

**RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK TERHADAP
PENGOBATAN DEMAM TIFOID PADA ANAK
DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH
CUT MEUTIA ACEH UTARA 2022**

SKRIPSI

ADRI

200610001



**universitas
MALIKUSSALEH**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MALIKUSSALEH
LHOKSEMAWE
JANUARI 2024**

**RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK TERHADAP
PENGOBATAN DEMAM TIFOID PADA ANAK
DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH
CUT MEUTIA ACEH UTARA 2022**

SKRIPSI

Diajukan ke Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh
sebagai pemenuhan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

ADRI

200610001



**universitas
MALIKUSSALEH**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MALIKUSSALEH
LHOKSEMAWE
JANUARI 2024**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang saya kutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan benar

Nama : ADRI

NIM : 200610001

Tanda tangan :

Tanggal : 18 Januari 2024

Judul Skripsi : RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
TERHADAP PENGOBATAN DEMAM TIFOID
PADA ANAK DI RUMAH SAKIT UMUM
DAERAH CUT MEUTIA ACEH UTARA 2022

Nama Mahasiswa : ADRI
Nomor Induk Mahasiswa : 200610001
Program Studi : KEDOKTERAN
Fakultas : KEDOKTERAN

Menyetujui
Komisi Penguji

Pembimbing 1

(dr. Yuziani, M.Si)

NIP. 19810621 200912 2 004

Pembimbing 2

(dr. Mardiaty, M. Ked(Ped), Sp. A)

NIP. 19810914 201012 2 007

Penguji 1

(dr. Juwita Sahputri, MKT)

NIP. 19870317 201504 2 002

Penguji 2

(dr. Mauliza, M. Ked(Ped), Sp. A)

NIP. 19810330 200604 2 001

Dekan

(dr. Muhammad Sayuti, Sp. B, Subsp. BD (K))
NIP. 19800317 200912 1 002

Tanggal Sidang : 18 Januari 2024

ABSTRAK

Demam tifoid adalah penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri. Antibiotik merupakan obat yang digunakan untuk infeksi bakteri, sehingga penggunaan antibiotik yang rasional sangat di perhatikan pada pengobatan demam tifoid. Dengan adanya penilaian mengenai rasionalitas pada penggunaan antibiotik terhadap pasien demam tifoid anak, hal ini akan menunjang efektivitas baik dari segi biaya, efek samping ataupun toksisitas dan tentunya mencegah terjadinya resistensi terhadap penggunaan antibiotik. Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai rasionalitas terhadap penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Daerah Cut Meutia Aceh Utara dengan menggunakan metode *Gyssens* berdasarkan *guideline* IDAI dan Kemenkes. Penelitian ini bersifat deskriptif. Sampel diambil dengan menggunakan teknik *purposive sampling* dan dengan metode *time limited sampling*. Hasil didapatkan seftriakson sebagai antibiotik yang paling sering diberikan, diikuti dengan sefiksim, dan kuinolon. Untuk rasionalitas terdapat seftriakson yang tergolong kategori 0 yaitu antibiotik digunakan secara tepat dan bijak sebanyak 4,4%, Kategori II A pada seftriakson dan sefiksim yaitu penggunaan antibiotik tidak tepat pada dosis pemberian sebanyak 17,5%, kategori II B pada seftriakson yaitu penggunaan tidak tepat pada interval penggunaan sebanyak 0,6%, kategori III B pada seftriakson dan sefiksim yaitu pemberian pada interval waktu terlalu singkat sebanyak 51,2%, kategori IV B pada kuinolon karena terdapat antibiotik lain yang efek sampingnya lebih minimal sebanyak 6,9%, kategori VI karena ketidak sediaan data rekam medik yang lengkap sebanyak 19,4%. Kesimpulan penelitian ini adalah penggunaan antibiotik yang paling sering diberikan adalah seftriakson, sedangkan tingkat rasionalitas masih banyak yang tergolong irasional.

Kata kunci : *Rasional, irasional, efektivitas, toksisitas, metode gyssens*

ABSTRACT

Typhoid fever is a systemic infectious disease caused by bacteria. Antibiotics are drugs used for bacterial infections, so the rational use of antibiotics is crucial in the treatment of typhoid fever. Assessing the rationality of antibiotic use in pediatric typhoid fever patients supports effectiveness in terms of cost, side effects, toxicity, and, importantly, prevents antibiotic resistance. The aim of this study is to assess the rationality of antibiotic use in pediatric typhoid fever patients at Cut Meutia General Hospital in North Aceh using the Gyssens method based on guidelines from the Indonesian Pediatric Society (IDAI) and Ministry of Health (Kemenkes). This research is descriptive in nature. Samples were taken using purposive sampling technique and time-limited sampling method. The results showed ceftriaxone as the most prescribed antibiotic, followed by cefixime and quinolones. For rationality, ceftriaxone fell into category 0, indicating appropriate and judicious antibiotic use at 4.4%. Category II A for ceftriaxone and cefixime, indicating inappropriate use in dosing, was 17.5%. Category II B for ceftriaxone, indicating inappropriate use in dosing intervals, was 0.6%. Category III B for ceftriaxone and cefixime, indicating administration at too short intervals, was 51.2%. Category IV B for quinolones, indicating other antibiotics with minimal side effects were available, was 6.9%. Category VI due to the lack of complete medical record data was 19.4%. The conclusion of this study is that the most frequently used antibiotic is ceftriaxone, while the level of rationality indicates a significant proportion of irrational use.

Keywords: Rational, irrational, effectiveness, toxicity, gyssens method

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala rahmat, kasi sayang, dan karunia yang telah diberikan, sehingga atas izin Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian skripsi. Shalawat serta salam tidak lupa penulis panjatkan kepada junjungan Nabi Besar Muhammad SAW, yang senantiasa kita harapkan syafaatnya di akhir kelak. Adapun judul dari skripsi penulis yaitu “**Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Terhadap Pengobatan Demam Tifoid Pada Anak Di Rumah Sakit Umum Daerah Cut Meutia Aceh Utara 2022**”. Penulisan skripsi ini diselesaikan dalam rangka memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh. Sepanjang perkuliahan berlangsung hingga tahap penyusunan skripsi, peneliti menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan berbagai pihak, pencapaian ini akan sangat sulit untuk terselesaikan. Oleh karena itu, peneliti mengucapkan banyak terima kasih kepada semua yang telah berkontribusi dan mendukung dalam penelitian ini.

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh, **dr.Muhammad Sayuti, Sp.B, Subsp.BD (K)**
2. Kepala Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh **dr. Khairunnisa Z, M.Biomed**
3. Kepada dosen pembimbing 1, **dr. Yuziani, M.Si** yang telah menyediakan waktu, tenaga, pikiran, dan memberikan arahan kepada peneliti dalam menyelesaikan skripsi ini.
4. Kepada dosen pembimbing 2, **dr. Mardiaty, M. Ked(Ped), Sp. A** yang telah menyediakan waktu, tenaga, pikiran, dan memberikan arahan kepada peneliti dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Kepada dosen penguji 1, **dr. Juwita Sahputri, MKT** yang telah memberikan saran serta arahan kepada peneliti dalam menyelesaikan skripsi ini.

6. Kepada dosen penguji 2, **dr. Mauliza, M. Ked(Ped), Sp. A** yang telah memberikan saran serta arahan kepada peneliti dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Kepada kedua orang tua peneliti, Ayahanda **Purwanta, S. Pd** dan Ibunda **Supartik, SP** yang selalu ada dalam memberi dukungan, nasihat, perhatian, doa, dan kasih sayang tanpa henti baik dari segi moral maupun material sehingga peneliti mampu menjalani penelitian dengan motivasi dan semangat yang tinggi.
8. Saudara kandung peneliti, **Hanaving, S. Kom** dan **Vina Miranda** serta seluruh keluarga besar yang telah memberikan doa dan dukungan agar peneliti dapat senantiasa sukses dan lancar dalam menjalani proses pendidikan.
9. Seluruh dosen pengajar dan civitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh, yang telah membantu peneliti baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebut satu persatu dalam kata pengantar ini oleh peneliti.

Peneliti menyadari masih banyak kekurangan dalam penelitian yang di lakukan, dan semua kekurangan tersebut adalah keterbatasan dari diri peneliti. Oleh karena ketidaksempurnaan tersebut, kritik serta saran yang dapat membangun sangat diharapkan oleh peneliti untuk perbaikan penelitian ini di masa depan. Peneliti berharap semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat dan sebagai sumbangsi bagi ilmu pengetahuan serta masyarakat yang luas.

Lhokseumawe, 18 Januari 2024

ADRI

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR SINGKATAN.....	x
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Pertanyaan Penelitian	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.4.1 Tujuan Umum.....	4
1.4.2 Tujuan Khusus.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat Teoritis	4
1.5.2 Manfaat Praktis.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Demam Tifoid pada Anak	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi Demam Tifoid pada Anak	6
2.1.3 Etiologi Demam Tifoid	7
2.1.4 Patogenesis dan Manifestasi Klinis Demam Tifoid	8
2.1.5 Diagnosis Demam Tifoid pada Anak	10
2.1.6 Pengobatan dan Pencegahan Demam Tifoid pada Anak.....	12
2.1.7 Diagnosis Banding	16
2.1.8 Komplikasi Demam Tifoid.....	16
2.1.9 Prognosis Demam Tifoid.....	17
2.2 Antibiotik dalam Pengobatan Demam Tifoid.....	17
2.2.1 Definisi Antibiotik.....	17
2.2.2 Klasifikasi Antibiotik	18
2.2.3 Mekanisme Kerja Antibiotik pada Demam Tifoid.....	18

2.2.4	Efek samping antibiotik pada pengobatan demam tifoid	23
2.2.5	Resistensi Antibiotik	26
2.3	Rasionalitas Penggunaan Antibiotik	29
2.3.1	Rasionalitas Penggunaan Antibiotik dengan Metode <i>Gyssens</i>	30
2.4	Kerangka Teori.....	33
2.5	Kerangka Konsep	34
BAB 3 METODE PENELITIAN.....		35
3.1	Jenis/Rancangan Penelitian	35
3.2	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	35
3.2.1	Lokasi Penelitian	35
3.2.2	Waktu Penelitian	35
3.3	Populasi, Sampel, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel	35
3.3.1	Populasi	35
3.3.2	Sampel	35
3.3.3	Besar Sampel.....	36
3.3.4	Teknik Pengambilan Sampel.....	36
3.4	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	37
3.5	Instrumen Penelitian.....	37
3.6	Prosedur Pengambilan atau Pengumpulan Data.....	37
3.7	Alur Penelitian.....	38
3.8	Pengolahan dan Analisis data.....	38
3.8.1	Pengolahan Data.....	38
3.8.2	Analisis Data	39
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....		40
4.1	Data Penelitian	40
4.2	Hasil Penelitian.....	40
4.2.1	Analisis Univariat.....	40
4.2.2	Data Jenis Kelamin Pasien Demam Tifoid Anak.....	40
4.2.3	Data Penggunaan Antibiotik Pasien Demam Tifoid Anak.....	41
4.2.4	Data Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Metode <i>Gyssens</i>	42
4.3	Pembahasan	43

4.3.1	Penggunaan Antibiotik Pada Demam Tifoid Anak.....	44
4.3.2	Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Metode <i>Gyssens</i>	45
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN		49
5.1	Kesimpulan.....	49
5.2	Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA		51
LAMPIRAN.....		54

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Jenis Antibiotik pada Demam Tifoid	14
Tabel 2.2	Presentasi Angka Resistensi Antibiotik Demam Tifoid	28
Tabel 3.1	Definisi Operasional Variabel	37
Tabel 4. 1	Data Jenis Kelamin Pasien Demam Tifoid Anak	40
Tabel 4. 2	Data Usia Pasien Demam Tifoid Anak	41
Tabel 4. 3	Data Penggunaan Antibiotik Pasien Demam Tifoid Anak	41
Tabel 4. 4	Data Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Metode Gyssens	42
Tabel 4. 5	Data Jumlah Pasien Rasional dan Irasional	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Alur Penelitian Metode Gyssens	32
Gambar 2.2 Kerangka Teori.....	33
Gambar 2.3 Kerangka Konsep	34

DAFTAR SINGKATAN

AMR	: <i>Antimicrobial Resistance</i>
DNA	: <i>Deoksiribonukleat acid</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
IDAI	: Ikatan Dokter Anak Indonesia
MDR	: <i>Multiple Drug Resistance</i>
MIC	: <i>Minimal Inhibitory Concentration</i>
OMP	: <i>Outer Membrane Protein</i>
PABA	: <i>Para-aminobenzoic Acid</i>
RNA	: <i>Ribonukleat acid</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam tifoid (*tifus abdominalis*) adalah penyakit infeksi sistemik yang biasanya disebabkan oleh *Salmonella enterica serovar typhi* (*S typhi*) atau juga dapat disebabkan oleh *Salmonella enterica serovar paratyphi* A, B, dan C yang biasanya menyebabkan infeksi. Demam tifoid juga kerap dikenal dengan demam enterik atau juga sering dikenal oleh masyarakat luas dengan sebutan tifus (1).

Salmonella typhi penyebab demam tifoid biasanya masuk ke dalam tubuh melalui makanan dan minuman yang tercemar, dengan kata lain sanitasi yang buruk ikut menjadi faktor penyebab nya. Ketika kuman tersebut masuk ke dalam tubuh dan diabsorpsi oleh usus halus bersama makanan dan minuman yang masuk akan menyebabkan kuman tersebut tersebar ke seluruh organ tubuh terutama pada organ hati dan limpa (2).

Kuman tersebut terus menyebar hingga dapat masuk ke peredaran darah dan kelenjar limfe, di dalam dinding usus kuman tersebut dapat membuat luka atau tukak yang berbentuk lonjong. Luka atau tukak tersebut dapat menimbulkan perdarahan dan robekan yang dapat membuat kondisi pada perut penderita mengalami infeksi pada rongga perut. Jika kondisi tersebut tidak segera mendapatkan penanganan yang baik, dapat menimbulkan kondisi yang lebih parah dan perlu dilakukan penanganan dengan operasi ataupun dapat berujung dengan kematian. Kuman *Salmonella typhi* juga dapat mengeluarkan toksin yang dapat menimbulkan gejala demam. Hal itu yang menyebabkan penyakit ini juga disebut demam tifoid (2).

Insiden demam tifoid di Indonesia banyak dijumpai pada kalangan usia 3-19 tahun, pada usia tersebut terkhusus pada anak yang sudah bersekolah dan sering beraktifitas diluar, yang dimana masih kurang dalam hal menjaga kebersihan baik diri sendiri, lingkungan, makanan, dan minuman yang dikonsumsi terlebih pada usia tersebut imunitas tubuhnya masih belum kuat seperti pada orang dewasa. Kemudian masalah sanitasi pada lingkungan sekitar seperti tidak tersedianya sabun

untuk mencuci tangan, menggunakan piring yang sama untuk makanan dan juga masih banyak nya rumah yang tidak memiliki tempat buang air besar sendiri pada setiap rumah nya (3).

Demam tifoid diperkirakan oleh WHO memiliki beban penyakit secara global sekitar 11-20 juta kasus per tahun. Berdasarkan angka kasus tersebut terdapat sejumlah kasus yang mengalami kematian yaitu sebesar 128.000-161.000 per tahun, dan kasus tersebut sering terjadi pada benua Asia Tenggara, Asia Selatan dan Afrika (4).

Selain hal tersebut demam tifoid berada pada posisi ke-3 dengan penyakit terbanyak pada pasien yang di rawat inap di rumah sakit dari 10 pola penyakit. Prevalensi kejadian kasus demam tifoid di Indonesia mencapai 350-810 per 100.000 populasi atau dengan kata lain di Indonesia mencapai 1,6% dan berada pada posisi ke-5 pada golongan penyakit menular dengan persentase sebesar 6%, serta menduduki posisi ke-15 penyebab kematian di semua kalangan umur di Indonesia dengan persentase sebanyak 1,6% (5,6,7).

Provinsi tertinggi dengan kasus demam tifoid di Indonesia berada pada Provinsi Aceh yang menduduki peringkat pertama dengan prevalensi kasus sebanyak 2,96% populasi. Selanjutnya di posisi kedua yaitu Provinsi Banten dengan prevalensi kasus sebanyak 2,24% populasi dan di urutan ketiga berada pada Provinsi Jawa Barat sebanyak 2,14% populasi, kabupaten/kota di Provinsi Aceh yang memiliki kasus demam tifoid tertinggi berada di Kabupaten Aceh Utara dengan prevalensi sebanyak 0,7% kasus (7).

Tatalaksana ataupun manajemen yang dilakukan untuk penderita demam tifoid ialah melakukan tirah baring di rumah dan isolasi diri, bila tidak membaik segera bawa ke fasilitas kesehatan terdekat. Kemudian, diberikan cairan secara oral ataupun parenteral agar cairan didalam tubuh tetap stabil dan mencukupi. Setelah itu pemberian nutrisi dan antibiotik (8). Antibiotik ialah golongan senyawa antimikroba yang dapat menekan dan menghentikan suatu proses biokimia pada organisme terkhusus pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Adapun jenis obat antibiotik untuk penderita demam tifoid yang saat ini menjadi pilihan adalah antibiotik golongan Sefalosporin generasi ketiga yaitu Seftriakson yang terbukti

mampu lebih efektif dalam melawan bakteri *Salmonella typhi* dibandingkan Kloramfenikol dan Trimethoprim-Sulfametoksazol (8,10).

Penggunaan antibiotik yang rasional dan tepat harus diperhatikan untuk menunjang penggunaan yang seefektif mungkin baik dari segi biaya dengan meningkatnya efek trapeutik klinis, meminimalisir terjadinya toksisitas obat dan mencegah terjadinya resisten terhadap antibiotik tersebut. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat meningkatkan perkembangan dari kuman-kuman yang menjadikan resisten terhadap antibiotik tersebut. Oleh karena itu penggunaan antibiotik yang sesuai baik dari tepat jenis, tepat dosis, tepat cara pemberian, dan tepat waktu pemberian sangat penting untuk diperhatikan untuk menghindari resistensi obat dan efek samping yang tidak diinginkan (11).

