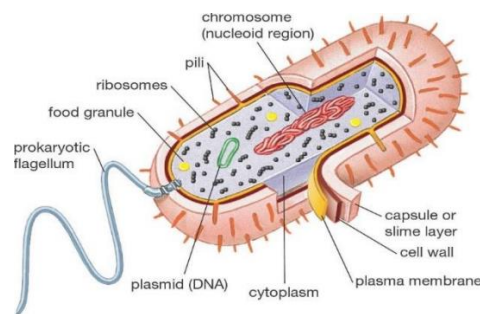


## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### II.1 Demam Tifoid

#### II.1.1 Definisi

Demam tifoid adalah penyakit infeksi akut bersifat sistemik dengan penyebab utama mikroorganisme *Salmonella enterica serotype typhi* atau lebih dikenal *Salmonella typhi*. Demam tifoid merupakan penyakit yang sering dijumpai di negara berkembang yang terletak di daerah subtropis dan tropis seperti Indonesia (Idrus, 2020). Penyakit ini menyerang bagian saluran pencernaan. Selama terjadinya infeksi, bakteri *Salmonella* akan bermultiplikasi ke dalam sel fagositik mononuklear dan secara berkelanjutan dilepaskan menuju aliran darah (Kasim, 2020).



Gambar II.1 Bakteri *Salmonella*

(Sumber : Kasim, 2020).

#### II.1.2 Etiologi

*Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* merupakan bakteri penyebab utama demam tifoid, keduanya berasal dari *family* Enterobacteriaceae. *Salmonella* adalah genus dengan dua spesies diantaranya *Salmonella enterica serovar* dan *enteritidis*. *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* (A, B, C) adalah serotype *Salmonella enterica*. *Salmonella* non typhoidal (NTS) lebih khas pada anak-anak dan sebagian besar terbatas pada gastroenteritis. *Salmonella* ditularkan secara rute fecal-oral melalui air yang terkontaminasi, makanan setengah matang, dan lebih sering terjadi pada daerah padat penduduk yang disertai dengan sanitasi lingkungan yang buruk (Bhandari *et al.*, 2022). *Salmonella typhi* adalah bakteri gram negatif, berbentuk batang, tidak membentuk spora, motil, berkapsul, dan berflagela. Dapat hidup di alam bebas seperti di dalam air es, sampah dan debu selama beberapa minggu namun bakteri ini dapat mati dengan pemanasan pada suhu 600°C selama 15 – 20 menit, pasteurisasi, pendidihan, dan klorinasi (Kasim, 2020).

### II.1.3 Epidemiologi

Pada tahun 2015 tercatat sebanyak 17 juta kasus global demam tifoid dan paratifoid yang tidak diobati sehingga menyebabkan 178.000 kematian dengan insiden dengan insiden terbesar terjadi di Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Afrika sub-Sahara. Laporan terbaru menyatakan bahwa 21 juta kasus demam tifoid dan 161.000 diantaranya berakhir dengan kematian (Akram *et al.*, 2020).

Kasus kejadian demam tifoid di daerah endemis seperti Indonesia antara 45 per 100.000 penduduk per tahun sampai 1.000 per 100.000 penduduk pertahun. Kasus tinggi yang menyerang penduduk pedesaan sekitar 358 per 100.000 dan 810 per 100.000 penduduk perkotaan per tahun dengan rata-rata kasus per tahun 600.000 – 1.500.000 penderita sehingga menjadikan angka kematian di Indonesia masih tinggi dengan CFR sebesar 10% (Kasim, 2020).

Demam tifoid umum ditemukan di negara berkembang yang mempengaruhi sekitar 21,5 juta orang per tahun dan prevalensi penyakit ini di Indonesia mencapai 358-810/100.000 penduduk sehingga dilaporkan dalam surveilans tifoid dan paratiroid Nasional (Prehamukti, 2018). Organisasi Kesehatan Dunia mengidentifikasi kasus penyakit demam tifoid di dunia per tahunnya mencapai 11-20 juta kasus dan sekitar 128.000 – 161.000 kasus diantaranya mengakibatkan kematian setiap tahunnya (WHO, 2018).

### II.1.4 Patogenesis

*Salmonella typhi* dapat hidup di dalam tubuh manusia, sehingga seseorang yang terinfeksi bakteri ini dengan jangka waktu yang bervariasi dapat mengekskresikannya melalui sekret saluran nafas, urin, dan tinja. Patogenesis demam tifoid melibatkan 4 proses mulai dari penempelan bakteri ke lumen usus, bakteri bermultiplikasi di makrofag Peyer's patch, bertahan hidup di dalam aliran darah, serta menghasilkan enterotoksin yang menyebabkan elektrolit dan air keluar ke dalam lumen intestinal (Nataprawita dkk., 2020).

