tetrasiklin hcl oral, klortetrasiklin hcl oral, oksitetrasiklin hcl oral, demeklosiklin hcl oral, metasiklin hcl oral, doksisisiklin oral, minosiklin hcl.

c. Kloramfenikol

Kloramfenikol adalah antibiotik berspektrum luas, menghambat bakteri Gram positif dan negatif aerob dan anaerob, Klamidia, Rickettsia, dan Mikoplasma. Kloramfenikol mencegah sintesis protein dengan berikatan pada subunit ribosom 50S. Efek samping: supresi sumsum tulang, *grey baby syndrome*, neuritis optik pada anak, pertumbuhan kandida di saluran cerna, dan timbulnya ruam.

d. Makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin, roksitromisin)

Makrolida aktif terhadap bakteri Gram-positif, tetapi juga dapat menghambat beberapa *Enterococcus* dan basil Gram-positif.

Sebagian besar Gram-negatif aerob resisten terhadap makrolida, namun azitromisin dapat menghambat Salmonela. Azitromisin dan klaritromisin dapat menghambat *H. influenzae*, tapi azitromisin mempunyai aktivitas terbesar. Keduanya juga aktif terhadap *H. pylori*.

e. Klindamisin

Klindamisin menghambat sebagian besar kokus Gram-positif dan sebagian besar bakteri anaerob, tetapi tidak bisa menghambat bakteri Gram-negatif aerob seperti *Haemophilus*,

Mycoplasma dan *Chlamydia*. Efek samping: diare dan enterokolitis pseudomembranosa.

f. Mupirosin

Mupirosin merupakan obat topikal yang menghambat bakteri Gram-positif dan beberapa Gram-negatif. Tersedia dalam bentuk krim atau salep 2% untuk penggunaan di kulit (lesi kulit traumatik, impetigo yang terinfeksi sekunder oleh *S. aureus* atau *S. pyogenes*) dan salep 2% untuk intranasal. Efek samping: iritasi kulit dan mukosa serta sensitisasi.

g. Spektinomisin

Obat ini diberikan secara intramuskular. Dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk infeksi gonokokus bila obat lini pertama tidak dapat digunakan. Obat ini tidak efektif untuk infeksi Gonore faring. Efek samping: nyeri lokal, urtikaria, demam, pusing, mual, dan insomnia.

3. Obat Antimetabolit yang Menghambat Enzim-Enzim Esensial dalam Metabolisme Folat

a. Sulfonamid dan Trimetoprim

Sulfonamid bersifat bakteristatik. Trimetoprim dalam kombinasi dengan sulfametoksazol, mampu menghambat sebagian besar patogen saluran kemih, kecuali *P. aeruginosa* dan *Neisseria sp.* Kombinasi ini menghambat *S. aureus*, *Staphylococcus koagulase negatif*, *Streptococcus hemolyticus*, *H. influenzae*, *Neisseria sp.*, bakteri Gram-negatif aerob (*E. coli* dan *Klebsiella sp.*), Enterobacter, Salmonella, Shigella, Yersinia, *P. carinii*.

4. Obat yang Mempengaruhi Sintesis atau Metabolisme Asam Nukleat

a. Kuinolon

1) Asam nalidiksik: Asam nalidiksik menghambat sebagian besar Enterobacteriaceae.

2) Fluorokuinolon: Golongan fluorokuinolon meliputi norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, pefloksasin, levofloksasin, dan lain-lain. Fluorokuinolon bisa digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh Gonokokus, Shigella, *E. coli*, Salmonella, Haemophilus, Moraxella catarrhalis serta Enterobacteriaceae dan *P. aeruginosa*.

d. Nitrofurantoin

Nitrofurantoin meliputi nitrofurantoin, furazolidin, dan nitrofurazon. Absorpsi melalui saluran cerna 94% dan tidak berubah dengan adanya makanan. Nitrofurantoin bisa menghambat Gram-positif dan negatif, termasuk *E. coli*, *Staphylococcus sp*, *Klebsiella sp*, *Enterococcus sp*, *Neisseria sp*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, dan *Proteus sp*.

II.6 Demam Tifoid

1. 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.

2. Etiologi

Salmonella merupakan bakteri batang gram-negatif. Karena habitat aslinya yang berada di dalam usus manusia maupun binatang, bakteri ini dikelompokkan ke dalam *Enterobacteriaceae*. 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*. *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).

3. 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 10 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, 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 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 respons 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 sistem retikuloendotelial merupakan upaya pertahanan tubuh di dalam pembasmian kuman. Akibat bakteriolisis maka dibebaskan suatu zat 11 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).

4. 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 12 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, 2006).

d. Minggu ketiga

Pada minggu ketiga, demam semakin memberat dan terjadi anoreksia dengan pengurangan berat badan yang signifikan. Konjungtiva terinfeksi, dan pasien mengalami takipnu 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 (Kemenkes, 2006).