Dari paparan di atas, membuat peneliti merasa tertarik untuk meneliti rasionalitas penggunaan antibiotik terhadap pengobatan demam tifoid pada anak di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara, peneliti merasa penting karena tempat yang ingin diteliti juga merupakan salah satu kabupaten dari Provinsi Aceh, yang dimana sesuai dengan data penelitian sebelumnya merupakan salah satu provinsi dan juga kabupaten/kota dengan kasus demam tifoid tertinggi. Hal ini dirasa penting bagi peneliti untuk melakukan penelitian di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara mengenai rasionalitas penggunaan antibiotik terhadap pengobatan demam tifoid pada anak.

1.2 Rumusan Masalah

Provinsi Aceh merupakan salah satu provinsi yang memiliki kasus demam tifoid tertinggi di Indoneisa dan kabupaten Aceh Utara juga merupakan kabupaten tertinggi nomor satu di provinsi Aceh, hal ini tentunya menjadi perhatian yang khusus dalam menghadapi masalah penggunaan antibiotik secara rasional. Antibiotik itu sendiri adalah obat golongan senyawa antimikroba yang umumnya digunakan untuk infeksi dari bakteri. Penggunaan antibiotik sebaiknya mengikuti anjuran dan resep yang ada untuk mencegah terjadinya resistensi. Penggunaan yang rasional harus dikedepankan untuk menciptakan pengobatan yang tepat dosis, tepat sasaran, tepat waktu, dan tidak menimbulkan efek samping atau toksisitas obat antibiotik itu sendiri. Oleh karena itu berdasarkan latar belakang yang telah

dipaparkan, peneliti ingin melihat tingkat rasionalitas penggunaan obat antibiotik terhadap anak yang menderita demam tifoid di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara.

1.3 Pertanyaan Penelitian

1. Bagaimana gambaran penggunaan antibiotik terhadap pengobatan demam tifoid pada anak di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara?
2. Bagaimana rasionalitas penggunaan antibiotik terhadap pengobatan demam tifoid pada anak di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara berdasarkan metode *Gyssens*?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini secara umum adalah untuk mengetahui gambaran dan rasionalitas dari penggunaan antibiotik terhadap pengobatan demam tifoid pada anak di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran penggunaan antibiotik terhadap pengobatan demam tifoid pada anak di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara.
2. Mengetahui rasionalitas penggunaan antibiotik sesuai dengan metode *Gyssens* terhadap pengobatan demam tifoid pada anak di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Sebagai informasi ilmu pengetahuan bagi pembaca, khusus nya pada tenaga kesehatan dan mahasiswa kesehatan untuk lebih menambah pengetahuan mengenai rasionalitas antibiotik terhadap demam tifoid pada anak untuk mencegah dan mewaspadaai terjadinya ketidakrasionalan penggunaan dan pemberian antibiotik.
2. Sebagai bahan referensi bagi penelitian lebih lanjut mengenai rasionalitas penggunaan antibiotik terhadap pengobatan demam tifoid pada anak bagi peneliti dari mahasiswa bidang kesehatan ataupun bidang lainnya.

1.5.2 Manfaat Praktis

1. Penelitian ini dapat menjadi masukan bagi tenaga kesehatan untuk lebih mewaspadaai pemberian antibiotik yang tidak rasional baik dari segi jenis antibiotik, dosis antibiotik, cara pemberian, dan durasi pemberian untuk menghindari resistensi dan efek samping yang tidak diinginkan.
2. Penelitian ini dapat menjadi sumber edukasi pada masyarakat untuk lebih cerdas dalam melakukan pengobatan yang sesuai dengan anjuran yang diberikan demi untuk menciptakan pengobatan yang efektif.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid pada Anak

2.1.1 Definisi

Demam tifoid (*tifus abdominalis*) adalah penyakit infeksi sistemik. Demam tifoid juga kerap dikenal dengan demam enterik atau juga sering dikenal oleh masyarakat luas dengan sebutan tifus (1).

Demam tifoid adalah salah satu jenis infeksi sistemik yang bersifat akut dan dapat terjadi pada sistem retikuloendotelial, kelenjar limfe saluran cerna, dan kandung empedu. Lokasi infeksi pada demam tifoid terjadi pada usus halus khususnya pada bagian *ileocecal* (12).

2.1.2 Epidemiologi Demam Tifoid pada Anak

Demam tifoid mulai muncul dan ditemukan sejak abad ke-20, di USA dan Eropa. Kejadian demam tifoid sudah menurun oleh karena sanitasi air bersih dan sistem pembuangan yang sudah meningkat. Namun, hal tersebut masih banyak bermasalah di sebagian besar negara berkembang. Prevalensi insiden demam tifoid dengan kasus tertinggi berada pada wilayah Asia Tengah, Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Afrika Selatan yang tercatat lebih dari 100 per 100.000 populasi kasus per tahun, sementara itu di Amerika Latin masih tergolong dengan prevalensi sedang dengan mencapai 10-100 kasus per 100.000 populasi per tahunnya dan yang tergolong rendah itu berada di angka kurang dari 10 kasus per 100.000 populasi per tahunnya (13).

Demam tifoid diperkirakan oleh WHO memiliki beban penyakit secara global sekitar 11-20 juta kasus per tahunnya. Berdasarkan angka kasus tersebut terdapat sejumlah kasus yang mengalami kematian yaitu sebesar 128.000-161.000 per tahun, dan kasus tersebut sering terjadi pada benua Asia Tenggara, Asia Selatan dan Afrika (4).

Insiden demam tifoid di Indonesia banyak dijumpai pada kalangan usia 3-19 tahun (3). Selain itu demam tifoid berada pada posisi ke-3 dengan penyakit terbanyak pada pasien yang di rawat inap di rumah sakit dari 10 pola penyakit.

Prevalensi kejadian kasus demam tifoid di Indonesia mencapai 350-810 per 100.000 populasi atau dengan kata lain di Indonesia mencapai 1,6% dan berada pada posisi ke-5 pada golongan penyakit menular dengan persentase sebesar 6%, serta menduduki posisi ke-15 penyebab kematian di semua kalangan umur di Indonesia dengan persentase sebanyak 1,6% (5,6,7).

Provinsi tertinggi dengan kasus demam tifoid di Indonesia berada pada Provinsi Aceh yang menduduki peringkat pertama dengan prevalensi kasus sebanyak 2,96% populasi. Selanjutnya di posisi kedua yaitu Provinsi Banten dengan prevalensi kasus sebanyak 2,24% populasi dan di urutan ketiga berada pada Provinsi Jawa Barat sebanyak 2,14% populasi. Kabupaten/kota di Provinsi Aceh yang memiliki kasus demam tifoid tertinggi berada di Kabupaten Aceh Utara dengan prevalensi sebanyak 0,7% kasus (7).

2.1.3 Etiologi Demam Tifoid

Demam tifoid disebabkan oleh *Salmonella enterica serovar typhi* (*S typhi*) atau juga dapat disebabkan oleh *Salmonella enterica serovar paratyphi* A, B, dan C yang biasanya menyebabkan infeksi (1). *Salmonella typhi* adalah salah satu mikroorganisme bakteri gram negatif yang memiliki sifat aerob dan tidak terdapat spora. Terdapat beberapa jenis antigen pada bakteri ini antara lain adalah antigen dinding sel atau antigen O yaitu lipopolisakarida yang memiliki sifat grup yang spesifik. Kemudian, terdapat antigen flagela atau disebut antigen H yang berisikan protein-protein di dalam flagela dan bersifat grup spesifik. Kemudian, terdapat antigen virulen yang merupakan polisakarida yang terdapat pada kapsul dan dapat melindungi permukaan sel secara keseluruhan. Antigen ini berpengaruh terhadap tingkat invasif bakteri dan efektivitas dari vaksin. *Salmonella typhi* juga dapat mensekresikan endotoksin yaitu bagian paling luar dari dinding sel yang terdiri dari antigen O yang sudah terlepas, lipopolisakarida, dan lipi A. Ketiga antigen yang terdapat diatas akan menjadi antibodi *agglutinin*. Kemudian terdapat antigen ke empat yaitu *Outer Membrane Protein* (OMP), antigen ini terletak di sitoplasma bagian luar membran dan lapisan peptidoglikan yang merupakan batas antara sel dengan lingkungan luar. Tubuh manusia adalah tempat paling tepat untuk *Salmonella typhi* dapat bertahan hidup (14).

Salmonella typhi penyebab demam tifoid biasanya masuk ke dalam tubuh melalui makanan dan minuman yang tercemar, dengan kata lain sanitasi yang buruk ikut menjadi faktor penyebabnya. Ketika kuman tersebut masuk ke dalam tubuh dan diabsorpsi oleh usus halus bersama makanan dan minuman yang masuk akan menyebabkan kuman tersebut tersebar ke seluruh organ tubuh terutama pada organ hati dan limpa (2).

2.1.4 Patogenesis dan Manifestasi Klinis Demam Tifoid

Penyebaran demam tifoid dapat terjadi melalui beberapa cara, dapat dikenal dengan sebutan 5F (*food, finger, fly, fomitus, feses*). Seseorang yang sedang menderita demam tifoid, pada feses dan muntahannya dapat menyebabkan penularan bakteri *Salmonella typhi* kepada orang disekitarnya. Begitu juga dengan makanan dan minuman dapat menjadi perantara penularan bakteri seperti makanan yang sudah terkontaminasi ataupun melalui perantara lalat yang membawa bakteri hinggap di makanan dan dikonsumsi oleh seseorang yang masih sehat (12).

Ketika makanan yang tidak bersih atau yang telah terkontaminasi masuk ke dalam tubuh, beberapa dari bakteri tersebut akan mati di dalam lambung, dan beberapa lainnya akan lolos menuju ke usus dan mulai berkembang di dalamnya. Sebagian orang memiliki respon imunitas humoral mukosa (Ig A) yang kurang baik sehingga, bakteri dapat menembus ke dalam sel epitel khususnya pada sel M, selanjutnya bakteri akan masuk ke dalam lamina propria, di dalam lamina propria bakteri akan terus tumbuh dan berkembang dengan diiringi oleh proses fagositosis oleh sel imun tubuh terutama pada sel makrofag, di dalam makrofag bakteri masih dapat bertahan bahkan berkembang di dalamnya. Kemudian bakteri tersebut akan sampai ke ileum distal yang bertepatan pada plak peyeri dan selanjutnya bakteri akan berada pada kelenjar getah bening mesenterika, kemudian masuk ke dalam duktus torasikus. Bakteri yang masih berada di dalam makrofag selanjutnya akan dibawa oleh aliran darah (menjadikan terjadinya bakteremia asimtomatik yang pertama) dan kemudian bakteri akan menyebar ke setiap organ retikuloendotelial tubuh khususnya pada hati dan limpa (13).

Bakteri akan memisahkan diri dari sel fagosit pada saat berada di organ retikuloendotelial dan akan berkembang diluar sel atau disebut dengan ruang

sinusoid. Kemudian bakteri akan masuk ke dalam sirkulasi darah kembali. Hal ini yang menyebabkan terjadinya bakteremia pada kali kedua dan disertai dengan gejala-gejala infeksi sistemik. Bakteri ini juga mampu untuk masuk ke dalam kandung empedu, ia akan berkembang biak serta dieksresikan bersama dengan cairan empedu ke dalam usus. Beberapa bakteri ada yang tereliminasi menjadi feses. Oleh karena itu feses dari pembawa demam tifoid dapat menularkan ke lingkungan sekitar, dan beberapa bakteri lainnya akan kembali lagi ke dalam sirkulasi darah. Proses ini akan terus menerus terulang. Oleh karena itu, terjadilah pengaktifan yang hiperaktif dari makrofag, sehingga memancing sel sel mediator inflamasi lainnya keluar untuk membantu ke pusat terjadinya inflamasi. Hal ini tentunya akan menimbulkan efek dan gejala reaksi inflamasi sistemik yang akan menimbulkan tanda gejala seperti demam, malaise, miaglia, sakit kepala, sakit perut, gangguan vaskular, mental, dan koagulasi (13).

Apabila terjadi hiperaktif makrofag di dalam plak peyeri, reaksi hiperplasia jaringan akan terjadi dimana bakteri di sekitar makrofag memicu reaksi hipersensitivitas tipe lambat, hiperplasia jaringan, dan nekrosis pada organ. Hal itu dapat berpotensi terjadinya pendarahan pada saluran cerna akibat terjadinya erosi pada pembuluh darah disekitar plak peyeri yang mengalami nekrosis dan hiperplasia yang disebabkan sel mononuklear yang berada pada dinding usus. Hal ini juga dapat berpotensi pada lapisan otot, serosa usus, hingga terjadinya perforasi, gangguan pada organ lain seperti gangguan neuropsikiatri, kardiovaskular, pernafasan, dan organ lainnya juga dapat terjadi akibat endotoksin menempel di reseptor sel endotelial yang mengakibatkan komplikasi tersebut (13).

Masa inkubasi berlangsung sekitar 10-14 hari pada penderita demam tifoid. Tanda dan gejala yang akan timbul pada demam tifoid terdapat beberapa macam, yaitu pada saat bakteri telah menyebar ke dalam sirkulasi darah maka akan terjadi infeksi sistemik yang akan memicu terjadinya tanda gejala seperti demam. Pada demam tifoid demam nya berlangsung cukup lama, selain itu akan terjadi bakteremia dengan diikuti inflamasi yang dapat menyebabkan kerusakan pada usus dan hepar. Gejala pada demam tifoid akan mengalami perkembangan selama satu sampai dua minggu dimulai dari penderita terkena infeksi bakteri tersebut (3,13).

Tanda gejala yang paling umum yaitu penderita akan mengalami demam remiten atau demam dengan interval naik seperti pola anak tangga. Pada minggu pertama demam akan menetap kemudian pada minggu kedua akan bersifat remiten. Demam biasanya sering terjadi atau timbul pada sore atau malam hari, diikuti dengan gejala lainnya seperti gejala pada minggu pertama meliputi sakit kepala, nyeri otot (*myalgia*), anoreksia, mual, muntah, perut kembung, ruam pada kulit, obstipasi, konstipasi atau diare, nyeri pada perut, terkadang juga terdapat batuk, dan nyeri tenggorokan. Sementara itu gejala yang timbul pada minggu kedua meliputi demam bradikardi relatif, nadi 8 kali per menit, lidah tampak berselaput (seperti lidah yang kotor di bagian tengah, tepi, dan pada ujungnya berwarna merah disertai tremor), hepatomegali, splenomegali, meteorismus, gangguan mental (3,13,14).

Tanda gejala demam merupakan tanda yang sering terjadi pada semua penderita demam tifoid. Demam bisa muncul dengan tiba-tiba kemudian dapat menjadi parah dalam 1 sampai 2 hari yang menyerupai gejala septikemia dan juga dapat terjadi demam yang tinggi disertai sakit kepala yang hebat seperti gejala meningitis. Namun, pada dasarnya bakteri *Salmonella typhi* dapat menembus sawar darah otak dan menyebabkan meningitis itu sendiri. Tanda-tanda gejala klinis pada mental penderita demam tifoid juga dapat terganggu seperti konfusi, stupor, psikotik, dan koma. Kemudian pada gejala nyeri perut yang terkadang rasa nyeri dapat seperti penderita apendisitis, bahkan pada tahap yang lebih serius nyeri perut dapat dirasakan karena terjadinya peritonitis ataupun perforasi usus (13,15).

2.1.5 Diagnosis Demam Tifoid pada Anak

1. Anamnesis

Keluhan dapat dijumpai berdasarkan tanda dan gejala seperti demam, sakit kepala, nyeri otot (*myalgia*), anoreksia, mual, muntah, perut kembung, ruam pada kulit, obstipasi, konstipasi atau diare, nyeri pada perut, terkadang juga terdapat batuk dan nyeri tenggorokan (3,13,14,).

2. Pemeriksaan fisik

Dapat dijumpai tanda dan gejala seperti demam bradikardi relatif, nadi 8 kali per menit, lidah tampak berselaput (seperti lidah yang kotor di

bagian tengah, tepi dan pada ujungnya berwarna merah disertai tremor), hepatomegali, splenomegali, meteorismus, gangguan mental (3,13,14).

3. Pemeriksaan penunjang

Untuk mengetahui diagnosis pasti, kita perlu melakukan pemeriksaan penunjang. Hal tersebut meliputi (16,17):

a) Kultur darah

Pemeriksaan ini merupakan *gold standard* ataupun baku emas untuk mendiagnosis demam tifoid dengan tingkat sensitivitas mencapai 40-60%. Pemeriksaan ini memerlukan sampel darah sebanyak 2-5 ml darah. Namun, terdapat beberapa kesulitan pada pemeriksaan ini dimana tingkat sensitivitas akan bervariasi pada saat bakteri yang terdeteksi cukup rendah, harus sesegera mungkin dibawa ke laboratorium untuk diperiksa, tidak boleh mengonsumsi segala jenis antibiotik sebelum dilakukan pemeriksaan, biayanya cukup mahal, membutuhkan waktu yang cukup lama sekitar 48 jam, harus dilakukan oleh orang yang sudah terampil, serta peralatan yang masih minim.

b) Kultur aspirasi sumsum tulang

Pemeriksaan pada tes ini dapat dilakukan apabila biakan darah untuk pertumbuhan bakteri negatif dan juga harus menunggu masa inkubasi sekitar 3 sampai 4 hari dan memiliki tingkat sensitivitas 90%. Kekurangan pada tes ini adalah saat melakukan prosedur pengambilan sampel sangat menyakitkan.

c) Uji serologis (Tes Felix – Widal)

Sering digunakan pada negara berkembang meski untuk kegunaannya masih rendah, dan juga untuk tingkat sensitivitas nya masih kurang sensitif dan spesifik, masih sering terjadi kesalahan dalam hasilnya, biaya bervariasi, masih cukup terabaikan untuk alat diagnosis efektif, negatif palsu yang masih tinggi pada daerah endemik. Tes ini dapat berguna bila dikombinasikan dengan tes lainnya.

d) Tes diagnostik cepat (Typhidot, TyphiRapid - Tr02, Typhidot – M, Tes Tubex)

Tingkat sensitivitas mencapai 39-42% dan spesifikasinya mencapai 100%. Tidak terlalu sering digunakan karena tidak terlalu andal, harus menggunakan peralatan laboratorium yang sangat bagus dan keahlian tingkat tinggi. Tidak dapat menilai resistensi antibiotik.

e) Gas kromatografi dan spektrometri massa waktu terbang

Sudah tervalidasi pada sampel plasmanya namun, peralatan untuk melakukan analisis memiliki tingkat kemahalan yang tinggi.