### II.1.5 Manifestasi Klinis

Gejala demam tifoid muncul setelah masa inkubasi sekitar 7-14 hari dengan gejala klinis mulai dari yang ringan sampai yang berat. Selama minggu pertama, gejalanya mirip dengan penyakit menular akut lainnya seperti demam yang naik perlahan, terutama dari

sore hingga malam hari, sakit kepala, pusing, nyeri otot, kehilangan nafsu makan, mual, muntah, diare, sulit bernapas, sakit perut, batuk. dan mimisan (Hartanto, 2021).

Selama minggu kedua, gejala menjadi lebih jelas yang dapat berkisar dari bradikardi relatif, lidah berselaput kotor di tengah dan tepi, kemerahan pada ekstremitas dan tremor, hipomegali, splenomegali, malformasi, hingga perubahan status mental seperti (mengantuk, letargi, koma, delirium, psikosis). Bercak merah muda pucat seperti salmon, muncul sebagian besar di bagian dada pada akhir minggu pertama dan menghilang setelah 2-5 hari (Pegues & Miller, 2018).

### **II.1.6 Penatalaksanaan**

Antibiotik adalah zat kimia yang dihasilkan bakteri atau fungi berperan dalam membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen namun memiliki toksisitas relatif kecil pada manusia (Pratiwi, 2017). Karena banyaknya penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri yang diderita oleh banyak orang termasuk pada penderita demam tifoid, maka antibiotik lebih banyak digunakan karena lebih efektif, namun pemberian antibiotik pada pasien dilakukan apabila diagnosis telah dibuat (Agnes dkk., 2019). Penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid ditujukan untuk tercapainya suhu normal, menghilangkan gejala lain, mencegah terjadinya komplikasi, dan menghindari angka kematian pada pasien. Pemilihan antibiotik akan bergantung pada pola sensitivitas isolat dari bakteri *Salmonella typhi* di lingkungan tempat tinggal pasien tersebut (Saputra, 2021).

Berikut ini merupakan antibiotik yang digunakan untuk pengobatan demam tifoid menurut Peraturan Menteri Kesehatan tahun 2021, hal. 46–48 :

#### **1. Kloramfenikol**

Kloramfenikol ialah terapi pilihan yang digunakan sejak akhir tahun 1980-an, namun penggunaannya sebagai terapi lini pertama dilaporkan sudah tidak digunakan di beberapa daerah endemik demam tifoid. Namun pemberian antibiotik ini pada anak perlu diperhatikan karena dapat menyebabkan aplasia sumsum tulang belakang (Oktaviana & Noviana, 2021). Lama pemberian antibiotik ini adalah sampai dengan 5 hari waktu bebas demam, dan maksimal 14 hari dengan dosis sebagai berikut (Permenkes, 2021) :

Dewasa : 500 mg setiap 6 jam

Anak-anak : 25 mg/kgBB, setiap 6 jam (maksimal 2 gram/hari)

## 2. Kotrimoksazol

Kotrimoksazol merupakan obat kombinasi antara trimetoprim (TMP) dan sulfametoksazol (SMX) biasanya digunakan untuk mengobati pasien penyakit kritis disertai infeksi yang disebabkan oleh patogen sensitif. Obat ini harus diberikan dengan dosis yang tepat karena memiliki toksisitas sehingga perlu dihindari pemberian dosis yang berlebih (Brown, 2014). Dosis yang dapat diberikan adalah 4 mg (trimetoprim)/kgBB setiap 12 jam (Permenkes, 2021).

## 3. Amoksisilin dan Ampisilin

Amoksisilin dan ampsilin merupakan antibiotik yang biasa digunakan untuk pengobatan demam tifoid keduanya memiliki spektrum luas dan aktivitas antibakteri yang sama. Namun dalam hal efektivitas kedua obat ini memiliki kemampuan menurunkan demam lebih rendah dibandingkan dengan kloramfenikol (Fithria dkk., 2015). Dosis yang dapat diberikan untuk pengobatan demam tifoid adalah sebagai berikut (Permenkes, 2021) :

- a. Amoksisilin : 15-30 mg/kgBB setiap 8 jam (oral)
- b. Ampisilin : 50-75 mg/kgBB setiap 6 jam (i.v)

## 4. Siprofloksasin

Siprofloksasin merupakan obat golongan fluoroquinolone yang direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk anak-anak dan juga dewasa yang multidrug resistance dan terinfeksi sensitif terhadap *S. Typhi* dan *paratyphi* (Naveed & Ahmed, 2016).

