

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

2.1.1 Definisi

Demam tifoid dikenal sebagai *typhoid fever*, adalah penyakit sistemik yang bersifat akut yang disebabkan oleh infeksi bakteri gram-negatif *Salmonella typhi* (Asiyah, 2021). Penyakit demam tifoid, juga dikenal sebagai tifus, adalah penyakit yang menyerang bagian saluran pencernaan. Kuman berkembang biak dalam sel fagositik mononuklear dan kemudian masuk ke aliran darah selama proses infeksi (Idrus, 2020)

2.1.2 Patogenesis

Demam tifoid yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* ditularkan melalui makanan atau minuman yang tercemar dengan feses manusia yang mengandung bakteri *Salmonella typhi*. Bakteri yang telah melewati lambung akan menembus mukosa epitel usus dan selanjutnya berkembang biak di dalam makrofag. Bakteri yang telah berkembang biak di dalam makrofag, masuk ke dalam kelenjar getah bening mesenterium, memasuki peredaran darah sehingga terjadi bakterimia pertama yang asimptomatis. Bakteri dalam peredaran darah masuk ke dalam organ - organ terumata hepar dan sumsum tulang , selanjutnya pelepasan bakteri dan endotoksin ke peredaran darah sehingga menyebabkan bakterimia kedua Bakteri yang berada di hepar akan masuk kembali ke dalam usus kecil, sehingga terjadi infeksi seperti semula dan sebagian bakteri akan dikeluarkan bersamaan dengan keluarnya tinja. Waktu inkubasi *Salmonella typhi* adalah 12 jam sampai dengan 36 jam. Gejala yang timbul pada masa inkubasi dapat berupa demam, sakit pada bagian perut dan dapat terjadi diare (Tortora, *et al.*, 2013).

2.1.3 Terapi Antibiotik Demam Tifoid

Tabel 2. 1 Terapi Antibiotik Demam Tifoid

Antibiotik	Dosis	Keterangan
Siprofloksasin	PO 5-7 hari Dewasa: 1 gram/hari dalam 2 dosis terbagi Anak: 30mg/KgBB/hari dalam 2 dosis terbagi	Tidak direkomendasikan pada anak di bawah 15 tahun akan tetapi resiko yang mengancam jiwa dari tifoid melebihi resiko efek samping
Sefiksim	PO 7 hari Anak (lebih dari usia 3 bulan) : 20mg.kgBB/hari dalam 2 dosis terbagi	Dapat menjadi alternatif bagi anak dibawah 15 tahun
Amoksisilin	PO 14 hari Dewasa: 3 gram/hari dalam 3 dosis terbagi Anak: 75-100mg/kgBB/hari terbagi dalam 3 dosis	Jika tidak mengalami resistensi
Kloramfenikol	PO 10-14 hari (tergantung keparahan) Anak: 1-12 tahun: 100mg/kgBB/hari dalam 3 dosis terbagi >13 tahun: 3 gram/hari dalam 3 dosis terbagi	Jika tidak mengalami resistensi
Tiamfenikol	PO 5-6 hari 75mg/kgBB/hari	Efek hematologis pada pengguna tiamfenikol lebih jarang dari pada kloramfenikol

Azitromisin	PO 6 hari 20mg/kgBB/hari	Efektif dan aman diberikan pada anak dan dewasa yang mengalami demam tifoid tanpa komplikasi
Seftriakson	IM/IV (3 menit) Infus (30 menit) 10-14 hari (tergantung keparahan) Dewasa: 2-4 gram sehari sekali Anak: 75/kgBB sekali sehari	<i>Salmonella typhi</i> dengan cepat berkembang resisten terhadap kuinolon. Pada kasus ini gunakan ceftriaxone
Levofloksasin	PO/IV, 5–7 hari Dewasa: 500–750 mg sekali sehari	Efektif pada tifoid namun hati-hati pada anak (tidak direkomendasikan), karena risiko efek muskuloskeletal. Alternatif bila resistensi rendah.

(Sumber : Levani Y dkk, 2020)

2.1.4 Klasifikasi

Terdapat 3 macam klasifikasi pada demam tifoid dengan perbedaan gejala klinik (Hasta, 2020):

- a. Demam tifoid akut non komplikasi

Pada demam tifoid akut, orang dewasa mengalami konstipasi dan anak-anak mengalami diare. Gejala seperti anoreksia, kelelahan, dan nyeri kepala atau sakit kepala.

- b. Demam tifoid dengan komplikasi

Komplikasi yang biasanya terjadi seperti perforasi, usus, melena, dan peningkatan ketidak nyamanan abdomen, demam tifoid akan menjadi

komplikasi yang parah tergantung pada kualitas pengobatan yang diberikan kepada penderita.

c. Keadaan karier

Penderita demam tifoid dengan keadaan karier terjadi pada 1-5% tergantung pada umur pasien dan bersifat kronis karena sekresi *salmonella typhi* di feses.