2.1.6 Pengobatan dan Pencegahan Demam Tifoid pada Anak

Tatalaksana demam tifoid pada dasarnya dilakukan dengan tujuan sebagai berikut (10) :

1. Mendukung penyembuhan yang cepat dan optimal.
2. Perjalanan penyakit dapat diobservasi dengan baik.
3. Mencegah terjadinya komplikasi yang lebih serius.
4. Mencegah terjadinya penyebaran dan kontaminasi lingkungan sekitar.

Penatalaksanaan demam tifoid terdapat dua jenis, yaitu penatalaksanaan secara nonfarmakologi atau terapi suportif dan penatalaksanaan farmakologi (10).

1. Penatalaksanaan nonfarmakologi
 - a) Tirah baring.
 - b) Pemberian cairan (oral/parenteral).
 - c) Diet kalori dan protein, rendah serat (selulose).
2. Penatalaksanaan farmakologi

Penatalaksanaan farmakologi tentunya harus memperhatikan rasionalitas penggunaan dari obat yang dipakai. Demam tifoid merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri yaitu *Salmonella typhi*. Oleh karena itu salah satu obat yang penting pada pengobatan demam tifoid tentunya pemberian antibiotik/antimikroba. Pemilihan terapi antibiotik akan memperpendek lamanya penyakit dan menghilangkan kemungkinan terjadinya komplikasi pada penderita demam tifoid apabila dilaksanakan secara efektif. Apabila tidak ditangani dengan baik akan meningkatkan resiko morbiditas dan kematian. Antibiotik pada demam tifoid pertama kali ditemukan pada tahun 1948. Kloramfenikol adalah antibiotik pertama yang

ditemukan untuk mengobati tifus/demam tifoid dan pencegahan terjadinya resistensi ataupun MDR (*multidrug resistant*). MDR digunakan untuk melihat resistensi antibiotik obat yang ingin dikombinasikan seperti kloramfenikol, kotrimoksazol, dan ampisilin (18). Selain pemberian antibiotik, terdapat pemberian obat lainnya seperti pemberian obat simptomatik (10).

A. Terapi simptomatik

- a) Antipiretik.
- b) Antiemetik (diberikan apabila pasien muntah sampai mengganggu aktivitas).
- c) Vitamin.

B. Terapi antibiotik

Pemberian antibiotik dilakukan setelah penegakan diagnosis, baik diagnosis konfirmasi, *probable*, maupun suspek. Biasanya hal tersebut dipastikan dengan pengambilan spesimen darah ataupun sumsum tulang. Namun, pada rumah sakit yang benar-benar tidak memadai untuk fasilitas pengujian tes tersebut dapat dikecualikan (10).

Kriteria antibiotik yang dapat menjadi pilihan antara lain adalah (10):

- a) Sensitivitas dan potensialnya sudah dikenal dapat digunakan untuk tifoid.
- b) Memiliki farmakokinetik yang dapat menembus ke jaringan dengan baik serta memiliki afinitas yang baik untuk menuju ke organ target.
- c) Spektrumnya tidak luas/sempit.
- d) Cara pemberian dapat dengan mudah dan bisa ditoleransi khususnya pada penderita anak-anak dan wanita hamil.
- e) Memiliki efek samping yang minimal.
- f) Tidak mudah terjadi resisten dan dapat mencegah karier dengan efektif.

Berikut adalah beberapa pilihan antibiotik berdasarkan kemenkes (Kementerian Kesehatan) dan IDAI (Ikatan Dokter Anak Indonesia) untuk demam tifoid yang sudah dikenal dari segi efek samping, sensitivitas, dan efektivitasnya (10,19) :

Tabel 2.1 Jenis Antibiotik pada Demam Tifoid

ANTIBIOTIK	DOSIS	KEUNGGULAN DAN KEUNTUNGAN
Sefriakson	Dewasa : 2-4 gr/hari selama 3-5 hari Anak : 80 mg/Kg BB/hari dosis tunggal atau dibagi 2 selama 5 hari	Dapat menurunkan suhu dengan cepat, durasi pemberian pendek dan dosis tunggal, sudah teruji tingkat keamanan untuk anak, pemberian melalui IV
Sefiksim	Anak : 15-20 mg/Kg BB/hari di bagi 2 dosis selama 10 hari	Telah teruji efektif dan aman untuk anak, pemberian secara oral
Kloramfenikol	Dewasa : 4 × 500 mg (2 gr) selama 14 hari Anak : 50 – 100 mg/Kg BB/hari maksimal 2 gr selama 10 – 14 hari dibagi menjadi 4 dosis	Sering dipakai dan sudah dikenal efektif untuk pengobatan demam tifoid, harga cukup murah, dapat diberikan secara oral, sensitifitas tinggi, pemberian PO/IV, efek samping dapat terjadi aplasia tulang belakang dan <i>sindroma grey</i> kontraindikasi bila leukosit < 2000/mm ³
Kuinolon	Siprofloksasin : 2×500 mg selama 1 minggu Ofloksasin 2×200-400 selama 1 minggu Fleroksasin 1×400 selama 1 minggu Pefloksasin 1×400 selama 1 minggu	Pefloksasin dan fleroksasin dapat lebih cepat menurunkan suhu, efektif pada kasus relaps dan karier, cara pemberian oral, kontraindikasi pada anak karena dapat berefek pada pertumbuhan tulang
Tiamfenikol	Dewasa : 4×500 mg Anak : 50 mg/Kg BB/hari selama 5-7 hari bebas panas	Telah teruji tingkat keamanan pada anak dan dewasa, sensitif pada beberapa daerah
TMP-SMX (Kotrimoksazol)	Dewasa : 2 x (160-800) Selama 2 minggu Anak : TMP 6-10 mg/KgBB/hr atau SMX30-50 mg/Kg/hr Selama 10 hari	Tidak mahal, pemberian peroral, tidak dapat digunakan dalam jangka panjang.
Ampisilin dan Amoxicillin	Dewasa : 3-4 gr/hari selama 14 hari Anak : 100 mg/Kg BB /hari selama 10 har	Sudah teruji aman untuk penderita pada ibu hamil, relatif murah, dapat dikombinasikan dengan kloramfenikol pada keadaan kritis, cara pemberian melalui PO/IV

Sumber: (10,19).

Berdasarkan para peneliti terdapat pendapat mengenai pemberian antibiotik. Fluorokuinolons/kuinolon dapat diberikan secara empiris cukup dengan adanya kecurigaan klinis tanpa atau sebelum hasil dari uji tes kultur diagnostik dikeluarkan. Fluorokuinolons terbukti dapat menyembuhkan sekitar 98% kasus dengan angka

kejadian kembali kambuh hanya 2%. Pemberian yang efektif dari Ciprofloxacin adalah Ciprofloxacin 2×500 mg secara oral selama 5-7 hari, Amoxicillin dengan dosis 4×750 mg oral selama 2 minggu namun, tidak dapat digunakan untuk anak-anak (20).

C. Pemberian profilaksis vaksin

Penderita demam tifoid di dunia secara perlahan berkurang dengan ditemukannya vaksin *Salmonella typhi*. Vaksin akan diberikan pada seseorang yang ingin berpergian ke daerah yang berpotensi adanya paparan bakteri tersebut. Di Amerika Serikat terdapat dua jenis vaksin (20).

- 1) Vaksin polisakarida kapsul Vi intramuskular, diberikan pada usia lebih dari 2 tahun, diberikan selama 2 minggu atau lebih sebelum bepergian, untuk *booster* akan diberikan setiap 2 tahun sekali
- 2) Vaksin oral hidup yang sudah dilemahkan (*strain Ty21a dari serotype Typhi*), bekerja dengan merangsang antibodi endogen, untuk usia diatas 6 tahun, diberikan pada seseorang yang ingin berpergian di daerah endemik dan potensi tertular tinggi, pengobatan dilakukan dengan minum 4 kapsul rejimen setiap hari dengan keadaan perut kosong atau sebelum makan. Dilakukan selama seminggu sebelum berpergian atau beresiko kontak langsung, *booster* dilakukan setiap 5 tahun sekali. Vaksin ini sangat kontraindikasi dengan pasien hamil dan memiliki gangguan imunitas (*immunocompromised*).

D. Pencegahan melalui sanitasi

Berdasarkan data epidemiologi, demam tifoid banyak terjadi pada negara yang masih berkembang atau negara yang rata-rata penghasilannya masih tergolong rendah dan menengah. Pada daerah dengan kondisi sumber mata air yang buruk, sanitasi yang masih kurang, dan lingkungan yang tercemar. Untuk itu pemberian edukasi untuk sanitasi yang lebih baik serta himbauan untuk menciptakan lingkungan, makanan, dan minuman yang bersih adalah pencegahan utama untuk terjadinya demam tifoid (20).

E. Pemberian terapi saat pulang (rawat jalan)

Pemberian antibiotik dalam bentuk tablet atau secara oral menjadi pilihan terapi pengobatan saat pulang (rawat jalan). Sefiksim menjadi terapi pilihan pada penderita demam tifoid anak. Hal itu dikarenakan sefiksim terdapat dalam sediaan tablet atau oral, sehingga pada anak-anak masih dapat melakukan pengobatan saat pulang di rumah tanpa melalui parenteral (suntikah (IV)). Sefiksim juga merupakan obat spektrum luas dan efektif dalam mencegah kekambuhan demam tifoid. Sefiksim juga sudah teruji aman untuk anak, dan efek samping yang signifikan jarang terjadi ataupun hanya sekedar efek ringan. Sefiksim juga gampang untuk diserap saluran pencernaan dan konsentrasinya efektif dalam sirkulasi darah untuk mengatasi infeksi (21).

2.1.7 Diagnosis Banding

- 1) Demam berdarah
- 2) Malaria
- 3) Amebiasis
- 4) Leptospirosis
- 5) Demam Q (20)

2.1.8 Komplikasi Demam Tifoid

Bakteri *Salmonella typhi* akan melakukan invasi utama pada saluran gastrointestinal. Hal tersebut mengakibatkan sering terjadi komplikasi pada usus. Bila terjadi iritasi pada saluran gastrointestinal dapat menyebabkan diare. Hipertrofi *patch payer* yang dapat menyebabkan obstruksi pada lumen dan konstipasi. Apabila terjadi keparahan yang lebih, akan menyebabkan ulserasi serta pendarahan, dan pada akhirnya akan terjadi perforasi ileum terminal. Diare tanpa berdarah namun encer dengan volume yang besar, feses terdapat darah, dan gejala disentri (20).

Pada bagian luar dari saluran gastrointestinal terdapat juga komplikasi seperti hepatitis dan ensefalopati. Seseorang yang mengalami infeksi intraabdominal dapat terjadi abses hati dan limpa. Komplikasi pada paru juga dapat terjadi seperti abses paru, empiema, dan fistula bronkopleural. Ensefalopati tifoid dapat terjadi dan menyebabkan kematian sebesar 55%. Kemudian komplikasi pada neurologis dapat terjadi ketidakaturan tidur yang persisten, defisit neurologi

fokal, psikosis akut, myelitis, meningitis, miokarditis, dan nefritis. Bakteri *Salmonella typhi* dapat menguasai daerah kandung empedu. Apabila pada tahap kronis tidak diobati dengan baik dapat berpotensi terjadinya kanker kandung empedu (20).

2.1.9 Prognosis Demam Tifoid

Penderita demam tifoid dapat menyebabkan peningkatan mortalitas dan morbiditas yang cukup tinggi di dunia, akan tetapi pada negara-negara di Benua Asia Selatan dan Afrika kasus ini lebih tinggi. Untuk tingkat mortalitas secara menyeluruh saat ini sudah berkurang mencapai kurang dari 1 % dibanding pada tahun 1940 yang dimana angka mortalitas mencapai 12,75%. Hal tersebut berkembang dikarenakan perkembangan dari antibiotik dan modalitas pengobatan. Diagnosis yang dini dan secepat mungkin tentunya akan mempengaruhi komplikasi yang terjadi. Pada saat ini mortalitas terbilang rendah meskipun angka terjadinya komplikasi cukup tinggi. Pada pasien yang tidak dilakukan pengobatan dengan baik, total dari kekambuhan mencapai 10% dan menjadi kronis sekitar 4%. Oleh karena itu prognosis akan lebih baik jika dilakukan diagnosis dini dan pengobatan yang baik dan tepat, khususnya pemberian antibiotik yang tepat dan terhindar dari resistensi serta efek samping dari toksik obat (20).

2.2 Antibiotik dalam Pengobatan Demam Tifoid

2.2.1 Definisi Antibiotik

Antibiotik adalah obat yang dapat digunakan untuk pengobatan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri (22). Penyakit infeksi merupakan penyakit yang ditimbulkan oleh mikroorganisme yang kemudian menyerang sistem imun tubuh. Sistem imun tubuh kita tentunya akan melakukan perlawanan terhadap patogen yang masuk. Terkadang sulit untuk kita membedakan infeksi yang disebabkan oleh bakteri atau yang disebabkan mikroorganisme lain sehingga, perlu dilakukan pemeriksaan penunjang yang dapat memastikannya. Tanda khas dari infeksi biasanya adalah demam. Antibiotik sangat sering digunakan oleh masyarakat, sehingga sering sekali menimbulkan masalah resistensi antibiotik. Hal ini disebabkan penggunaan antibiotik yang kurang baik. Penggunaan antibiotik harus secara rasional sehingga terhindar dari resistensi dan efek samping toksik dari

obat tersebut. Masalah tersebut sering disebut dengan AMR (*antimicrobial resistance*), dan masalah ini juga masih menjadi permasalahan dunia. Hal tersebut juga dapat membuat pandangan atas mutu pelayanan kesehatan menjadi kurang baik (23).

2.2.2 Klasifikasi Antibiotik

Antibiotik memiliki beberapa klasifikasi berdasarkan dengan cara atau mekanisme kerjanya yaitu sebagai berikut (20,21):

1. Sintesis *inhibitor* dan merusak lapisan dinding sel dari bakteri, seperti pada golongan beta laktam, contohnya ialah (Penisilin, Sefalosporin, Monobaktam, Karbapenem, *Inhibitor β - Laktamase*), Basitrasin, dan Vankomisin.
2. Melakukan modifikasi atau *inhibitor* sintesis protein, contohnya aminoglikosid, tetrasiklin, kloramfenikol, makrolida (Azitromisin, Eritromisin, Klaritromisin), Klindamisin, Mupirosin, dan Spektinomisin.
3. *Inhibitor* dari enzim esensial dalam melakukan metabolisme folat, contohnya seperti pada sulfonamide dan trimetoprim yang memiliki sifat bakteriostatik.
4. Dapat mempengaruhi proses sintesis dan metabolisme asam nukleat, contohnya seperti kuinolon (*inhibitor topoisomerase*), nitrofurantoin, rifampicin (*inhibitor sintesis RNA polymerase*) yang bersifat bakterisidal.

2.2.3 Mekanisme Kerja Antibiotik pada Demam Tifoid

a) Seftriakson

Seftriakson merupakan sefalosporin parenteral yang memiliki spektrum luas yang artinya aktivitas dari antimikroba nya bersifat luas. Seftriakson termasuk kedalam generasi ketiga dari sefalosporin. Pada antimikroba ini biasanya digunakan untuk infeksi bakteri pada anak yang cukup serius ataupun dengan kondisi yang kritis dimana pada dasarnya antibiotik ini bersifat spektrum luas. Penetrasi nya sangat baik ke dalam jaringan, resistensi substansial terhadap *beta laktamase*, konsentrasi dari plasma yang cukup mudah diprediksi dan efektif untuk trapeutik, dan memiliki waktu paruh yang

panjang. Antibiotik seftriakson sering digunakan pada usia anak-anak (11,24,25).

Seftriakson merupakan antibiotik yang bersifat bakterisida dengan memiliki mekanisme kerja menekan dari sekresi dinding sel bakteri. Seftriakson mempunyai aktivitas untuk ketersediaan *beta laktamase* tertentu, seperti *penisilinase* dan sefalosporin, bakteri gram positif dan negatif. Kemudian, seftriakson akan menempel pada satu ataupun banyak protein yang mengikat penisilin dan menghambat langkah dari trans peptidoglikan yang merupakan proses akhir dari sintesis peptidoglikan pada dinding sel bakteri. kemudian, terjadilah proses penghambatan biosintesis dan menahan proses pengurutan dari perakitan dinding sel kematian sel bakteri (11,24,25).

b) Sefiksिम

Sefiksिम termasuk kedalam generasi ketiga dari sefalosporin yang memiliki suatu mekanis kerja dengan melakukan *inhibitor* sintesis pada dinding sel mikroba. penghambatan terjadi pada enzim *transpeptidase*. Enzim ini berfungsi dalam pembentukan dinding sel pada tahap ketiga. Sefalosporin memiliki spektrum yang luas sehingga aktif terhadap bakteri gram positif dan negatif serta dapat tahan terhadap enzim *beta laktamase* (26).

c) Kloramfenikol

Kloramfenikol adalah antibiotik yang bersifat bakteristatik namun juga dapat bersifat bakterisidal bila dalam keadaan konsentrasi yang tinggi. Kloramfenikol adalah jenis antibiotik spektrum luas yang biasanya dipakai untuk memusnahkan bakteri gram positif, gram negatif, serta anaerob. Mekanisme kerja dari kloramfenikol ia akan menghambat sintesis protein dengan cara mengikat subunit ribosom 50S, kemudian akan mencegah proses pembentukan protein bakteri. Terdapat antibiotik lain yang dapat menargetkan subunit ribosom 50S yaitu klindamisin dan juga makrolid (Eritromisin dan Klaritromisin). Namun, obat tersebut kerjanya berbeda. Kloramfenikol akan menghambat perlekatan (*adhesi*) RNA transfer menuju ke situs A ribosom 50S pada tingkat molekuler. Kebalikan pada lincosamides yang akan bekerja pada

dua situs, yaitu situs A dan P. Sementara pada makrolid ia akan memblokir dari terowongan tempat pengeluaran peptide yang baru dilahirkan (27).