Dosis yang diberikan adalah sebagai berikut :

Dewasa : 500 mg atau i.v. 400 mg setiap 12 jam

Anak-anak : i.v. 50-75 mg/kgBB setiap 6 jam

Namun perlu diketahui bahwa pemberian antibiotik ini tidak direkomendasikan untuk pasien dengan jumlah leukosit <2000/UI (Permenkes, 2021)

## 5. Seftriakson i.v

Seftriakson merupakan obat antibiotika golongan sefalosporin generasi ketiga yang digunakan sebagai terapi alternatif untuk kasus multidrug resistance (resistensi terhadap kloramfenikol, ampisilin, dan kotrimoksazole). Obat ini menunjukkan waktu bebas panas yang cepat sehingga lama terapi yang singkat, selain itu memiliki efek

samping ringan serta angka kekambuhannya lebih rendah jika dibandingkan kloramfenikol (Fithria dkk., 2015). Seftriakson dapat diberikan dengan dosis sebagai berikut : (Permenkes, 2021)

Dewasa : 1 gram setiap 12 jam atau (i.v.) 2 gram setiap 24 jam.

Anak-anak : 25- 50mg/kgBB setiap 12 jam

Selain antibiotik diatas, adapun beberapa antibiotik yang digunakan pada pasien anak demam tifoid sebagai eradikasi kuman pada pasien anak demam tifoid (Nataprawira dkk., 2020) :

Tabel II.1 Eradikasi Kuman Penyebab Demam Tifoid Pada Pasien Anak Demam Tifoid

	Oral	Parenteral
Tanpa komplikasi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kloramfenikol 50-75 mg/kgBB/hr selama 14-21 hr.</li> <li>• Amoksisilin 75-100 mg/kgBB/hr selama 14 hr.</li> <li>• TNP-SMX 8/40 mg/kgBB/hr selama 14 hr.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kloramfenikol 75 mg/kgBB/hr selama 14-21 hr.</li> <li>• Ampisilin 75-100 mg/kgBB/hr selama 14 hr.</li> </ul>
Terapi alternatif tanpa komplikasi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sefiksim (multi-drug resistance) 15-20 mg/kgBB/hr selama 7-14 hari</li> <li>• Azitromisin (quinolone resistance) 8-10 mg/kgBB/hr selama 7 hr.</li> </ul>	
Dengan komplikasi		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kloramfenikol 100 mg/kgBB/hr selama 14-21 hr.</li> <li>• Ampisilin 100 mg/kgBB/hr selama 14 hr.</li> <li>• Seftriakson 75 mg/kgBB/hr atau sefotaksim 80 mg/kgBB/hr selama 10-14 hr.</li> </ul>

## II.2 Farmakoekonomi

### II.2.1 Definisi

Farmakoekonomi adalah sekumpulan teknik deskriptif dan analitik untuk mengevaluasi intervensi farmasi, yang mencakup mulai dari pasien hingga sistem pelayanan kesehatan secara keseluruhan dengan mempertimbangkan biaya dan manfaat dari setiap penggunaan intervensi kesehatan yang diberikan. Farmakoekonomi merupakan bidang ilmu yang membahas mengenai aspek klinis, ekonomi, dan humanistik dari sebuah intervensi kesehatan dalam mencegah, mendiagnosis, mengobati, dan pengendalian

penyakit (Arnold, 2020). Secara sederhana, evaluasi ekonomi kesehatan merupakan analisis dua dimensi dari beberapa alternatif tindakan atau intervensi di bidang kesehatan, dilihat dari aspek biaya dan aspek kesehatan yang menjadi konsekuensi dari penggunaan alternatif atau intervensi tersebut (Setiawan dkk., 2017, hal. 2).

## II.2.2 Jenis Studi Farmakoekonomi

Farmakoekonomi membantu untuk melihat biaya dan manfaat dari berbagai terapi dan pelayanan farmasi sehingga membantu dalam menetapkan keputusan untuk setia pemilihan tersebut dalam mengalokasikan sumber daya yang tepat dalam sudut pandang kesehatan yang selalu berubah. Oleh karena itu farmakoekonomi sering kali digunakan untuk mengidentifikasi, mengukur, dan membandingkan antara biaya dengan konsekuensi produk dan layanan farmasi. Jenis studi farmakoekonomi yang dapat digunakan antara lain Cost of illness (COI), cost-minimization analysis (CMA), cost-effectiveness analysis (CEA), cost-benefit analysis (CBA), cost-utility analysis (CUA) (Rai & Goyal, 2017).