2.2 Antibiotik

2.2.1 Definisi Antibiotik

Antibiotik adalah obat yang digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri. Antibiotik bisa bersifat bakterisid (membunuh bakteri) atau bakteriostatik (menghambat berkembang biaknya bakteri). Antibiotik dikelompokkan berdasarkan mekanisme kerja, struktur kimia, dan spektrum aktivitas antibakterinya (Kemenkes, 2021).

Antibiotik adalah obat yang digunakan untuk pencegahan atau pengobatan infeksi oleh bakteri. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat atau berlebihan menyebabkan resistensi. Resistensi antibiotik terjadi ketika bakteri tidak memberikan respon terhadap pemberian antibiotik (WHO, 2020).

2.2.2 Penggolongan Antibiotik

1. Antibiotik Berdasarkan Spektrum Aktivitas

Berdasarkan spektrum aktivitas, antibiotik dibagi menjadi 2 golongan , yaitu (Febiana dan Hapsari, 2012):

a. Antibiotika spektrum luas (*broad spectrum*)

Tetrasiklin dan sefalosporin adalah contoh antibiotik yang efektif melawan bakteri gram positif dan gram negatif. Untuk mengobati infeksi menular yang belum didiagnosis secara positif melalui kultur dan uji kerentanan, antibiotik dengan spektrum aktivitas yang luas sering diresepkan

b. Antibiotika spektrum sempit (*narrow spectrum*)

Dua jenis antibiotik yang digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif adalah penisilin dan eritromisin. Karena antibiotik spektrum sempit bersifat selektif, mereka membunuh

organisme tunggal dengan lebih cepat daripada antibiotik dengan cakupan luas

2. Antibiotik Berdasarkan Mekanisme Kerja

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antibiotika/antimikroba dibagi ke dalam enam kelompok:

a. Inhibitor sintesis dinding sel

Sel bakteri sebagian besar dilindungi dari tekanan osmotik oleh lapisan peptidoglikan (PG) yang tebal. Lapisan ini konsisten dengan lingkungan dan kondisi sel. Fungsi transglukosilase dan transpeptidase dari protein PBP memainkan peran penting dalam sintesis peptidoglikan, yang sangat penting untuk kelangsungan hidup bakteri. Kedua enzim ini menambah disakarida pentapeptida ke rantai ikatan silang dari unit peptidoglikan yang belum matang dan rantai glikan dari molekul peptidoglikan yang ada. Antibiotik seperti penisilin, karbapenem, dan sefalosporin dapat mencegah ikatan silang unit peptidoglikan melalui mekanisme yang dikenal sebagai penghambat pembentukan ikatan peptida (PPB).

Mayoritas antibiotik glikopeptida, seperti vankomisin, menghentikan pertumbuhan bakteri dengan menghalangi pembuatan peptidoglikan. Ini dilakukan dengan menempel pada unit peptidoglikan, menghentikan fungsi transglukosilase dan transpeptidase, yang menghambat sintesis peptidoglikan (Etebu & Arikekpar, 2016).

b. Inhibitor sintesis protein

Dengan merusak kemampuan subunit ribosom 50S untuk berfungsi, seperti dalam kasus antibiotik golongan linezolid, klindamisin, makrolida, dan streptogramin. Selain itu, obat-obatan seperti tetrasiklin dan aminoglikosida yang mengganggu fungsi subunit ribosom 30S menyebabkan bakteri berkembang biak (Etebu & Arikekpar, 2016).

c. Menghambat sintesa folat

Beberapa obat, seperti trimetoprim dan sulfonamid, bekerja dengan cara ini. Meskipun asam folat adalah vitamin, tubuh manusia tidak dapat memproduksinya. Bakteri tidak dapat menyerapnya, jadi itu harus dibuat

dari glutamat dan PABA (asam para amino benzoat). Ini adalah target yang efektif untuk zat antibakteri (Pratiwi, 2017).

d. Mengubah permeabilitas membran sel

Memiliki tindakan bakteriostatik, yang menurunkan permeabilitas membran dan menyebabkan sel lisis. Obat seperti amfoterisin B, gramicidin, nistatin, polimiksin, dan kolistin memiliki sifat ini (Pratiwi, 2017).

e. Mengganggu sintesis DNA.

Cara kerja beberapa obat, seperti metronidazol, kuinolone, dan novobiosin, sama. Obat-obatan ini berpotensi menghambat sintesis DNA girase. Enzim bakteri yang disebut DNA gyrase membuka molekul DNA dan membuat super helix untuk mencegah replikasi DNA (Pratiwi, 2017).

f. Mengganggu sintesa RNA, seperti rifampisin.