Kloramfenikol merupakan pengobatan antibiotik lini pertama pada kasus demam tifoid namun, sering sekali menjadi resisten terhadap penggunaan kloramfenikol dikarenakan pada bakteri *Salmonella typhi* terjadi proses keterlibatan plasmid. Meskipun demikian masih ada juga sebagian pasien yang masih sensitif terhadap pemberian kloramfenikol (28).

d) Ampisilin dan Amoxicillin

Ampisilin adalah jenis antibiotik dengan spektrum luas yang termasuk kedalam golongan dari penisilin. Ampisilin merupakan antibiotik turunan dari penisilin yang dapat bertahan dalam kondisi suasana yang asam namun tidak tahan terhadap *enzim penisilinase* (24,25). Ampisilin juga merupakan salah satu dari jenis antibiotik golongan beta laktam. Adapun mekanisme kerja dari ampisilin ialah dengan melakukan *inhibitor* sintesis pada dinding sel bakteri yang selanjutnya akan terjadi proses pengikatan dari satu atau lebih protein (*protein binding penisilin*) yang dapat menyebabkan terhambatnya tahap akhir dari *transpeptidase* sintesis peptidoglikan di dalam dinding bakteri. Sehingga, menimbulkan penghambatan dari biosintesis dinding sel dan juga menimbulkan lisis pada sel bakteri. Terganggunya sintesis pada dinding sel dapat menyebabkan ketidakmampuan bakteri dalam membedakan tekanan osmosis dari dalam dan dari luar. Hal ini dapat menyebabkan kematian dari bakteri tersebut (29,30,31).

Amoxicillin merupakan salah satu antibiotik yang lumayan sering digunakan dalam pengaturan perawatan primer. Amoxicillin atau Amino-Penisilin dibentuk dengan mencampurkan tambahan amino ke dalam penisilin yang juga berfungsi untuk melawan dari adanya resistensi antibiotik. Amoxicillin dapat mencakup dari berbagai jenis bakteri gram positif. Selain itu juga dapat mencakup beberapa dari bakteri gram negatif, contohnya seperti bakteri *Streptococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus spp*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Actinomyces spp*, *Clostridium*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Corynebacteria* dan sebagainya. Amoxicillin juga

masih termasuk kedalam golongan beta laktam yang bekerja dengan cara mengikat protein yang mengikat penisilin dan menghambat proses terjadinya *transpeptidase*. *Transpeptidase* adalah proses terjadinya pengikatan silang pada sintesis dinding sel, yang dapat menyebabkan pengaktifan enzim autolitik pada dinding sel bakteri. Dinding bakteri akan lisis pada proses tersebut. Kemudian, akan menyebabkan hancurnya bakteri didalamnya. Proses ini dinamakan sebagai pembunuhan bakterisidal (32).

Amoxicillin dapat dikombinasikan dengan penghambat *beta laktamase* seperti asam klavulanat dan sulbaktam. Penghambat *beta laktamase* memiliki mekanisme kerja dengan cara pengikatan yang ireversibel pada organisme katalitik enzim *beta laktamase* sehingga, mengakibatkan resistensi pada cincin asli beta laktam amoxicillin. Aktivasi bakterisidal yang melekat tidak dimiliki oleh antibiotik ini namun, spektrum dapat diperluas ke organisme yang dapat menghasilkan enzim *beta laktamase* yang kemudian dikombinasikan dengan amoxicillin (32).

Amoxicillin adalah antibiotik yang diberikan secara oral, sedangkan pada penisilin dapat diberikan secara oral, intravena, dan intramuskular. Sediaan yang tersedia adalah dalam bentuk tablet baik dalam pelepasan segera maupun pelepasan lambat. Kemudian, juga terdapat tablet kunyah atau suspensi yang dapat dicampurkan dengan susu formula, susu, air, jus, atau minuman lainnya jika ingin diberikan pada anak-anak namun, harus dipastikan tercampur dengan merata. Pemberian dilakukan 1 jam setelah selesai makan. Anak-anak biasanya lebih menyukai antibiotik ini karena memiliki rasa yang lebih disukai. Dampak buruk yang dapat ditimbulkan amoxicillin antara lain adalah gejala seperti gastrointestinal seperti mual, muntah, dan diare (32).

e) Kotrimoksazol (Trimetoprim-Sulfametoksazol)

Sensitivitas pada antibiotik kotrimoksazol merupakan salah satu jenis antibiotik yang memiliki angka cukup tinggi terhadap bakteri *Salmonella typhi*. Mekanisme kerja pada antibiotik jenis kotrimoksazol dengan cara menghambat sintesis dari folat bakteri yang dapat mengakibatkan bakteri tidak dapat lagi menyerap asam folat. Kemudian, bakteri akan membuat asam folatnya dari

Para-Aminobenzoic Acid (PABA), petridin, glutamate. Sementara itu pada tubuh manusia asam folat adalah vitamin. Ketika tidak dapat mensintesis asam folat maka akan menjadi hal yang baik untuk senyawa senyawa antibiotik (33).

f) Kuinolon

Antibiotik jenis kuinolon dulu nya masih jarang sekali digunakan, tercatat hingga tahun 1970-an. Kemudian, seiring perkembangan dari antibiotik itu sendiri ketika generasi kedua dikembangkan obat-obat baru menjadi sorotan seperti Norfloxacin, Ciprofloxacin, dan Ofloxacin yang mengalami peningkatan yang jauh terhadap *gyrase*. Penetrasi yang lebih baik ke dalam organisme gram positif. Perubahan juga terjadi pada pengenalan flour yang berada pada posisi C6 dan substituen cincin utama piperazine atau metil-piperazine yang berada pada C7. Karena terdapat fluor pada kandungan kuinolon, maka Kuinolon kini sering dikenal dengan Fluorokuinolon (34).

Kuinolon pada Norfloxacin memiliki spektrum yang luas untuk pertama kalinya pada generasi Kuinolon, dan sering digunakan dari pada *acid nalidixic*. Namun, terdapat kekurangan yaitu penetrasi yang buruk ke jaringan dan memiliki kadar serum yang rendah yang menyebabkan masih jarang digunakan terhadap infeksi bakteri. Kemudian, kehadiran Ciprofloxacin dengan tingkat aktivitas nya yang cukup signifikan menjadikan salah satu pilihan untuk mengobati berbagai infeksi gram negatif dan juga dapat pada spesimen gram positif namun, pada tingkat yang lebih rendah, dari keberhasilan perkembangan Ciprofloxacin mulai berkembang lagi generasi dari Kuinolon seperti Levofloxacin, Moxifloxacin, Sparfloxacin yang memiliki spektrum yang lebih luas khususnya pada spesimen gram positif (34).

Mekanisme kerja dari kuinolon itu sendiri ialah pada kuinolon terdapat *gyrase* dan *topoisomerase IV* yang menghasilkan *double stranded break* atau dapat disebut dengan istirahat untai ganda yang terjadi di dalam kromosom bakteri. Walaupun hal tersebut penting dalam keberlangsungan hidup sel, enzim-enzim tersebut dapat melakukan penghancuran pada genom. Kuinolon membunuh bakteri dengan cara mengikatnya dengan enzim *lexes*. Pembelahan DNA sehingga dapat terjadi pembunuhan dari karakter dan sel oleh karena itu,

obat ini disebut sebagai racun *topoisomerase*, karena pada *gyrase* dan *topoisomerase IV* telah dirubah menjadi sel racun kemudian, *inhibitor* katalitik akan memblokir fungsi dari katalitik secara keseluruhan dari enzim ini tanpa adanya peningkatan kerusakan dari untai DNA (34).

Kuinolon berikatan dengan enzim secara tidak kovalen sehingga terjadi pengaktifan pembelahan DNA. Obat akan melakukan interaksi pada protein. Kemudian, akan melakukan interkalasi di dalam DNA. Selanjutnya, kedua ikatan scissile akan terbelah dikarenakan pada ikatan scissile di setiap untai mengalami kejutan. Dua molekul obat diperlukan untuk meningkatkan tingkat kerusakan DNA untai ganda. Disaat terjadi replikasi garpu, kompleks transkripsi dan sistem pelacakan DNA yang lain akan mengakibatkan terjadinya tabrakan dengan kompleks pembelahan *gyrase* dan *topoisomerase IV* DNA yang telah distabilkan obat, ketika kompleks ini akan diubah menjadi kromosom istirahat secara permanen. Kemudian, akan terjadi kerusakan generasi DNA yang memicu respons SOS dan perbaikan DNA lainnya. Apabila untaian pecah akan menyebabkan banjir, disaat proses ini terjadi akan menyebabkan kematian sel dan ini adalah yang utama (34).

2.2.4 Efek samping antibiotik pada pengobatan demam tifoid

a) Kloramfenikol

Adapun efek samping yang dapat terjadi pada penggunaan antibiotik kloramfenikol adalah terjadinya supresi pada sumsum tulang, anemia aplastik reversibel atau ireversibel, leukopenia, trombositopenia, hemoglobinuria nokturnal, neuritis perifer, neuritis optik, mual, muntah, diare, mulut kering, stomatitis, glossitis, sakit kepala, depresi. Kemudian terdapat juga reaksi hipersensitivitas seperti demam, muncul ruam, angioedema, dan anafilaksis namun jarang terjadi. Sindroma Grey, terjadi setelah penggunaan dosis yang cukup besar pada neonatus dengan metabolisme hati yang masih imatur. Kemudian, penelitian sebelumnya menunjukkan pengujian kloramfenikol pada 2 kelompok. Yaitu kelompok berat dengan kelompok ringan sedang. Kelompok berat diberikan 500 mg setiap 4 jam selama 2-3 hari. Kemudian, dilanjutkan setiap 6 jam hingga demam turun. Kemudian, 250 mg setiap 6 jam setelah itu,

kelompok ringan diberikan kloramfenikol 250 mg setiap 6 jam hingga demam turun (17,32).

Kemudian, dilanjutkan setiap 8 jam kemudian. Reaksi yang terjadi ialah demam turun hingga kurang lebih 4 hari dengan efek samping mual dan muntah yang terjadi pada pasien sebanyak 5%. Kemudian, adanya kejadian pasien kambuh yang timbul pada 9-12 hari setelah dihentikan pemberian obat. Ini terjadi pada 6% pasien,. Hal ini sangat berhubungan dengan lamanya terapi yang kurang dari 14 hari. Lamanya kemungkinan pasien dirawat inap dapat dikarenakan faktor pemilihan obat yang juga dapat mempengaruhi hal tersebut, contoh nya seperti perbandingan antara kloramfenikol dengan seftriakson, meskipun harga dari Seftriakson lebih relatif mahal dibandingkan dengan kloramfenikol, namun dengan lama rawat inap lebih singkat dengan diberikanya Seftriakson, hal itu menjadikan lebih hemat dari segi biaya pengobatannya (32).

Perbandingan ini juga sudah diuji pada penelitian terdahulu yang mengatakan demam akan relatif lebih cepat turun dengan menggunakan Seftriakson sehingga lebih mempersingkat lama rawat inap dan tentunya dengan efek samping dan kekambuhan yang lebih rendah terjadi pada pengobatan dengan menggunakan antibiotik Seftriakson. Hal ini yang mendasari lebih sering dipakai Seftriakson untuk pengobatan demam tifoid pada pasien rawat inap (17,32,33).

b) Seftriakson

Pembahasan di atas sebelumnya sudah menyinggung keefektivitasan seftriakson dibandingkan dengan kloramfenikol, termasuk di dalamnya dari segi efek samping dan kekambuhan yang lebih rendah. Seftriakson termasuk kedalam golongan beta laktam yang memiliki spektrum yang luas sehingga bisa diberikan 1 sampai 2 kali dalam sehari dan efektif terhadap *Salmonella Typhi* bakteri penyebab demam tifoid. Organisme ini cenderung sensitif terhadap seftriakson, dan resistensi terhadap antibiotik ini jarang terjadi. Oleh karena itu, seftriakson memberikan efektivitas pengobatan yang baik terhadap demam tifoid. Kemudian, farmakokinetik yang menguntungkan dari Seftriakson, obat

ini memiliki waktu paruh yang panjang, sehingga dapat diberikan dalam dosis sekali sehari melalui suntikan intramuskular atau intravena (32,33,35).

Hal ini membuat pengobatan lebih nyaman bagi pasien dan mengurangi kerumitan administrasi. Adapun efek samping yang dapat ditimbulkan adalah reaksi alergi, peningkatan pada fungsi hati, trombositosis, dan leukopenia. Namun, efek samping yang serius jarang terjadi akan tetapi, seperti pada antibiotik lainnya yang masih ada kemungkinan terjadinya reaksi alergi atau efek samping tertentu. Tetapi secara umum, perjalanan keamanan seftriakson dianggap baik (32,33,35).

c) Sefiksim

Sefiksim termasuk golongan sefalosporin generasi ketiga yang memiliki beberapa sifat khusus terhadap demam tifoid anak, yang pertama aktivitas bakterisidal antibiotik Sefiksim bergantung pada waktu yang harus memenuhi standar di atas *minimal inhibitory concentration* (MIC) dari organisme. Hal tersebut menandakan bahwasanya perlu untuk memberikan dosis yang optimal untuk mencapai batas yang sudah tertera. Kemudian, sifat yang kedua Sefiksim dapat melakukan penetrasi ke jaringan dengan baik, sehingga dapat mencapai tempat terjadinya inflamasi dengan baik, dan akan terpenuhi nya standar di atas MIC. Kemudian, sifat yang ketiga Sefiksim memiliki efektivitas yang baik terhadap bakteri gram negatif termasuk pada *Salmonella typhi* (36).

Kemudian, sifat yang keempat Sefiksim dapat menjadi alternatif bila pemberian Amoxicillin terjadi resisten, karena sifat Sefiksim yang dapat efektif terhadap *Salmonella typhi* yang resisten dengan antibiotik Amoxicillin. Oleh karena itu, pemberian dosis yang tepat sangat ditekankan pada pemberian Sefiksim untuk mencapai hasil yang optimal dan menghindari dari efek samping yang tidak diinginkan. Adapun efek samping yang dapat terjadi pada penggunaan antibiotik Sefiksim adalah mual, muntah, urtikaria, namun menghilang ketika pemberian obat dihentikan. Kemudian juga dapat muncul efek demam, bila demam tidak hilang maka harus diganti dengan pemberian Seftriakson (36).

d) Ampisilin atau Amoxicillin

Adapun efek samping yang dapat terjadi pada penggunaan antibiotik jenis ampisilin adalah dapat menyebabkan terjadinya diare. Kemudian, sebagian orang yang memiliki alergi akan mengalami kemerahan dan dapat mengakibatkan rasa ngantuk (37). Sementara itu, pada Amoxicillin juga memiliki efek samping. Antibiotik Amoxicillin banyak beredar dan dijual tanpa resep dokter. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya resistensi dan efek samping serta toksik yang tidak diinginkan. Adapun efek samping yang dapat timbul adalah diare, nyeri perut, mual, muntah, terasa gatal gatal, gangguan pada kualitas tidur, merasa gelisah, pendarahan, dan juga dapat terjadi reaksi alergi (38).

e) Kotrimoksazol (Trimetoprim-Sulfametoksazol)

Kotrimoksazol adalah salah satu antibiotik yang diberikan untuk pasien yang rawat jalan. Kotrimoksazol memiliki sensitivitas yang lemah terhadap bakteri *Salmonella typhi* serta efek dari penurunan demam nya tergolong lama dibanding Kloramfenikol, Seftriakson, dan antibiotik lainnya. Adapun efek samping yang akan timbul pada jenis antibiotik ini adalah mual, muntah, dapat timbul alergi, terjadi anemia, leukopenia, trombositopenia, dan terjadinya peningkatan *transaminase* (39).

f) Kuinolon

Pemberian Kuinolon masih menjadi kontroversi apabila diberikan pada anak, terlebih pada pasien demam tifoid anak. Hal ini karena efek samping nya yang sangat merugikan yaitu dapat menyebabkan artropati pada tulang rawan, sehingga tidak direkomendasikan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk menjadi pilihan terapi antibiotik pada pengobatan demam tifoid anak (36).

2.2.5 Resistensi Antibiotik

Resistensi sudah ada pada era pertama kali muncul nya antibiotik tersebut. Kemudian, dua puluh tahun terakhir resistensi antibiotik mulai menjadi masalah emergensi yang cukup berbahaya dan menjadi masalah resistensi yang tidak terputus. Hal ini terus meningkat hingga banyak yang memperhatikan mengenai era

pasca antibiotik yang menjadi cukup penting, di Amerika sendiri ini menjadi tiga penyebab utama terjadinya mortalitas oleh karena pasca-antibiotik. Adapun beberapa hal yang dapat mempercepat terjadinya evolusi dari bakteri resistensi adalah pemberian resep antibiotik yang masih belum rasional. Namun, hal ini sudah dilakukan beberapa penegasan untuk pemberian antibiotik dengan resep yang tepat (40).

Resistensi antibiotik pada pengobatan demam tifoid untuk pertama kali ditemukan pada jenis Kloramfenikol. Kemudian, semakin berkembangnya antibiotik yang disusul oleh resistensi yang terjadi pada dua atau lebih antibiotik atau yang disebut sebagai MDR demam tifoid, hal ini akan menyebabkan pengobatan menjadi lebih sulit. Berikut beberapa faktor yang dapat menyebabkan terjadinya resistensi terhadap antibiotik (40).