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).

5. Penegakkan Diagnosis Laboratorium

Sarana laboratorium untuk membantu menegakkan demam tifoid secara garis besar digolongkan dalam tiga kelompok yaitu: (1) isolasi kuman penyebab demam tifoid, *S.typhi* , melalui biakan kuman dari spesimen seperti darah, sumsum tulang, urin, tinja, dan cairan duodenum, (2) uji serologi untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen *S.typhi* dan menentukan adanya antigen spesifik dari *S.typhi*, serta (3) pemeriksaan pelacak DNA kuman *S.typhi* (Retnosari dan Tumbelaka, 2000).

A. Biakan *S.typhi*

Retnosari dan Tumbelaka (2000) menyatakan bahwa diagnosis pasti demam tifoid dapat ditegakkan bila ditemukan kuman *S.typhi* dalam darah, urin, tinja, sumsum tulang, cairan duodenum atau dari rose

spots. Berkaitan dengan patogenesis penyakit, maka kuman lebih mudah ditemukan di dalam darah dan sumsum tulang di awal penyakit, sedangkan pada stadium berikutnya di dalam urin dan tinja. Biakan darah terhadap *Salmonella* tergantung dari saat pengambilan pada perjalanan penyakit. Beberapa peneliti melaporkan biakan darah positif 70-90% dari penderita pada minggu pertama sakit, dan positif 50% pada akhir minggu ketiga. Kuman dalam tinja ditemukan meningkat dari minggu pertama (10-15%) hingga minggu ketiga (75%) dan turun secara perlahan. Biakan urin positif setelah minggu pertama. Biakan sumsum tulang sering tetap positif selama perjalanan penyakit dan menghilang pada fase penyembuhan.

B. Uji serologi

Teknik serologi digunakan untuk mengidentifikasi biakan yang tidak diketahui dengan serum dan juga dapat digunakan untuk menentukan titer antibodi pada pasien yang tidak diketahui penyakitnya, walaupun penentuan titer antibodi ini tidak terlalu bermanfaat untuk diagnosis infeksi salmonella.

- a. Uji aglutinasi. Pada pemeriksaan ini, serum yang diketahui dan biakan yang tidak diketahui dicampur diatas *slide*. Bila terjadi penggumpalan, dapat dilihat dalam beberapa menit. Pemeriksaan ini terutama berguna untuk identifikasi biakan preliminar dengan cepat. Terdapat alat-alat untuk meng-aglutinasi dan menentukan serogrup salmonella melalui antigen O-nya: A, B, C1, C2, D, dan E, yang dijual bebas di pasaran.

- b. Uji aglutinasi pengenceran tabung (tes Widal). Aglutinin serum meningkat tajam selama minggu kedua dan ketiga pada infeksi salmonella. Sedikitnya dua spesimen serum, yang diambil dengan selang waktu 7-10 hari, dibutuhkan untuk membuktikan adanya kenaikan titer antibodi. Pengenceran serial (dua kali lipat) dari serum yang tidak diketahui diuji terhadap antigen salmonella. Interpretasi hasilnya adalah sebagai berikut: (1) Titer O yang tinggi atau meningkat ($\geq 1:160$) menandakan adanya infeksi aktif. (2) Titer H yang tinggi ($\geq 1:160$) menunjukkan adanya riwayat imusikasi atau infeksi di masa lampau. (3) Titer antibodi yang tinggi terhadap antigen Vi timbul pada beberapa *carrier*. Hasil pemeriksaan serologi pada infeksi salmonella harus diinterpretasikan secara hati-hati (Brooks, 2007)

6. Penatalaksanaan

Prinsip penatalaksanaan demam tifoid masih menganut trilogi penatalaksanaan yang meliputi : istirahat dan perawatan, diet dan terapi penunjang (baik simptomatik maupun suportif), serta pemberian antimikroba. Selain itu diperlukan pula tatalaksana komplikasi demam tifoid yang meliputi komplikasi intestinal maupun ekstraintestinal (Kemenkes, 2006).

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.

Diet dan Terapi Penunjang

Mempertahankan asupan kalori dan cairan yang adekuat, yaitu berupa:

- a. 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.
- b. Cairan yang adekuat untuk mencegah dehidrasi akibat muntah dan diare.
- c. Primperan (metoclopramide) 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.