Tindakan ini bekerja dengan mencegah sintesis asam inti (DNA dan RNA) yang mencegah pertumbuhan sel (Pratiwi, 2017).

2.2.3 Penggunaan Antibiotik

Penggunaan antibiotik yang bijak memperhatikan dampak akibat dari munculnya penyebaran mikroorganisme yang resisten. Penatagunaan antibiotik yang meliputi penentuan diagnosis, dosis, pemilihan jenis antibiotik, rute, interval, dan durasi pengobatan yang tepat, berupaya untuk meningkatkan *outcome* pasien dengan meningkatkan kualitas penggunaan antibiotik (Kemenkes, 2021).

Antibiotik dengan bijak yaitu bila diberikan sesuai dengan sumber infeksi, dengan efek samping yang paling sedikit, dalam waktu yang paling singkat, dan dengan pengaruh negatif yang paling kecil terhadap munculnya mikroorganisme yang resisten. Oleh karena itu, upaya untuk mengidentifikasi etiologi dan pola sensitivitas infeksi harus dilakukan saat pemberian antibiotik (Permenkes 2015). Data resistensi menunjukkan terdapat 70% bakteri yang sudah resisten terhadap antibiotik yang sering dipakai di rumah sakit (Permenkes, 2015).

2.2.4 Resistensi Antibiotik

Resistensi antibiotik merupakan salah satu masalah kesehatan global yang paling penting saat ini. Karena berdampak signifikan pada peningkatan morbiditas

dan mortalitas serta pengeluaran perawatan Kesehatan. Namun, tekanan seleksi menyebabkan resistensi antibiotik muncul dan berkembang, tetapi penggunaan antibiotik yang bijak dapat mencegah hal ini terjadi (Kristiani *et al.*, 2019).

AMR atau resistensi antimikroba yakni berkurangnya kapasitas agen antimikroba untuk membasi dan mencegah pertumbuhan mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit. Jika tidak ada yang dilakukan untuk mencegah dan mengendalikan hal ini, maka akan sangat berbahaya (Kemenkes, 2021).

Mengingat pentingnya isu resistensi antimikroba, maka upaya penetapan kebijakan pengendalian resistensi dengan Program Pengendalian Resistensi Antibiotik (PPRA) di Rumah Sakit, sebagaimana diatur oleh Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 8 Tahun 2015, merupakan salah satu langkah konkret yang telah diambil pemerintah untuk mencegah berkembangnya resistensi antibiotik. Menurut PMK tersebut, setiap rumah sakit harus melaksanakan Program Pengendalian Resistensi Antimikroba secara efektif. Tim pelaksana PPRA merencanakan, menyelenggarakan, melaksanakan, memantau, dan mengevaluasi Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit (Permenkes, 2015).

2.3 Evaluasi Penggunaan Antibiotik Secara Kuantitatif

2.3.1 Sistem Klasifikasi Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyarankan untuk mengkategorikan penggunaan antibiotik menggunakan *Klasifikasi Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) dan mengukur penggunaan antibiotik dengan menggunakan *Defined Daily Dose* (DDD)/100 hari rawat agar menghasilkan data standar yang dapat dibandingkan dengan data dari sumber lain (Permenkes. 2015).

Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) adalah teknik untuk mengkategorikan obat berdasarkan organ atau sistem organ yang menghasilkan efek terapeutik, farmakologi, dan kimia. Secara berkala setiap tahun klasifikasi dan peraturan yang berkaitan dengan ATC diubah sesuai dengan pengetahuan dan kemajuan informasi baru tentang obat-obatan. Sistem ATC banyak digunakan secara internasional. Obat diklasifikasikan menjadi lima level yang berbeda, yakni (WHO, 2022) :

- a. Level kesatu, Level yang paling luas, obat dibagi menjadi 14 kelompok utama anatomi. Kode level pertama berdasarkan huruf, contoh: "J" untuk *Antiinfectives for systemic use*.

Tabel 2. 2 Kelompok Utama Anatomis

Kode ATC	Makna
A	<i>Alimentary tract and metabolism</i>
B	<i>Blood and blood forming organs</i>
C	<i>Cardiovascular system</i>
D	<i>Dermatologicals</i>
G	<i>Genito urinary system and sex hormones</i>
H	<i>Systemic hormonal preparations, excl, sex hormones and insulines</i>
J	<i>Antiinfectives for systemic use</i>
L	<i>Antineoplastic and immunomodulating agents</i>
M	<i>Musculo-skeletal system</i>
N	<i>Nervous system</i>
P	<i>Antiparasitic products, insectides and repellents</i>
R	<i>Respiratory system</i>
S	<i>Sensory organs</i>
V	<i>Various</i>

- b. Level kedua, subkelompok terapi/farmakologis
 c. Level ketiga dan keempat adalah subkelompok kimia, farmakologis atau terapeutik
 d. level 5 adalah zat kimia.