1. Penggunaan antibiotik yang sangat sering, baik digunakan secara rasional maupun irasional. Penggunaan antibiotik yang terlalu sering akan mengurangi aktivitas dari antibiotik tersebut.
2. Penggunaan antibiotik yang kurang tepat atau tidak rasional. Hal ini dapat mempermudah bakteri melakukan resistensi terhadap antibiotik.
3. Penggunaan antibiotik yang baru secara berlebihan. Contoh dari antibiotik yang efektivitas nya hilang setelah dipanaskan disebabkan oleh resistensi adalah Ciprofloxacin dan Kotrimoksazol.
4. Menggunakan antibiotik dalam jangka waktu yang lama. Hal ini dapat meningkatkan dari pertumbuhan bakteri yang lebih resisten.
5. Antibiotik yang digunakan pada ternak. Rendahnya kadar antibiotik pada ternak meningkatkan terjadinya resistensi.

Berikut adalah beberapa mekanisme terjadinya resistensi terhadap antibiotik (40) :

1. Adanya produksi dari enzim yang dapat menurunkan aktivitas atau meniadakan aktivitas dari obat. *Strain* resisten yang terjadi baik pada bakteri gram positif maupun negatif dapat menghasilkan Kloramfenikol *asetiltransferase* yang dapat mengakibatkan Kloramfenikol menjadi inaktivasi. Ampisilin dan Amoxicillin yang termasuk kedalam golongan penisilin dapat menjadi resisten diakibatkan mekanisme bakteri yang

mampu melakukan produksi terhadap enzim *beta laktamase*, yang memiliki fungsi mampu melakukan hidrolisis terhadap cincin beta laktam pada penisilin sehingga aktifitasnya dapat terhambat.

2. Berubah nya arah target yang dapat menurunkan ikatan antibiotik. Protein sisi aktif pada sub unit 50S terjadi perubahan yang diperantarakan oleh plasmid yang dapat mengakibatkan antibiotik eritromisin menjadi resisten. DNA-dependen *RNA polimerase* mengalami perubahan, hal ini mengakibatkan terjadinya mutasi kromosom sehingga antibiotik rifampisin mengalami resistensi.
3. Terjadi penurunan dari akumulasi antibiotik intraseluler yang terjadi melalui penurunan tingkat permeabilitas dan meningkatkan efluks aktif antibiotik. Terdapat gen resisten yang berada di dalam plasmid yang dapat membuat kode untuk protein sehingga terinduksi di dalam membran bakteri. Sehingga, mengakibatkan fluksi yang sangat bergantung pada energi terhadap tetrasiklin.
4. Membuat jalur lain untuk menghindari reaksi hambatan dari antibiotik. Salah satunya seperti pada proses resistensi bakteri dengan *trimethoprim*, dimana produksi *dihydrofolat reduktase* yang diproduksi oleh plasmid, yang tidak mempunyai hubungan terhadap trimetropin sehingga dapat terjadi resistensi bakteri terhadap antibiotik.

Tabel 2. 2 Presentasi Angka Resistensi Antibiotik Demam Tifoid

Antibiotik	<i>Salmonella Typhi</i>	<i>Salmonella Paratyphi A</i>
Ampisillin	5-72%	0-74%
Kloramfenikol	3-27%	0-23%
Kotrimoksazol	2,3-35%	0-36%
<i>Nalidixic Acid</i>	78-100%	63-100%
Ciprofloxacin	0-97%	0-100%
Seftriakson	0-4%	0-6%

Sumber : (41)

2.3 Rasionalitas Penggunaan Antibiotik

Pengobatan sendiri atau disebut sebagai swamedikasi adalah salah satu upaya masyarakat menjaga kesehatannya sendiri. Konsumsi obat tanpa resep dalam swamedikasi sudah sering dilakukan secara luas oleh masyarakat untuk mengobati berbagai kondisi penyakit yang ringan. Obat yang biasa digunakan dalam swamedikasi pada dasarnya masuk kedalam obat tanpa resep. Sampai saat ini masih sering masyarakat salah dalam mendapatkan, menggunakan, menyimpan, dan membuang dengan benar, hal itu sangat membahayakan sehingga menimbulkan hal yang tidak di inginkan. Seperti obat yang tidak akan berfungsi dengan optimal, obat dengan cara penggunaan yang salah, obat yang terbuang dengan sembarangan, hal tersebut tentunya menciptakan pengobatan yang tidak rasional. Pada kenyataannya, pengobatan sendiri dapat menjadi sumber masalah terkait dengan obat yang digunakan (*drug related problem*) (42).

Hal itu disebabkan keterbatasan pengetahuan mengenai obat dan cara penggunaannya. Pada penelitian terdahulu menyatakan bahwasanya ketidakrasionalitasan pengobatan swamedikasi mencapai 40,6%. Swamedikasi sendiri menjadi pilihan bagi masyarakat dikarenakan biaya yang dikenakan lebih murah. Dalam pengobatan yang rasional harus memenuhi kriteria umum seperti tepat dalam pemilihan obat, tepat dosis, tepat dengan penyakit yang dialami, tidak adanya efek samping yang fatal, terhindar dari kontraindikasi, tidak ada polifarmasi. Untuk itu perlu adanya edukasi dan pedoman bagi masyarakat untuk lebih cerdas dalam melakukan pengobatan (42).

Sebagai tenaga kesehatan kita harus menjadi salah satu Pemberi Informasi Obat. Hal tersebut tentunya memiliki beberapa kendala, salah satunya kita sebagai informan harus lebih *update* dalam hal informasi mengenai pemberian obat. Dokter atau tenaga kesehatan lainnya harus sering menggali informasi dari jurnal, buku, maupun artikel terbaru, yang berguna untuk mencapai dasar pengobatan terbaik (*evidence-based medicine*). Industri farmasi menjadi kontibutor terbanyak dalam pemberi informasi obat. Namun, hal itu justru menjadikan pemberian pengobatan yang bias atau kurang benar dikarenakan kurangnya dalam hal memperbaruhi data pengobatan yang tersedia. WHO menyatakan terdapat 12 hal yang dapat

mendukung dalam penggunaan obat yang rasional, diantaranya adalah pengembangan pedoman klinis, memiliki komite obat di kabupaten dan di masing masing rumah sakit, serta mendukung informasi obat agar dapat dicari atau dibaca secara independen oleh masyarakat. Hal itu di dukung dengan adanya pemberi informasi obat yang memiliki kualitas dalam pemberian informasi (43).

Rasionalitas penggunaan antibiotik itu sendiri adalah penggunaan antibiotik yang digunakan secara tepat dan sesuai dengan kebutuhan klinis. Selain itu, harus tepat dalam dosis, cara pemberian, interval pemberian, dan jenis antibiotik. Sehingga menciptakan pelayanan yang berkualitas dan terhindar dari resistensi antibiotik. Hal tersebut merupakan hal yang penting dalam melihat sebuah keberhasilan dalam pengobatan dengan terhindarnya morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Kualitas dari pemberian antibiotik dapat dilihat berdasarkan metode *gyssens* yang dimana mencakup dari tepat dalam cara penggunaan, durasi/interval, dosis, dan jenis antibiotik (44).

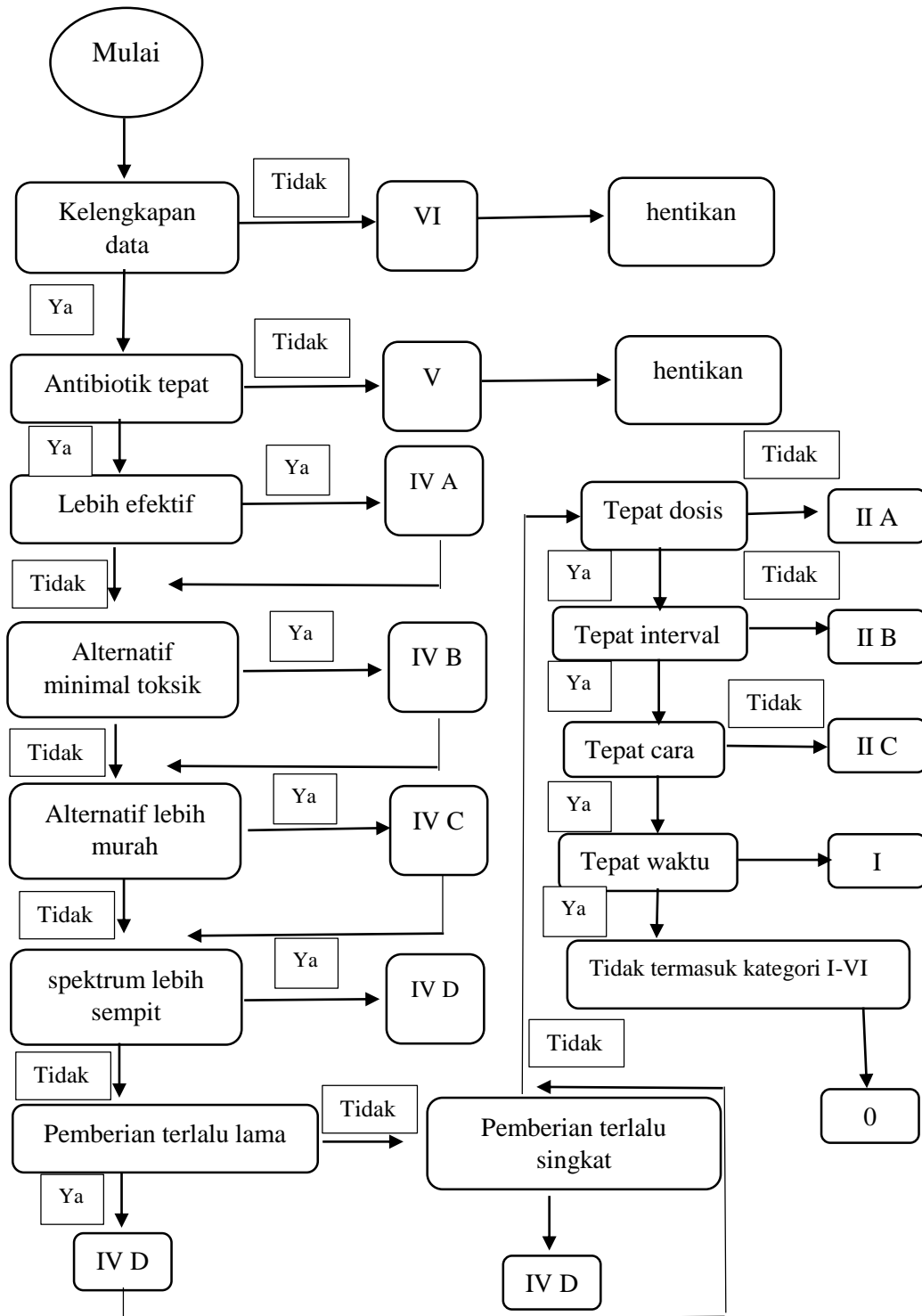
2.3.1 Rasionalitas Penggunaan Antibiotik dengan Metode *Gyssens*

Metode *gyssens* adalah suatu metode dimana dapat mengevaluasi kualitas dari penggunaan antibiotik yang sudah dipergunakan di berbagai negara. Metode ini juga sangat membantu dalam melihat tingkat rasionalitas penggunaan antibiotik di suatu tempat tersebut (45). Metode *gyssens* memiliki tujuan untuk membuat penilaian terhadap ketepatan dalam menggunakan antibiotik yang memiliki beberapa kategori, yaitu kategori 0 (menyatakan penggunaan sudah rasional) sampai dengan VI (menyatakan penggunaan belum rasional). Diantara kategori tersebut akan dipaparkan di bawah ini (44).

Kategori penggunaan antibiotik berdasarkan metode *gyssens* adalah sebagai berikut (44):

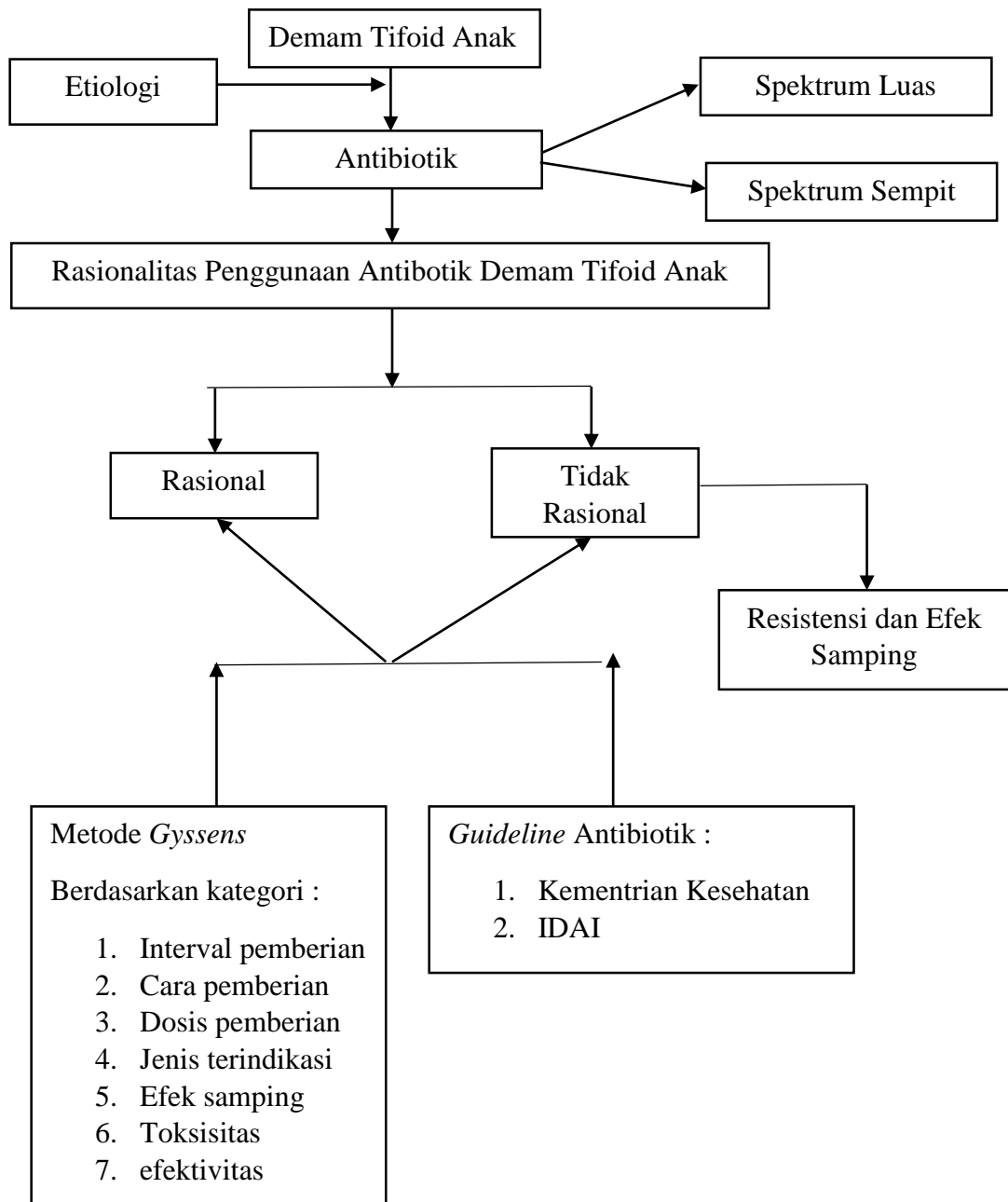
- a) Kategori 0 : Antibiotik digunakan secara tepat dan bijak.
- b) Kategori I : Antibiotik digunakan secara tidak tepat pada waktu pemberian.
- c) Kategori II A : Antibiotik digunakan secara tidak tepat pada dosis pemberian.

- d) Kategori II B : Antibiotik digunakan secara tidak tepat pada interval pemberian.
- e) Kategori II C : Antibiotik digunakan secara tidak tepat pada cara/rute pemberian.
- f) Kategori III A : Antibiotik digunakan secara tidak tepat pada interval waktu pemberian terlalu lama.
- g) Kategori III B : Antibiotik digunakan secara tidak tepat pada interval waktu pemberian terlalu singkat.
- h) Kategori IV A : Antibiotik digunakan secara tidak tepat karena terdapat antibiotik lain yang lebih efektif.
- i) Kategori IV B : Antibiotik digunakan secara tidak tepat karena terdapat antibiotik lain dengan minimal efek toksik (lebih aman).
- j) Kategori IV C : Antibiotik digunakan secara tidak tepat karena terdapat antibiotik yang lebih murah.
- k) Kategori IV D : Antibiotik digunakan secara tidak tepat karena terdapat antibiotik yang spektrum lebih sempit.
- l) Kategori V : Antibiotik digunakan secara tidak tepat karena tidak ada indikasi terhadap penggunaan antibiotik tersebut.
- m) Kategori VI : ketidaksediaan data rekam medik yang lengkap untuk dapat dievaluasi.



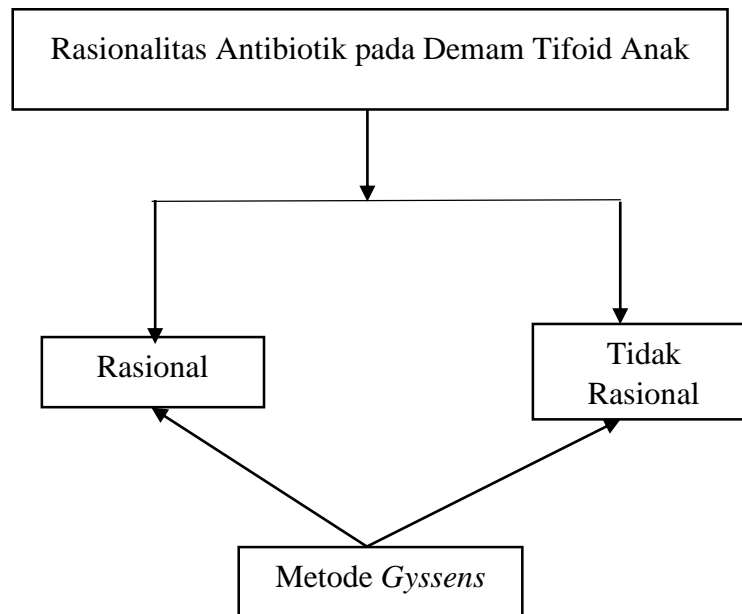
Gambar 2.1 Alur Penelitian Metode Gyssens

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis/Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode yang bersifat observasional. Pada penelitian ini tidak memerlukan eksperimen ataupun tidak adanya tindakan untuk memperlakukan secara khusus pada suatu sampel, melainkan dengan cara melakukan pengamatan dan analisis data dari rekam medik pasien di Rumah Sakit Cut Meutia pada anak yang terkena demam tifoid. Sifat atau pendekatan dari penelitian ini adalah deskriptif retrospektif atau juga disebut *backward looking* dimana tujuan penelitian ini untuk mengetahui rasionalitas dari penggunaan antibiotik terhadap pasien demam tifoid pada anak di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

3.2.1 Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Juli 2023.