Pemberian Antimikroba

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), sefiksime, dan seftriakson. Kloramfenikol dengan dosis 4 x

500 mg per hari dapat diberikan secara oral maupun intravena, diberikan sampai dengan 7 hari bebas panas. Kloramfenikol bekerja dengan mengikat unit ribosom dari kuman salmonella, menghambat pertumbuhannya dengan menghambat sintesis protein. Sementara kerugian penggunaan kloramfenikol adalah angka kekambuhan yang tinggi (5-7%), penggunaan jangka panjang (14 hari), dan seringkali menyebabkan timbulnya karier. Tiamfenikol, dosis dan efektifitasnya pada demam tofoid sama dengan kloramfenikol yaitu 4 x 500 mg, dan demam rata-rata menurun pada hari ke-5 sampai ke-6.

19

Komplikasi hematologi seperti kemungkinan terjadinya anemia aplastik lebih rendah dibandingkan dengan kloramfenikol. Ampisillin dan Amoksisilin, kemampuan untuk menurunkan demam lebih rendah dibandingkan kloramfenikol, dengan dosis 50-150 mg/kgBB selama 2 minggu. Trimetoprim-sulfamethoxazole, (TMP-SMZ) dapat digunakan secara oral atau intravena pada dewasa pada dosis 160 mg TMP ditambah 800 mg SMZ dua kali tiap hari pada dewasa. Sefalosforin Generasi Ketiga, yaitu seftriakson dengan dosis 3-4 gram dalam dekstrosa 100 cc diberikan selama ½ jam perinfus sekali sehari, diberikan selama 3-5 hari. Golongan Flurokuinolon (norfloksasin, siprofloksasin). Secara relatif obat – obatan golongan ini tidak mahal, dapat ditoleransi dengan baik, dan lebih efektif dibandingkan obat – obatan lini pertama sebelumnya (kloramfenikol, ampisilin, amoksisilin dan trimethoprim-sulfamethoxazole). Flurokuinolon memiliki kemampuan untuk menembus jaringan yang baik, sehingga mampu membunuh *S.thypi* yang berada dalam stadium statis dalam monosit/makrofag dan dapat mencapai level

obat yang lebih tinggi dalam kantung empedu dibanding dengan obat yang lain. Obat golongan ini mampu memberikan respon terapeutik yang cepat, seperti menurunkan keluhan panas dan gejala lain dalam 3 sampai 5 hari. Penggunaan obat golongan flurokuinolon juga dapat menurunkan kemungkinan kejadian karier pasca pengobatan.

Kombinasi 2 antibiotik atau lebih diindikasikan pada keadaan tertentu seperti toksik tifoid, peritonitis atau perforasi, serta syok septik. Pada wanita hamil, kloramfenikol tidak dianjurkan pada trimester ke-3 karena menyebabkan partus prematur, kematian fetus intrauterin, dan *grey syndrome* pada neonatus. Tiamfenikol tidak dianjurkan pada trimester pertama karena memiliki efek teratogenik. Obat yang dianjurkan adalah ampisilin, amoksisilin, dan seftriakson (Santoso, 2009).

7. Komplikasi

Komplikasi lebih sering terjadi pada keadaan toksemia berat dan kelemahan umum, bila perawatan pasien kurang sempurna . Komplikasi demam tifoid dapat dibagi di dalam komplikasi intestinal (dalam saluran cerna) dan ekstraintestinal (luar saluran cerna).

Komplikasi intestinal berupa perdarahan usus, perforasi usus, ileus paralitik. Komplikasi ekstraintestinal bisa mengenai banyak organ di tubuh. Komplikasi kardiovaskular berupa kegagalan sirkulasi perifer (renjatan/sepsis), miokarditis, trombosis dan tromboflebitis. Komplikasi darah berupa anemia hemolitik, trombositopenia dan atau koagulasi intravaskular diseminata dan sindrom uremia hemolitik. Komplikasi paru berupa pneumonia, empiema dan

pleuritis. Komplikasi hepar dan kandung kemih berupa hepatitis dan kolelitiasis. Komplikasi ginjal berupa glomerulonefritis, pielonefritis dan perinefritis. Komplikasi tulang berupa osteomielitis, periostitis, spondilitis dan artritis. Komplikasi neuropsikiatrik berupa delirium, mengingismus, meningitis, polineuritis perifer, sindrim Guillain-Barre, psikosis dan sindrom katatonia.