Contoh: Kode untuk sefiksim adalah ATC J01DD08. Dengan makna sebagai berikut:

Tabel 2. 3 Kode Struktur ATC Sefiksim

J	Antiinfeksi untuk sistemik (Level 1, kelompok utama anatomi)
J01	Antibakteri untuk penggunaan sistemik (Level 2, kelompok utama farmakologi)
J01D	Antibiotik Beta-Laktam, Lainnya (Level 3, subkelompok farmakologi)
J01DD	Sefalosporin generasi ketiga (Level 4, subkelompok kimia)
J01DD08	Sefiksim (Level 5, zat kimia)

(Sumber : WHO,2022)

2.3.2 Defined Daily Dose (DDD)

WHO mengembangkan metode *Defined Daily Dose* (DDD) yang ditetapkan untuk menentukan berapa banyak antibiotik yang digunakan di fasilitas medis. Jika digunakan di rumah sakit, perhitungan DDD dilakukan untuk setiap penggunaan selama 100 hari rawat atau 100 pasien. Dari hasil perhitungan dapat dibandingkan dengan tolok ukur DDD yang sudah ditetapkan oleh WHO. DDD diasumsikan sebagai dosis perawatan harian untuk orang dewasa untuk indikasi utama. Hanya obat dengan kode ATC yang memiliki nilai DDD. Manfaat unit ini adalah dapat mencerminkan dosis obat dalam skala dunia tanpa ada pengaruh oleh variasi genetik dari setiap etnis. Analisis kuantitas penggunaan obat membantu mengidentifikasi penggunaan yang berlebihan dan kurang dalam pengobatan (WHO. 2022).

2.3.3 Aplikasi ATC/DDD

Sistem ATC/DDD merupakan alat ukur untuk pemantauan dan riset penggunaan obat dalam rangka peningkatan kualitas penggunaan obat. Evaluasi penggunaan antibiotik secara retrospektif dapat dilakukan dengan menggunakan metode ATC/DDD (*Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose*). WHO menyarankan penggunaan *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) klasifikasi penggunaan antibiotik untuk mendapatkan data yang seragam dan memungkinkan

perbandingan dengan data dari sumber lain. Unit ini memiliki manfaat untuk mencerminkan dosis obat secara menyeluruh tanpa dipengaruhi oleh variasi genetik dari kelompok etnis yang berbeda. Keuntungan dari teknik ATC/DDD adalah mudah dibandingkan dengan institusi baik di dalam negeri maupun di luar negeri. (WHO, 2015). Pada penelitian ini kode ATC/DDD antibiotik yang dapat diakses melalui website <https://www.whocc.no/ate/ddd/index/> (WHO 2022).

Berikut adalah rumus perhitungan konsumsi antibiotik dengan menggunakan DDD/100 hari rawat. Cara perhitungannya sebagai berikut:

- a. Data catatan rekam medis pasien rawat inap demam tifoid yang mendapatkan pengobatan antibiotik dikumpulkan.
- b. Data lama masa perawatan (LOS) pasien rawat demam tifoid yang mendapatkan antibiotik dikumpulkan.
- c. Jumlah antibiotik (dalam gram) yang digunakan selama di rumah sakit dihitung.
- d. Tentukan DDD/100 hari rawat

Berikut rumus perhitungan DDD/100 hari rawat:

$$\text{DDD/100 hari rawat} = \frac{(\text{jumlah gram antibiotik yang digunakan oleh pasien})}{\text{Standar DDD WHO dalam gram}} \times \frac{100}{\text{LOS}}$$

LOS (*length of stay*) merupakan total lama rawatan pasien, diukur dari hari mereka check in sampai hari mereka check out. Hasil dari perhitungan nilai DDD/100 hari pasien dibandingkan dengan pedoman WHO. Jika nilai DDD lebih tinggi dari nilai standar WHO, penggunaan antibiotik dianggap kurang selektif, dan jika antibiotik tidak digunakan secara selektif, dikhawatirkan penggunaan antibiotik yang tidak rasional. Ketepatan indikasi dan dosis adalah parameter rasional yang dapat ditentukan dengan menggunakan nilai DDD.

2.3.4 Drug Utilization 90% (DU 90%)

Metode penggunaan obat 90% (DU) dapat digunakan untuk menjelaskan klasifikasi obat yang merupakan bagian dari 90% obat yang sering digunakan. Metode ini dapat digunakan apabila digunakan bersamaan dengan metode ATC/DDD. Tujuan profil DU 90% adalah untuk melakukan analisis kuantitatif tren

penggunaan antibiotik, yang termasuk dalam akumulasi 90% antibiotik tertinggi. Hasil dari nilai DU 90% dapat digunakan untuk menentukan tolak ukur kualitas peresepan obat (Putri dkk, 2021).