3.3 Populasi, Sampel, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah semua pasien anak yang menderita demam tifoid di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara pada tahun 2022 yang berjumlah 265 populasi.

3.3.2 Sampel

Sampel dari penelitian ini merupakan semua pasien anak yang menderita demam tifoid di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara pada tahun 2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang meliputi :

Kriteria Inklusi :

1. Semua pasien anak penderita demam tifoid yang dirawat inap dan mendapatkan terapi penggunaan antibiotik pada tahun 2022.
2. Pasien masih tergolong anak-anak (usia 0 – 18 tahun).
3. Rekam medik yang tergolong masih layak baca dan jelas.

Kriteria Eksklusi :

1. Pasien anak yang menderita demam tifoid dan tidak mendapatkan terapi penggunaan antibiotik.

3.3.3 Besar Sampel

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus slovin untuk menutupi dari keterbatasan biaya, tenaga, dan waktu yang tidak memungkinkan diambil nya semua sampel yang tersedia.

$$n = \frac{N}{1+N(e)^2}$$

Keterangan :

N = besar populasi

n = besar sampel (e)

e = tingkat kepercayaan / ketepatan yang diinginkan 0,05 (5%)

$$n = \frac{N}{1 + N (e)^2}$$

$$n = \frac{265}{1 + 265 (0,05)^2}$$

$$n = \frac{265}{1 + 265 (0,0025)}$$

$$n = \frac{265}{1 + 0,6625}$$

$$n = \frac{265}{1,6625}$$

$$n = 159,39$$

Maka besar sampel pada penelitian ini adalah 159,39 yang akan dibulatkan menjadi 160 sampel.

3.3.4 Teknik Pengambilan Sampel

Sampel penelitian diambil dengan menggunakan teknik *purposive sampling* dan dengan metode *time limited sampling* yaitu semua pasien anak penderita demam tifoid yang memenuhi kriteria inklusi.

3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

Variabel pada penelitian ini terdapat 2 variabel yaitu:

1. Penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara.
2. Rasionalitas penggunaan antibiotik sesuai dengan metode *gyssens* di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara.

Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi operasional	Cara ukur	Alat ukur	Hasil ukur	Skala ukur
Penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid anak	Pasien demam tifoid pada anak yang menggunakan antibiotik dan datanya tercatat di rekam medik	Observasi data sekunder (rekam medik)	Rekam medik	Persentase (jumlah) dari setiap jenis antibiotik yang digunakan	ordinal
Rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid anak	Rasionalitas penggunaan antibiotik adalah ketepatan dalam pemilihan cara pemberian antibiotik, durasi pemberian antibiotik, jenis antibiotik, dosis antibiotik berdasarkan metode <i>gyssens</i>	Observasi data sekunder (rekam medik) berdasarkan metode <i>gyssens</i>	Rekam medik dengan Metode <i>Gyssens</i>	a. Rasional (Kategori 0) b. Irasional (Kategori I-IV)	nominal

3.5 Instrumen Penelitian

Adapun instrumen yang dipakai pada penelitian ini adalah rekam medik dan buku data pasien penderita demam tifoid anak di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara pada tahun 2022.

3.6 Prosedur Pengambilan atau Pengumpulan Data

1. Pengumpulan data awal terlebih dahulu pada pasien anak penderita demam tifoid untuk melihat apakah sampel dapat memenuhi jumlah dan data yang

ingin diteliti (kriteria inklusi). Pengambilan data ini dilakukan di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara.

2. Mengumpulkan data pasien pada anak penderita demam tifoid yang mendapatkan terapi penggunaan antibiotik, dan pencatatan nomor rekam medik pasien.
3. Penyalinan data dan dimasukkan pada Lembar Pengumpulan Data (LDP). Adapun data yang diambil dari rekam medik pasien adalah nomor rekam medik pasien beserta identitas pasien yang berupa (nama, jenis kelamin, usia), hasil data klinik pasien berupa berat badan, diagnosa, pemberian terapi antibiotik (cara pemberian (rute), durasi pemberian (interval dan waktu), dosis pemberian, jenis antibiotik).
4. Melihat rasionalitas penggunaan antibiotik terhadap pengobatan demam tifoid pada anak berdasarkan metode *gyssens* di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara.

3.7 Alur Penelitian

Adapun langkah langkah alur pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mendapatkan permohonan surat izin penelitian di Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara.
2. Pengumpulan data rekam medik pasien demam tifoid anak.
3. Identifikasi sampel yang memenuhi kriteria penelitian.
4. Melakukan pencatatan data.
5. Pengolahan dan analisis data.

3.8 Pengolahan dan Analisis data

3.8.1 Pengolahan Data

Data yang telah didapat dan dikumpulkan akan diolah dengan menggunakan *Software Statistical Product and Service Solution (SPSS)*. Dengan melalui tahapan sebagai berikut:

1. *Editing* adalah proses dimana dilakukan pengecekan ulang untuk mencegah kesalahan dalam pencatatan data.

2. *Entry* adalah proses memasukan data kedalam Lembar Pengumpulan Data (LDP) pada komputer dengan menggunakan *SPSS* untuk dilakukan analisis.
3. *Cleaning* adalah proses pengecekan kembali pada data yang sudah dimasukan untuk diidentifikasi apakah terdapat kesalahan pada pengetikan ataupun kesalahan dalam pendataan lainnya.
4. *Data tabulating* adalah proses memasukan data kedalam tabel yang sudah diberikan kode sesuai pada analisis yang dibutuhkan.

3.8.2 Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini dilakukan dengan cara univariat yaitu dengan cara melakukan analisis terhadap variabel secara mandiri, setiap variabel memiliki penjelasan dan karakter masing masing tanpa dikaitkan dengan variabel lainnya. Data ini kemudian diperoleh dari pengambilan rekam medik pasien demam tifoid anak yang diberi terapi antibiotik dengan sampel yang berjumlah 160 sampel.

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Data Penelitian

Penelitian ini bersumber dari data sekunder yang dianalisis peneliti dari pasien penderita demam tifoid anak (0-18 tahun) yang mendapatkan pengobatan antibiotik di Rumah Sakit Umum Daerah Cut Meutia Aceh Utara.

4.2 Hasil Penelitian

4.2.1 Analisis Univariat

Analisis univariat yaitu dengan cara melakukan analisis terhadap variabel secara mandiri, setiap variabel memiliki penjelasan dan karakter masing masing tanpa dikaitkan dengan variabel lainnya, kemudian akan di tampilkan dalam bentuk tabel persentase sesuai dengan data sekunder yang dianalisis dari rekam medik

4.2.2 Data Jenis Kelamin dan Usia Pasien Demam Tifoid Anak

Data pengelompokan berdasarkan jenis kelamin dan usia pada pasien demam tifoid anak. Data ini nantinya dapat mengetahui persentase perbandingan antara pasien laki laki dan perempuan serta rentang usianya. Hasil analisis univariat dari jenis kelamin pasien demam tifoid anak seperti pada tabel 4.1 sebagai berikut:

Tabel 4. 1 Data Jenis Kelamin Pasien Demam Tifoid Anak

Jenis Kelamin	Frekuensi Pasien	Persentase (%)
Laki Laki	58	36.3
Perempuan	102	63.7
Total	160	100.0

Berdasarkan tabel 4.1 didapatkan pengelompokan jenis kelamin pasien demam tifoid anak. Hasil menunjukkan perempuan lebih banyak dibandingkan laki laki, dengan perempuan sebanyak 63.7% dan laki laki sebanyak 36.3%.

Hasil analisis univariat dari rentang usia pasien demam tifoid anak seperti pada tabel 4.2 sebagai berikut:

Tabel 4. 2 Data Usia Pasien Demam Tifoid Anak

Usia	Frekuensi Pasien	Persentase (%)
0-5 Tahun	56	35
6-11 Tahun	29	18,1
12-18 Tahun	75	46,9
Total	160	100.0

Berdasarkan tabel 4.2 didapatkan pengelompokan berdasarkan rentang usia. Hasil menunjukkan usia 0-5 tahun sebanyak 35%, 6-11 tahun sebanyak 18,1% dan 12-18 tahun sebanyak 46,9%.

4.2.3 Data Penggunaan Antibiotik Pasien Demam Tifoid Anak

Data pengelompokan jenis antibiotik yang digunakan pada pasien demam tifoid anak dapat dilihat pada tabel 4.3 sebagai berikut:

Tabel 4. 3 Data Penggunaan Antibiotik Pasien Demam Tifoid Anak

Jenis Antibiotik	Frekuensi Pasien	Persentase (%)
Seftriakson	95	59.4
Sefiksim	52	32.5
Kuinolon	11	6.9
Tidak Terdapat Dalam Kriteria	2	1.3
Total	160	100.0

Berdasarkan tabel 4.3 didapatkan penggunaan jenis antibiotik yang paling sering pada pengobatan demam tifoid anak ialah jenis antibiotik seftriakson. Seftriakson diberikan pada pasien sebanyak 59,4%, disusul oleh sefiksim sebanyak 32,5% dan kuinolon sebanyak 6,9%, selain itu terdapat juga 1,3% yang tidak tergolong dalam kriteria. Data pada penelitian ini diambil berdasarkan data sekunder pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Daerah Cut Meutia Aceh Utara.

4.2.4 Data Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Metode *Gyssens*

Rasionalitas pada penelitian ini dinilai berdasarkan metode *Gyssens* dengan sampel 160 pasien. Hasil rasionalitas penggunaan antibiotik dapat dilihat pada tabel 4.4 sebagai berikut:

Tabel 4. 4 Data Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Metode *Gyssens*

Antibiotik	0	I	IIA	IIB	IIC	IIIA	IIIB	IVA	IVB	IVC	IVD	V	VI	Jumlah
Seftriakson	7	0	16	1	0	0	65	0	0	0	0	0	6	95
Sefiksिम	0	0	12	0	0	0	17	0	0	0	0	0	23	52
Kuinolon	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0	11
-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Total	7	0	28	1	0	0	82	0	11	0	0	0	31	160

Keterangan : (-) Tidak terdapat dalam kriteria

Berdasarkan tabel 4.4 didapatkan hasil yang menunjukkan seftriakson sebagai salah satu jenis antibiotik lini pertama untuk demam tifoid dengan penggunaan yang paling banyak diantara jenis antibiotik lainnya, hingga mencapai 59,4% yang telah diberikan. Namun untuk tingkat rasionalitas pada jenis antibiotik ini masih tergolong rendah berdasarkan metode *Gyssens*, dimana untuk yang tergolong pada kategori 0 yaitu antibiotik digunakan secara tepat dan bijak sebanyak 4,4%, kemudian terdapat kategori II A yaitu antibiotik digunakan secara tidak tepat pada dosis pemberian sebanyak 10%, kemudian terdapat kategori II B yaitu penggunaan antibiotik tidak tepat pada interval pemberian sebanyak 0,6%, kemudian terdapat kategori III B yaitu antibiotik digunakan secara tidak tepat pada waktu pemberian terlalu lama sebanyak 40,6%, dan yang terakhir terdapat juga dalam kategori VI yaitu ketidaksediaan data rekam medik yang lengkap untuk dapat dievaluasi sebanyak 3,7%.

Penelitian ini juga terdapat pasien yang diberikan sefiksिम, dimana tergolong pada kategori II A sebanyak 7,5%, III B sebanyak 11% dan kategori VI sebanyak 14,4%, penggunaan total antibiotik jenis tersebut sebanyak 32,5%. Kemudian antibiotik jenis kuinolon sebanyak 6,9% yang tergolong dalam kategori IV B yaitu antibiotik digunakan secara tidak tepat karena terdapat antibiotik lain dengan minimal efek toksik. Penelitian ini juga menemukan kategori yang tidak terdapat dalam kriteria, tentunya tergolong dalam kategori VI dengan jumlah 1,3%.

Jumlah dari keseluruhan berdasarkan kategori terdapat kategori 0 dengan 4,4%, kategori II A dengan jumlah 17,5%, kategori II B dengan jumlah 0,6%, kategori III B dengan jumlah 51,2%, kategori IV B dengan jumlah 6,9%, dan kategori VI dengan jumlah 19,4%..

Persentase rasionalitas berdasarkan jenis antibiotik dapat dilihat pada tabel 4.5 sebagai berikut :

Tabel 4. 5 Data Jumlah Pasien Rasional dan Irasional

Jenis Antibiotik	Rasional		Irasional	
	Frekuensi	Persentase	Frekuensi	Persentase
Seftriakson	7	7,4%	88	92,6%
Sefiksim	0	0%	52	100%
Kuinolon	0	0%	11	100%
-	0	0%	2	100%
Total	7	4,4%	153	95,6%

Keterangan : (-) Tidak terdapat dalam kriteria

Berdasarkan tabel 4.5 didapatkan hasil rasional dalam penggunaan antibiotik jenis seftriakson sebanyak 4,4%, dan yang tergolong irasional sebanyak 55%, kemudian pada antibiotik sefiksim semuanya masih tergolong irasional dalam penggunaannya yaitu sebanyak 32,5%, sama halnya dengan kuinolon semuanya masih tergolong dalam irasional dalam penggunaannya, yaitu sebanyak 6,9%, pada pasien yang tidak dalam kriteria dengan jumlah 1,3% juga tergolong dalam irasional. Berdasarkan tabel diatas secara keseluruhan pengobatan demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Daerah Cut Meutia Aceh Utara pada tahun 2022 secara data terdapat 4,4% tergolong rasional dalam penggunaan antibiotik dan 95,6% masih tergolong irasional dalam penggunaan antibiotik untuk pasien demam tifoid pada anak.

4.3 Pembahasan

Rasionalitas pada penelitian ini menggunakan metode *Gyssens* berdasarkan *Guideline* IDAI dan Kemenkes 2018. metode *Gyssens* adalah suatu metode dimana dapat mengevaluasi kualitas dari penggunaan antibiotik yang sudah dipergunakan di berbagai negara. Metode ini juga sangat membantu dalam melihat tingkat rasionalitas penggunaan antibiotik (45). metode *Gyssens* memiliki tujuan untuk

membuat penilaian terhadap ketepatan dalam menggunakan antibiotik yang memiliki beberapa kategori, yaitu kategori 0 (menyatakan penggunaan sudah rasional) sampai dengan VI (menyatakan penggunaan belum rasional). Hal ini penting untuk diperhatikan, karena resistensi pada antibiotik dapat menyebabkan kondisi yang serius, penggunaan yang rasional menjadi faktor pendukung untuk memutus rantai tersebut (45).

4.3.1 Penggunaan Antibiotik Pada Demam Tifoid Anak

Pola penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid anak paling banyak diberikan pada jenis antibiotik seftriakson, yaitu sebanyak 59,4% pasien. Seftriakson merupakan sefalosporin parenteral yang memiliki spektrum luas yang artinya aktivitas dari antimikrobanya bersifat luas. Seftriakson juga merupakan antibiotik yang bersifat bakterisida dengan memiliki mekanisme kerja menekan dari sekresi dinding sel bakteri (11).

Seftriakson termasuk kedalam generasi ketiga dari sefalosporin. Antimikroba ini biasanya digunakan untuk infeksi bakteri pada anak yang cukup serius ataupun dengan kondisi yang kritis. Dasarnya antibiotik ini bersifat spektrum luas. Penetrasi nya sangat baik ke dalam jaringan, resistensi substansial terhadap *beta laktamase*, konsentrasi dari plasma yang cukup mudah diprediksi dan efektif untuk terapeutik, dan memiliki waktu paruh yang panjang. Antibiotik seftriakson sering digunakan pada usia anak-anak. Seftriakson juga memiliki efek samping yang aman dan minimal (11). Hal ini yang menjadikan seftriakson menjadi lini pertama untuk pengobatan demam tifoid pada anak berdasarkan *Guideline* IDAI dan Kemenkes.

Penelitian ini juga mendapatkan penggunaan antibiotik jenis sefiksim yang masih sering digunakan pada pengobatan demam tifoid anak yaitu sebanyak 32,5% pasien. Sefiksim termasuk kedalam generasi ketiga dari sefalosporin yang memiliki suatu mekanis kerja dengan melakukan *inhibitor* sintesis pada dinding sel mikroba. penghambatan terjadi pada enzim *transpeptidase*. Enzim ini berfungsi dalam pembentukan dinding sel pada tahap ketiga. Sefalosporin memiliki spektrum yang luas sehingga aktif terhadap bakteri gram positif dan negatif serta dapat tahan

terhadap *enzim beta laktamase*. Sefiksim juga memiliki efek samping yang minimal (26).

Penggunaan kuinolon juga masih terdapat pada pengobatan demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Daerah Cut Meutia Aceh Utara 2022 yaitu sebanyak 6,9% pasien. Kuinolon sudah tidak digunakan lagi berdasarkan Guideline IDAI dikarenakan memiliki efek samping yang merugikan pada anak yaitu dapat menyebabkan artropati pada tulang rawan, sehingga tidak direkomendasikan oleh FDA untuk menjadi salah satu pilihan terapi antibiotik pada pengobatan demam tifoid anak dan pada ibu hamil (36). Penelitian ini juga mendapatkan penggunaan yang tidak terdapat didalam kriteria sebanyak 1,3%, dimana jenis antibiotik dalam pengobatan demam tifoid anak tidak ada didalam salah satu jenis antibiotik berdasarkan *Guideline* IDAI dan Kemenkes.