II.7 Antimikroba pada Standar Pengobatan Demam Tifoid

a. Kloramfenikol

Kloramfenikol bekerja dengan menghambat sintesis protein kuman. Obat ini terikat pada ribosom sub unit 50s dan menghambat enzim peptidil transferase sehingga ikatan peptida tidak terbentuk pada proses sintesis protein kuman. Kloramfenikol bersifat bakteriostatik. Pada konsentrasi tinggi kloramfenikol kadang-kadang bersifat bakterisid terhadap kuman-kuman tertentu. Spektrum anti bakteri meliputi *D.pneumoniae*, *S. Pyogenes*, *S.viridans*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Bacillus spp*, *Listeria*, *Bartonella*, *Brucella*, *P. Multocida*, *C.diphtheria*, *Chlamidya*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Treponema*, dan kebanyakan kuman anaerob. Kloramfenikol tidak lagi menjadi pilihan utama untuk mengobati penyakit tersebut karena telah tersedia obat-obat yang lebih aman seperti siprofloksasin dan seftriakson. Kloramfenikol dapat menyebabkan kelainan hematologi (anemia), menimbulkan reaksi alergi dan Sindrom Gray (Mycek, 2001). Walaupun demikian, pemakaiannya sebagai lini pertama masih dapat dibenarkan bila resistensi belum merupakan masalah. Untuk pengobatan demam tifoid diberikan dosis 4 kali 500 mg sehari

sampai 2 minggu bebas demam. Bila terjadi relaps biasanya dapat diatasi dengan memberikan terapi ulang. Untuk anak-anak diberikan dosis 50-100mg/kg BB/sehari dibagi dalam beberapa dosis selama 10 hari.

b. Seftriakson

Seftriakson merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga. Seftriakson memiliki kerja menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan berikatan dengan satu atau lebih ikatan protein - penisilin (penicillin-binding proteins-PBPs) yang selanjutnya akan menghambat tahap transpeptidasi sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri sehingga menghambat biosintesis dinding sel. Bakteri akan mengalami lisis karena aktivitas enzim autolitik (autolisin dan murein hidrolase) saat dinding sel bakteri terhambat (Mycek 2001). Seftriakson merupakan salah satu jenis obat dari golongan sefalosporin yang dapat diberikan secara peroral karena absorpsi peroralnya yang baik. Selain itu seftriakson dapat menembus sawar darah otak sehingga dapat berperan dalam pengobatan meningitis. Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh obat ini adalah reaksi alergi, perdarahan, dan *dilsufiram like effect* (Mycek, 2001). Dosis seftriakson yang digunakan untuk mengobati demam tifoid untuk dewasa adalah sebesar 2-4gr/hari selama 3 -5 hari dan untuk anak sebesar 80 mg/kgBB/hari dosis tunggal selama 5 hari (Kemenkes, 2006).

c. Kotrimoksazol

Kotrimoksazol merupakan kombinasi dari antibiotik trimetoprim dan sulfametoksazol. Kotrimoksazol memiliki dua mekanisme kerja kedua obat tersebut, yaitu sulfametoksazol menghambat sintesis asam folat dan pertumbuhan bakteri dengan menghambat susunan asam dihidrofolat dari asam para-aminobenzen, sedangkan trimetoprim menghambat terjadinya reduktasi asam dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat yang secara tidak langsung mengakibatkan penghambatan enzim pada siklus pembentukan asam folat (Dinkes Tasikmalaya1). Kotrimoksazol merupakan antibiotik dengan spektrum kerja luas. Obat ini dapat berguna pada berbagai infeksi, khususnya infeksi gastrointestinal yang disebabkan oleh bakteri *Shigella* maupun *Salmonella*. Reaksi efek samping yang paling banyak adalah gangguan pencernaan (mual, muntah, anoreksia), reaksi dermatologi, dan anemia (Mycek, 2001).

d. Siprofloksasin

Siprofloksasin adalah antibiotik dengan spektrum luasnya, khususnya bagi bakteri gram negatif, yaitu untuk *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan spesies *Haemophilus* (Maddix, 2012). Obat ini adalah fluoroquinolon paling poten dan bisa bekerja sinergis dengan obat-obat beta-laktam. Efek samping yang dapat timbul dari pemakaian siprofloksasin adalah masalah sistem saraf pusat (pusing, mual, muntah), nefrotoksisitas, dan fototoksisitas. Siprofloksasin harus dihindarkan dari kehamilan, pada perempuan menyusui, dan anak-anak dibawah 18 tahun karena

dapat menyebabkan erosi kartilago artikularis pada binatang percobaan yang muda (Mycek, 2001).

e. Amoksisilin dan Ampisilin

Amoksisilin dan ampisilin adalah obat golongan beta-laktam, yaitu golongan penisilin. Amoksisilin dan ampisilin memiliki mekanisme kerja yang sama, yaitu Menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat satu atau lebih pada ikatan penisilin-protein (PBPs – Protein binding penisilin's), sehingga menyebabkan penghambatan pada tahapan akhir transpeptidase sintesis peptidoglikan dalam dinding sel bakteri, akibatnya biosintesis dinding sel terhambat, dan sel bakteri menjadi pecah/lisis. Efek samping yang dapat timbul akibat pemakaian amoksisilin dan ampisilin adalah hipersensitivitas, diare, nefritis, neurotoksisitas, gangguan fungsi pembekuan darah, dan toksisitas kation (Mycek, 2001).