Tabel II.2 Perbandingan Jenis Studi Farmakoekonomi

Jenis studi	Input (Biaya)	Output/luaran (Outcome)	Penerapan dan keterangan
Cost of illness	Satuan moneter	-	Menggambarkan besarnya biaya yang dibutuhkan oleh suatu penyakit.
<i>Cost minimization analysis</i>	Satuan moneter	Tidak diukur	Output atau <i>outcome</i> dari pilihan terapi (dianggap) sama
<i>Cost-benefit analysis</i>	Satuan moneter	Satuan moneter	Output atau <i>outcome</i> dari pilihan terapi diubah menjadi satuan moneter (uang)
<i>Cost-effectiveness analysis</i>	Satuan moneter	Parameter klinis	Output yang diukur menggunakan parameter klinis seperti seperti digunakan pada uji klinis, misalnya tekanan darah, angka kejadian stroke, kematian atau luaran klinis lainnya.
<i>Cost-utility analysis</i>	Satuan moneter	Humanistik : <i>Quality adjusted life years</i> (QALYs), <i>Disability adjusted life years</i> (DALYs)	Output yang digunakan dapat berupa : <ul style="list-style-type: none"> <li>• QALYs merupakan satuan dari lamanya hidup dengan kualitas hidup yang sempurna</li> <li>• DALYs merupakan satuan dari waktu kehilangan kondisi sehat seseorang.</li> </ul>

Sumber : Setiawan dkk., 2017, hal. 10

### II.3 Cost-Effectiveness Analysis

*Cost-effectiveness analysis* digunakan untuk membandingkan dua atau lebih pilihan alternatif pengobatan dengan mencari rasio perbedaan biaya dan perbedaan efektivitas antara alternatif kesehatan yang diberikan sehingga dapat memudahkan dalam pemilihan pengobatan dengan biaya lebih hemat (Arnold, 2020). Penggunaan metode ini perlu dilakukan perhitungan yang dinyatakan dalam bentuk rasio berupa ACER dan ICER (Citraningtyas dkk., 2019).

*Average Cost-Effectiveness Ratio* (ACER) adalah parameter yang digunakan untuk mengetahui biaya rata-rata yang diperlukan untuk mendapatkan hasil perbandingan antara biaya total program pengobatan atau alternatif jika dibagi dengan hasil klinis tertentu. Sedangkan *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER) adalah biaya tambahan untuk setiap alternatif pengobatan yang diberikan sehingga dihasilkan satu unit peningkatan *outcome* relatif terhadap alternatif intervensinya (Scaria *et al.*, 2015).

Dalam metode CEA untuk mempermudah pengambilan kesimpulan alternatif pengobatan mana yang lebih *cost-effective* dapat digunakan tabel-efektivitas biaya. Jika semakin rendah biaya yang dikeluarkan dan semakin tinggi efektivitas yang dihasilkan maka terapi pengobatan yang dipilih tersebut adalah yang terbaik (Wulandari dkk., 2019).

Tabel II.3 Kelompok Alternatif Berdasarkan Efektivitas Biaya

Efektivitas-biaya	Biaya lebih rendah	Biaya sama	Biaya lebih tinggi
Efektivitas lebih rendah	A (Perlu perhitungan RIEB)	B	C (Didominasi)
Efektivitas sama	D	E	F
Efektivitas lebih tinggi	G (Dominan)	H	I (Perlu perhitungan RIEB)

(Kemenkes, 2013)

#### Keterangan :

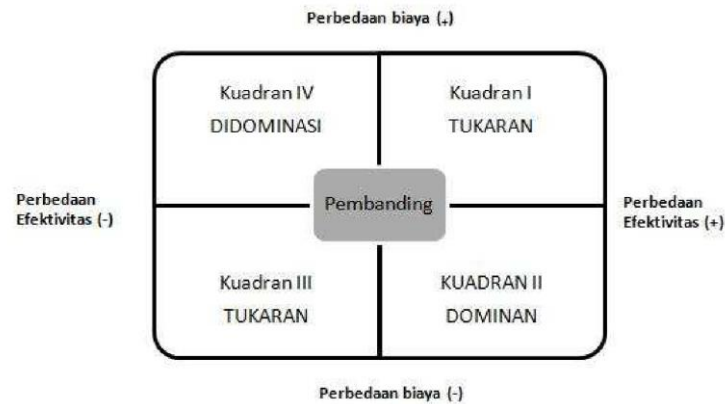
Kolom A, E, I : perlu perhitungan ICER

Kolom D, G, H : alternatif pilihan utama

Kolom B, C, F : tidak dipertimbangkan sebagai alternatif

Analisis efektivitas biaya divisualisasikan pada bidang efektivitas biaya yang terdiri dari empat kuadran yang disebut dengan *Cost Effectiveness Plane*. Pada gambar II.2 setiap

kuadran menunjukkan hasil efektivitas yang berbeda-beda jika hasilnya negatif atau kecil, suatu alternatif tersebut lebih efektif dan lebih murah. Oleh karena itu, pilihan pengobatan adalah pilihan pengobatan yang terbaik (Wulandari dkk., 2019).



Gambar II. 2 Cost Effectiveness Plane

**Keterangan :** (Scaria *et al.*, 2015)

Kuadran I : lebih efektif dan lebih mahal

Kuadran II : lebih efektif dan lebih murah

Kuadran III : kurang efektif dan lebih murah

Kuadran IV : kurang efektif dan lebih mahal