Hasil dari penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Daerah Cut Meutia Aceh Utara 2022 yaitu lebih banyak menggunakan antibiotik jenis seftriakson dimana sudah sesuai berdasarkan *Guideline* IDAI dan Kemenkes. Hal ini juga didukung oleh penelitian sebelumnya yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Bethesda Serukam Bengkayang Kalimantan Barat dimana penggunaan antibiotik yang paling sering diberikan yaitu pada jenis antibiotik seftriakson, selain itu terdapat juga pemberian antibiotik jenis lain yaitu siprofloksasin, sefiksim, seftazidim, kloramfenikol, ampicilin dan amoksisilin (46).

Kemudian hal ini juga didukung pada penelitian sebelumnya di salah satu Rumah Sakit di Indramayu, yang menyatakan seftriakson juga menjadi antibiotik pilihan yang sering diberikan pada pasien (47). Hal tersebut menjadi faktor pendukung penggunaan seftriakson lebih bannyak digunakan dibanding antibiotik jenis lainnya.

4.3.2 Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Metode *Gyssens*

Rasionalitas penggunaan antibiotik pada pengobatan demam tifoid anak menunjukkan hasil rasional pada angka 4,4% dan yang irasional pada angka 95,6%. Penilaian tersebut berdasarkan Metode *Gyssens* dan *Guideline* IDAI dan Kemenkes. Pada penelitian ini terdapat 4,4% pasien yang di resepkan seftriakson dan tergolong kategori 0 yaitu penggunaan antibiotik sudah secara tepat dan bijak

(Rasional), rasionalitas tersebut tepat baik secara interval pemberian, cara pemberian, dosis pemberian, jenis terindikasi, efek samping, toksisitas, dan efektivitasnya. obat ini memiliki waktu paruh yang panjang, sehingga dapat diberikan dalam dosis sekali sehari melalui suntikan intramuskular atau intravena. Ini membuat pengobatan lebih nyaman bagi pasien dan mengurangi kerumitan administrasi. Efek samping seftriakson yang dapat timbul adalah reaksi alergi, peningkatan pada fungsi hati, trombotosis, dan leukopenia. Namun, efek samping yang serius jarang terjadi akan tetapi, seperti pada antibiotik lainnya yang masih ada kemungkinan terjadinya reaksi alergi atau efek samping tertentu. Tetapi secara umum, perjalanan keamanan seftriakson dianggap baik (32,33).

Meskipun harga dari seftriakson lebih relatif mahal dibandingkan dengan kloramfenikol, namun dengan pemberian seftriakson lebih mempersingkat lama rawatan, hal itu menjadikan lebih hemat dari segi biaya pengobatannya. Perbandingan ini juga sudah diuji pada penelitian terdahulu yang mengatakan demam akan relatif lebih cepat turun dengan menggunakan seftriakson sehingga lebih mempersingkat lama rawat inap, dan tentunya dengan efek samping dan kekambuhan yang lebih rendah terjadi pada pengobatan dengan menggunakan antibiotik seftriakson (17,32,33). Hal ini juga didukung pada penelitian sebelumnya yang menunjukkan rerata lama rawat inap di RSUD Cut Meutia Aceh utara lebih sering kurang dari 7 hari dikarenakan penggunaan seftriakson lebih sering diberikan. Hal ini yang mendasari lebih sering dipakai seftriakson untuk pengobatan demam tifoid pada pasien rawat inap (48)

Terdapat 4,4% pasien dengan penggunaan antibiotik jenis seftriakson yang tergolong rasional. Dimana dengan dosis 80 mg/Kg BB, di berikan dengan dosis tunggal atau dibagi 2 selama 5 hari, dan pemberian melalui IV ataupun IM, berdasarkan hal diatas dinyatakan penggunaan sudah tepat dan bijak, adapun salah satu contoh kasus pada penelitian ini yang tergolong rasional, dimana pasien diberikan seftriakson 800 mg/12 jam secara IV selama 5 hari, dan pasien memiliki berat badan 20 Kg, hal tersebut menunjukkan pemberian antibiotik sudah dilakukan secara rasional. Hal ini juga sejalan pada penelitian sebelumnya dimana pada

penelitian tersebut terdapat 20 pasien yang diberikan antibiotik seftriakson dengan 100% rasional (46).

Terdapat juga pasien yang diberikan seftriakson, namun tergolong dalam irasional pada kategori II A sebanyak 10%, kategori II B sebanyak 0,6%, kategori III B sebanyak 40,6%, dan kategori VI sebanyak 3,7%. Terdapat juga pasien yang diberikan sefiksime sebanyak 32,5%, namun tidak terdapat pengobatan yang rasional, dimana terdapat 7,5% pada kategori II A yang menandakan ketepatan dosis yang masih belum tepat atau irasional, dimana untuk penggunaan sefiksime berdasarkan *guideline* ialah dengan dosis 15-20 mg/Kg BB/ hari yang dibagi menjadi 2 dosis dalam sehari selama 10 hari. Terdapat juga kategori III B sebanyak 10,6% pada pasien yang diberikan sefiksime, hal tersebut menunjukkan penggunaan antibiotik masih belum tepat pada interval waktu pemberian terlalu singkat.

Terdapat juga pasien pada kategori VI dengan persepsian sefiksime sebanyak 14,4%, hal tersebut menunjukkan ketidaksediaan data rekam medik yang lengkap untuk dilakukan evaluasi. Terdapat juga pasien yang diberikan kuinolon dengan jenis ciprofloxacin sebanyak 6,9%, dimana pada parameter metode *Gyssens* termasuk kedalam kategori IV B, menandakan terdapat antibiotik jenis lain yang efek toksik atau efek samping jauh lebih aman untuk pasien terkhusus pada pasien usia anak-anak. Pemberian kuinolon masih menjadi kontroversi apabila diberikan pada anak, terlebih pada pasien demam tifoid anak.

Hal ini dikarenakan efek samping yang di timbulkan pada jenis antibiotik kuinolon ialah artropati pada tulang rawan, hal ini sangat merugikan terlebih pada anak-anak yang masih dalam tahap pertumbuhan, sehingga antibiotik jenis kuinolon tidak direkomendasikan oleh regulasi FDA untuk menjadi pilihan terapi antibiotik pada pengobatan demam tifoid anak (36). Terdapat juga pengobatan demam tifoid yang tidak termasuk dalam kriteria, dimana untuk terapi antibiotiknya tidak terdapat pada salah satu kriteria ataupun tidak terdata dengan jelas sehingga masuk kedalam golongan VI, adapun beberapa hal yang tergolong tidak lengkap seperti ketidaksediaan data mengenai dosis, interval, berat badan, waktu pemberian, cara pemberian dan jenis antibiotik yang tidak sesuai dalam kriteria. Kriteria diatas

digolongkan kedalam kategori VI. Ketidaksediaan data berat badan dan interval menjadi data yang sering tidak ada.

Namun, penilaian rasionalitas pada penelitian ini menggunakan parameter Metode *Gyssens* dengan *Guideline* IDAI dan Kemenkes yang mendapatkan banyak kategori irasional. Hal ini dapat dikarenakan RSUD Cut Meutia Aceh Utara memiliki panduan *Clinical Pathway* tersendiri yang menyebabkan banyak nya hasil irasional. *American Academy of Pediatrics* juga mengindikasikan kuinolon yang dapat bermanfaat bagi pengobatan demam tifoid pada anak anak apabila tidak terdapat antibiotik jenis lain, contoh nya pada pengobatan infeksi akibat Multi Drug Resistance (MDR) (49). Hal ini yang dapat mendasari masih adanya kuinolon yang digunakan di RSUD Cut Meutia Aceh Utara, namun berdasarkan guideline yang di pakai pada penelitian ini tetap tergolong irasional.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Cut Meutia Aceh Utara mengenai rasionalitas penggunaan antibiotik pada pengobatan demam tifoid Anak, dimana hasilnya dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Penggunaan antibiotik pada pengobatan demam tifoid anak, dapat disimpulkan bahwa jenis antibiotik yang paling sering digunakan adalah jenis antibiotik seftriakson.
2. Rasionalitas penggunaan antibiotik pada pengobatan demam tifoid anak, dapat disimpulkan berdasarkan parameter *Metode Gyssens* dan Guideline IDAI dan Kemenkes untuk jumlah pasien yang tergolong dalam pengobatan antibiotik yang rasional sebanyak 4,4% dan yang tergolong irasional sebanyak 95,6%.

5.2 Saran

1. Tenaga kesehatan di Rumah Sakit Umum Daerah Cut Meutia Aceh Utara disarankan untuk lebih memperhatikan dan menelaah *Guideline* IDAI dan Kemenkes untuk pemberian antibiotik. Dimana di RSUD Cut Meutia masih banyak penggunaan yang irasional, sebagai contoh masih banyak interval pemberian dan dosis pemberian yang masih belum tepat, namun untuk jenis antibiotik yang digunakan sudah lebih banyak yang tepat, dimana ini mempengaruhi efek samping yang lebih efisien dan lama rawatan yang lebih singkat.
2. Perlunya diberikan saran terhadap tenaga kesehatan dan staff perawat untuk pendataan yang lebih lengkap, untuk mempermudah melakukan suatu evaluasi sebagai contoh menilai suatu rasionalitas penggunaan antibiotik, sebagai contoh kelengkapan data yang masih banyak hilang, dan ketidaklengkapan data mengenai berat badan dan interval pemberian pada setiap pasien. Hal ini tentunya berpengaruh dalam penilaian suatu rasionalitas terhadap antibiotik.

3. Perlunya diberikan saran terhadap kelengkapan lab mikrobiologi yang terstandar di RSUD Cut Meutia Aceh Utara, sehingga kultur bakteri dapat dilakukan, hal ini sangat penting untuk menjadi pendukung pemilihan antibiotik yang tepat, sehingga terhindar dari resistensi antibiotik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Linson, M., Bresnan, M., Eraklis, A., & Shapiro F. *Acute gastric volvulus following harrington rod instrumentation in a patient with werdnighoffman disease*. 2012; 6(5): 522–3.
2. Fida dan Maya. Pengantar ilmu kesehatan ibu dan anak. Jogjakarta: D-Medik; 2012.
3. Musthofa A. Hubungan Pengetahuan Orang Tua tentang Demam Tifoid dengan Kejadian Demam Tifoid Pada Anak. *Jurnal Sehat Masada*. 2021; 2: 9.
4. WHO. Typhoid. *Jurnal Kesehatan*. 2022; 15(1): 13–4.
5. Riskesdas. Profil kesehatan. *Jurnal Kesehatan*. 2018; 225.
6. Khairunnisa, S., Hidayat, E.M. and Herardi R. Hubungan Jumlah Leukosit dan Persentase Limfosit terhadap Tingkat Demam pada Pasien Anak dengan Demam Tifoid di RSUD Budhi Asih Tahun 2018 – Oktober 2019’, Seminar Nasional Riset Kedokteran. 2020; 10.
7. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Data Riset Kesehatan Dasar Indonesia 2013. Laporan Nasional 2013. 2013; 46: 1–384.
8. Ghassani R. *Management of typhoid fever in infants with irregular eating patterns and knowledge PHBS of mother on scant*. *Jurnal Medula Unila*. 2018; 3: 107–14.
9. Levani Y, Prastya AD. Demam Tifoid: Manifestasi Klinis, Pilihan Terapi Dan Pandangan Dalam Islam. *Al-Iqra Medical Jurnal : Jurnal Berkala Ilmiah Kedokteran*. 2020; 3(1): 10–6.
10. Kemenkes. Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364. 2018. 41.
11. Bereda G. *Biomedical and Biological Sciences Clinical Pharmacology of Ceftriaxone in Paediatrics Biomedical and Biological Sciences*. 2022; 2(1): 1–8.
12. Rahmat W, Akune K, Sabir M. Demam Tifoid Dengan Komplikasi Sepsis : Pengertian, Epidemiologi, Patogenesis, dan Sebuah Laporan Kasus. *Jurnal Medical Profession*. 2019; 3(3): 264–76.
13. Widodo D. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. In: Setiati, Siti, Alwi, Idrus, Sudoyo, Aru W., Simadibrata K, Marcellus, Setiyonadi, Bambang, Syam AF, editor. VI. Jakarta: Interna Publishing; 2014. 549–51.
14. Sucipta A. M. Baku emas pemeriksaan laboratorium demam tifoid pada anak. *Jurnal Skala Husada*. 2015; 12(1): 22–6.
15. Martha Ardiaria. Epidemiologi, Manifestasi Klinis, Dan Penatalaksanaan Demam Tifoid. *JNH (Journal of Nutrition and Health)*. 2019; 7(2): 1.
16. Saha S, Hasan MM, Sajib MSI et al. *Clinical and laboratory characteristics of typhoid fever in adults in Bangladesh: a retrospective study*. *BMC Infectious Diseases*. 2022; 22(1): 7.
17. Aggarwal A, Mehta S, Gupta D, Sheikh S, Pallagatti S, Singh R, et al. *Clinical & immunological erythematous patients characteristics in systemic lupus Maryam*. *Journal Medical Research*. 2019; 76(11): 1532–9.

18. Masuet-Aumatell C, Atouguia J. *Typhoid fever infection – Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review. Travel Medicine Infectious Disease.* 2021; 40: 101946.
19. Tambunan T, Rundjan L, Satari HI, Windiastuti E, Somasetia DH, Kadim M. *Formularium Spesialistik Ilmu Kesehatan Anak. IDAI.* 2018; 197–8.
20. Bhandari J, Thada PK DE. *Typhoid Fever.* United States, Florida: StatPearls Publishing; 2023. 1–40.
21. Abdurrachman, Febrina E. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Anak Penderita Demam Tifoid di Rumah Sakit Al Islam Bandung. *Jurnal Farmaka.* 2018; 16(2): 87–96.
22. Andiarna F, Irul H, Eva A. Pendidikan Kesehatan tentang Penggunaan Antibiotik secara Tepat dan Efektif sebagai Upaya Mengatasi Resistensi Obat. *Journal of Community Engagement Employment.* 2020; 2(1): 15–22.
23. Kemenkes RI. *Pedoman Penggunaan Antibiotik.* Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia NO 21 Tahun 2021; 1–97.
24. Kemenkes. *Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik.* Peraturan Menteri Kesehatan NO 72 TAHUN 2016; 4.
25. Lukman AZ. Pemilihan Antibiotik yang Rasional. *Medicinus.* 2014; 27(3): 40–5.
26. Ramadhan D, Fatonah KJ, Eka R, Mulyaningsih M, et al. Uji Antibakteri Fraksi N-Heksana, Etil Asetat, dan Air Daun Salam. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan.* 2021; 7(2).
27. Oong GC TP. *Chloramphenicol.* StatPearls. Treasure Island (FL). United States, Florida: StatPearls Publishing; 2022.
28. Juwita S, Hartoyo E, Budiarti LY. Pola Sensitivitas In Vitro *Salmonella Typhi* terhadap Antibiotik Kloramfenikol, Amoksisiljin, dan Kotrimoksazole. *Jurnal Berkala Kedokteran.* 2013; 9(1): 25–34.
29. Peach KC, Bray WM, Winslow D, Linington PF, Linington RG. *Mechanism of action-based classification of antibiotics using high-content bacterial image analysis. Molecular Biosystems.* 2013; 9(7): 1837–48.
30. Kurniawati E. Daya Antibakteri Ekstrak Etanol Tunas Bambu Apus Terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* Secara In Vitro. *Jurnal Wiyata.* 2015; 2(2): 193–9.
31. Suheri FL, Agus Z, Fitria I. Perbandingan Uji Resistensi Bakteri *Staphylococcus Aureus* Terhadap Obat Antibiotik Ampisilin Dan Tetrasiklin. *Andalas Dental Journal.* 2015; 3(1): 25–33.
32. Bj A, Nr K, Vijhani P. *Amoxicillin Mechanism of Action.* United States, Florida: StatPearls Publishing; 2022.
33. Prasetia DI, Inggriani M, Ilsan NA. Uji Sensitivitas Antibiotik Kotrimoksazol Terhadap Bakteri *Salmonella Sp.* Dengan Metode Modifikasi Kirby-Bauer. *Jurnal Mitra Kesehatan.* 2019; 2(1): 7–11.
34. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. *Mechanism of quinolone action and resistance. Biochemistry.* 2014; 53(10): 1565–74.
35. Sidabutar S, Satari HI. Pilihan Terapi Empiris Demam Tifoid pada Anak. *Sari Pediatri* 2010; 11(6).
36. Rezeki Hadinegoro SS, Tumbelaka AR, Irawan Satari H. Pengobatan

- Cefixime pada Demam Tifoid Anak. *Sari Pediatri*. 2021; 2(4): 182–7.
37. Tulungen FR. *Biofarmasetikal Tropis*. *The Tropical Journal of Biopharmaceutical*. 2019; 2(2): 158–69.
 38. Rukayah S, Prihatini F, Vestabilivy E. Tingkat Pengetahuan Pasien Tentang Pemakaian Antibiotika Amoxicillin Di Rumah Sakit Umum Dr. H. Koesnadi Bondowoso Tahun 2014. *Jurnal Farmaka*. 2014; 61(1): 61.
 39. Mastini KA, Djoerban Z, Yunihastuti E, Shatri H. Gambaran Pemberian Profilaksis Primer Kotrimoksazol pada Pasien HIV Dewasa di Unit Pelayanan Terpadu HIV RSCM Tahun 2004-2013. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2017; 4(4): 169.
 40. Fair RJ, Tor Y. *Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. Perspectives Medicinal Chemistry*. 2014; (6): 25–64.
 41. Veeraraghavan B, Pragasam AK, Bakthavatchalam YD, Ralph R. Typhoid fever: Issues in laboratory detection, treatment options & concerns in management in developing countries. *Future Science OA*. 2018; 4(6).
 42. Octavia DR, Susanti I, Mahaputra SB. Peningkatan Pengetahuan Masyarakat Tentang Penggunaan Dan Pengelolaan Obat Yang Rasional. *GEMASSIKA (Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat)*. 2020; 4(1): 23.
 43. Amaranggana L. Pelayanan Informasi Obat yang Efektif dari Beberapa Negara untuk Meningkatkan Pelayanan Farmasi Klinik. *Jurnal Farmaka*. 2017; 15: 20–2.
 44. Sukmawati IGAND, Adi Jaya MK, Swastini DA. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Tifoid Rawat Inap di Salah Satu Rumah Sakit Pemerintah Provinsi Bali dengan Metode Gyssens dan ATC/DDD. *Jurnal Farmasi Udayana*. 2020; 9(1): 37.
 45. Yanti YE. Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Rawat Inap Balita Penderita Pneumonia Dengan Pendekatan Metode Gyssens Di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Pontianak. *Jurnal Mahasiswa Studi Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*. 2016; 1–15.
 46. Hidayanti Puput, Nansy Esy, Nurmainah. Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Kasus Demam Tifoid Anak Di Rumah Sakit Umum Bethesda Serukam Bengkayang. *Jurnal Mahasiswa Studi Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*. 2015; 1-10
 47. apt., Putri Aisyah Sabrina, M. Sc ., Oktavilantika MD. Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Demam Tifoid Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit “X” Indramayu Dengan Metode Gyssens. *Jurnal Farmasi dan Farmakoinformatika*. 2023; 1(1): 1-13
 48. Mauliza and Fitriany Julia. Typhoid Fever Profiles at Cut Meutia Hospital, North Aceh, Indonesia, in 2016-2017. *Emerald Reach Proceedings Series*. 2017; 1-6.
 49. R. Mariana. Antibiotik Golongan Fluroquinolon : Manfaat dan Kerugian. *Media Litbangkes*. 2016; 26(3): 163-174

LAMPIRAN

Lampiran 1

Kegiatan	Mar 23	Apr 23	Mei 23	Jun 23	Jul 23	Agt 23	Sep 23	Okt 23	Nov 23	Des 23	Jan 24
Judul											
Bab 1-3											
Seminar Proposal											
Revisi											
Penelitian											
Bab 4-5											
Seminar Hasil											

No	Nama	@	Jumlah	Biaya
1.	Kertas	Rp 50.000,-		Rp 300.000
2.	Pengambilan data awal	Rp 75.000,-		Rp 75.000,-
3.	Penelitian	Rp 200.000,-		Rp 200.000,-
4.	Ethical clearance	Rp 0,-		Rp 0,-
Total				Rp 525.000,-

Lampiran 2 : Biodata Penelitian

Nama : ADRI
Tempat, Tanggal Lahi : Lubuk Pakam, 17 September 2002
Jenis Kelamin : Laki-Laki
Agama : Islam
Status : Belum Menikah
Alamat : Jl kandang, Cunda, Kecamatan Muara
Dua, Kota Lhokseumawe, Provinsi Aceh
Telepon : 082274183606/081376952471
E-Mail : adri.200610001@mhs.unimal.ac.id
Riwayat Pendidikan : SD Syahmad 104241
MTsN Lubuk Pakam
MAN Lubuk Pakam
Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh
Tahun Masuk Universitas : 2020
Nomor Induk Mahasiswa : 200610001
Program Studi : Kedokteran
Nama Orang Tua :
1. Ayah : Purwanta, S. Pd
2. Ibu : Supartik, SP
Anak Ke- : 2 dari 3 bersaudara
Nama Saudara Kandung : 1. Hanaving, S. Kom
2. Vina Miranda

Lampiran 3 : Master Data Penelitian

NO	Rekam Medik	JK	Usia	Jenis Antibiotik	Gyssens
1	007033	L	48	Seftriakson	Rasional
2	009779	P	192	Seftriakson	Irasional
3	010353	P	36	Sefiksim	Irasional
4	010332	L	132	Sefiksim	Irasional
5	009783	P	12	Sefiksim	Irasional
6	009598	P	48	Seftriakson	Irasional
7	009671	P	108	Seftriakson	Rasional
8	009771	P	204	Seftriakson	Irasional
9	007598	L	10	Seftriakson	Irasional
10	007982	P	168	Seftriakson	Irasional
11	016958	P	18	Sefiksim	Irasional
12	023288	P	156	Sefiksim	Irasional
13	022984	P	216	Seftriakson	Irasional
14	023100	P	216	Seftriakson	Irasional
15	022653	P	216	Seftriakson	Irasional
16	021836	P	48	Tidak dalam kriteria	Irasional
17	022175	P	144	Seftriakson	Irasional
18	021934	P	216	Sefiksim	Irasional
19	021933	P	132	Sefiksim	Irasional
20	021898	L	8	Sefiksim	Irasional
21	020856	P	216	Seftriakson	Irasional
22	020713	P	168	Seftriakson	Irasional
23	020686	P	216	Seftriakson	Irasional
24	008586	P	96	Seftriakson	Irasional
25	008209	L	204	Seftriakson	Irasional
26	008204	L	72	Seftriakson	Irasional
27	009139	P	48	Sefiksim	Irasional

28	020416	L	24	Seftriakson	Irasional
29	021519	P	204	Sefiksim	Irasional
30	021434	P	108	Sefiksim	Irasional
31	021348	P	144	Seftriakson	Irasional
32	020613	P	180	Sefiksim	Irasional
33	022299	L	144	Seftriakson	Irasional
34	022284	P	144	Seftriakson	Irasional
35	022272	P	216	Kuinolon	Irasional
36	022266	L	24	Sefiksim	Irasional
37	017095	P	77	Seftriakson	Irasional
38	016666	P	84	Seftriakson	Irasional
39	016440	P	23	Sefiksim	Irasional
40	016225	L	144	Sefiksim	Irasional
41	005950	L	72	Sefiksim	Irasional
42	005581	L	89	Seftriakson	Rasional
43	021722	L	65	Tidak dalam kriteria	Irasional
44	021707	L	144	Seftriakson	Irasional
45	021611	P	60	Seftriakson	Irasional
46	002647	P	36	Sefiksim	Irasional
47	005080	P	204	Seftriakson	Irasional
48	011987	P	48	Seftriakson	Irasional
49	023505	L	168	Seftriakson	Irasional
50	023426	P	156	Seftriakson	Irasional
51	023674	P	144	Seftriakson	Irasional
52	023866	L	216	Seftriakson	Irasional
53	024606	P	156	Sefiksim	Irasional
54	024246	P	48	Sefiksim	Irasional
55	010132	L	12	Sefiksim	Irasional
56	010949	P	12	Seftriakson	Irasional

57	026216	P	168	Seftriakon	Irasional
58	026317	L	192	Seftriakson	Irasional
59	026643	P	168	Sefiksim	Irasional
60	026640	P	216	Seftriakson	Irasional
61	026639	P	216	Seftriakson	Irasional
62	025347	P	8	Seftriakson	Irasional
63	025339	P	204	Seftriakson	Irasional
64	025240	L	132	Sefiksim	Irasional
65	025224	P	168	Sefiksim	Irasional
66	025187	P	84	Seftriakson	Irasional
67	029499	P	36	Sefiksim	Irasional
68	025437	L	108	Seftriakson	Irasional
69	025126	P	156	Seftriakson	Irasional
70	025693	L	180	Sefiksim	Irasional
71	025845	P	192	Seftriakson	Irasional
72	025803	L	60	Seftriakson	Irasional
73	026187	P	40	Sefiksim	Irasional
74	026081	P	144	Seftriakson	Irasional
75	026409	L	32	Sefiksim	Irasional
76	132170	P	12	Sefiksim	Irasional
77	106422	P	24	Seftriakson	Rasional
78	164100	L	24	Sefiksim	Irasional
79	178923	P	204	Seftriakson	Irasional
80	125502	P	48	Seftriakson	Rasional
81	000047	P	216	Sefiksim	Irasional
82	131344	L	24	Sefiksim	Irasional
83	131006	P	48	Sefiksim	Irasional
84	145282	L	24	Sefiksim	Irasional
85	029036	P	216	Kuinolon	Irasional
86	025094	P	132	Sefiksim	Irasional

87	025044	P	204	Seftriakson	Irasional
88	179424	L	11	Sefiksim	Irasional
89	027549	P	120	Seftriakson	Irasional
90	023929	L	168	Seftriakson	Irasional
91	024181	P	84	Sefiksim	Irasional
92	010959	P	16	Seftriakson	Irasional
93	010417	L	192	Sefiksim	Irasional
94	023716	L	24	Sefiksim	Irasional
95	023876	P	84	Seftriakson	Irasional
96	004366	P	12	Sefiksim	Irasional
97	003814	P	18	Sefiksim	Irasional
98	003501	P	144	Sefiksim	Irasional
99	021653	L	192	Seftriakson	Irasional
100	016154	P	24	Seftriakson	Rasional
101	015906	L	72	Seftriakson	Irasional
102	015724	P	36	Sefiksim	Irasional
103	015719	P	180	Seftriakson	Irasional
104	017934	L	192	Seftriakson	Irasional
105	017880	P	96	Seftriakson	Irasional
106	017790	L	204	Seftriakson	Irasional
107	017567	P	144	Seftriakson	Irasional
108	020408	P	60	Seftriakson	Irasional
109	020278	P	96	Seftriakson	Irasional
110	019834	P	216	Seftriakson	Irasional
111	018967	L	96	Seftriakson	Irasional
112	014336	P	180	Seftriakson	Irasional
113	014227	P	216	Seftriakson	Irasional
114	014107	L	24	Sefiksim	Irasional
115	014096	P	132	Seftriakson	Irasional
116	014011	P	12	Seftriakson	Irasional

117	013781	P	216	Seftriakson	Irasional
118	013571	P	72	Seftriakson	Irasional
119	018403	L	72	Seftriakson	Irasional
120	018238	P	180	Seftriakson	Irasional
121	014361	P	9	Sefiksim	Irasional
122	014360	L	216	Seftriakson	Irasional
123	022422	L	24	Sefiksim	Irasional
124	022758	L	156	Sefiksim	Irasional
125	022222	P	192	Seftriakson	Irasional
126	022660	P	216	Sefiksim	Irasional
127	022661	P	216	Kuinolon	Irasional
128	015350	P	96	Seftriakson	Irasional
129	014784	L	24	Sefiksim	Irasional
130	015331	L	192	Sefiksim	Irasional
131	013446	P	60	Seftriakson	Irasional
132	022586	P	216	Kuinolon	Irasional
133	022428	P	72	Sefiksim	Irasional
134	013567	L	120	Seftriakson	Irasional
135	013484	L	48	Sefiksim	Irasional
136	011996	P	108	Seftriakson	Rasional
137	012173	L	24	Seftriakson	Irasional
138	013139	P	36	Sefiksim	Irasional
139	013161	P	204	Seftriakson	Irasional
140	013338	P	72	Seftriakson	Irasional
141	013334	L	48	Seftriakson	Irasional
142	013324	L	17	Seftriakson	Irasional
143	013249	L	36	Seftriakson	Irasional
144	013208	L	168	Seftriakson	Irasional
145	023105	P	216	Kuinolon	Irasional
146	007561	L	21	Seftriakson	Irasional

147	009035	L	216	Kuinolon	Irasional
148	008591	P	204	Seftriakson	Irasional
149	007731	P	60	Seftriakson	Irasional
150	004541	P	24	Seftriakson	Irasional
151	131411	L	216	Kuinolon	Irasional
152	131422	L	144	Seftriakson	Irasional
153	161677	L	216	Kuinolon	Irasional
154	183243	L	216	Kuinolon	Irasional
155	100909	P	24	Seftriakson	Irasional
156	101022	P	60	Seftriakson	Irasional
157	221234	P	204	Seftriakson	Irasional
158	004576	L	24	Seftriakson	Irasional
159	090934	L	216	Kuinolon	Irasional
160	021774	L	216	Kuinolon	Irasional

Keterangan : usia dalam satuan bulan

Lampiran 4 : Hasil Statistik

Usia Pasien Demam Tifoid Anak

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	.08	1	.6	.6	.6
	.10	1	.6	.6	1.3
	.11	2	1.3	1.3	2.5
	.18	1	.6	.6	3.1
	.80	1	.6	.6	3.8
	.90	1	.6	.6	4.4
	1.00	6	3.8	3.8	8.1
	1.11	1	.6	.6	8.8
	1.50	1	.6	.6	9.4
	1.60	1	.6	.6	10.0
	1.90	1	.6	.6	10.6
	2.00	15	9.4	9.4	20.0
	2.80	1	.6	.6	20.6
	3.00	6	3.8	3.8	24.4
	3.40	1	.6	.6	25.0
	4.00	10	6.3	6.3	31.3
	5.00	6	3.8	3.8	35.0
	5.50	1	.6	.6	35.6
	6.00	7	4.4	4.4	40.0
	6.50	1	.6	.6	40.6
	7.00	4	2.5	2.5	43.1
	7.50	1	.6	.6	43.8
	8.00	5	3.1	3.1	46.9
	9.00	4	2.5	2.5	49.4
	10.00	2	1.3	1.3	50.6
	11.00	4	2.5	2.5	53.1
	12.00	11	6.9	6.9	60.0
	13.00	5	3.1	3.1	63.1
	14.00	8	5.0	5.0	68.1
	15.00	6	3.8	3.8	71.9

16.00	8	5.0	5.0	76.9
17.00	11	6.9	6.9	83.8
18.00	26	16.3	16.3	100.0
Total	160	100.0	100.0	

Descriptive Statistics

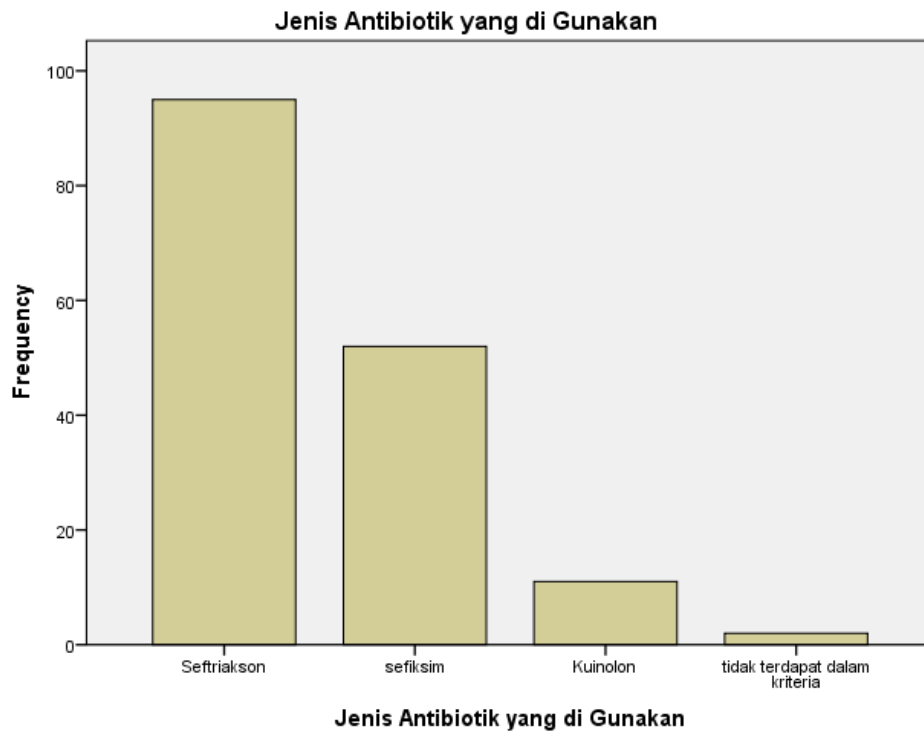
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Usia Pasien Demam Tifoid Anak	160	.08	18.00	9.6881	6.31757
Valid N (listwise)	160				

Jenis Kelamin Pasien Demam Tifoid Anak

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Laki Laki	58	36.3	36.3	36.3
Prempuan	102	63.7	63.7	100.0
Total	160	100.0	100.0	

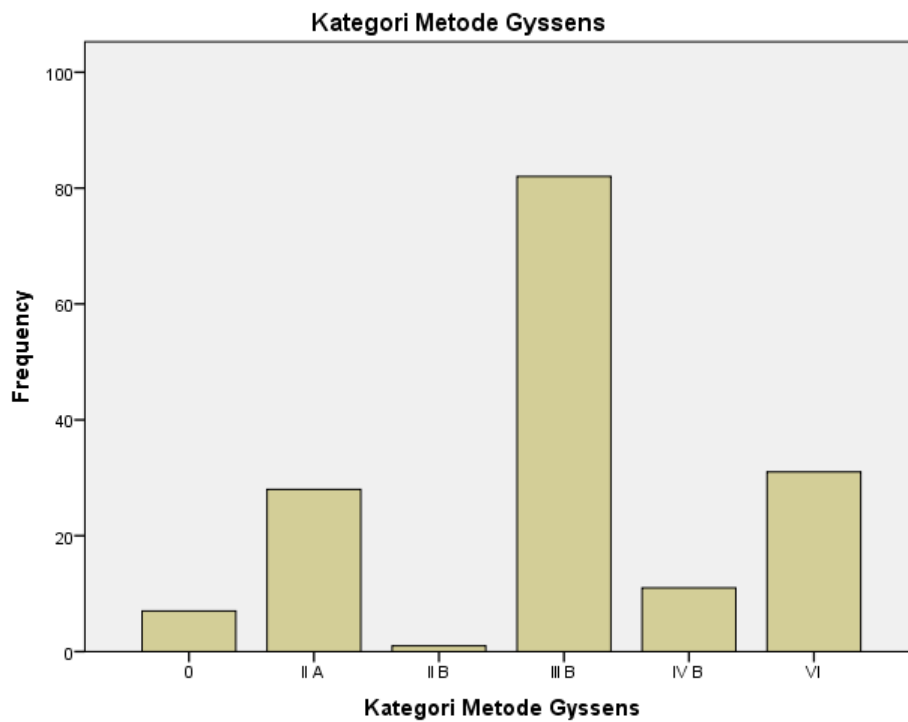
Jenis Antibiotik yang di Gunakan

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Seftriakson	95	59.4	59.4	59.4
sefiksिम	52	32.5	32.5	91.9
Kuinolon	11	6.9	6.9	98.8
tidak terdapat dalam kriteria	2	1.3	1.3	100.0
Total	160	100.0	100.0	



Kategori Metode Gyssens

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	7	4.4	4.4	4.4
	II A	28	17.5	17.5	21.9
	II B	1	.6	.6	22.5
	III B	82	51.2	51.2	73.8
	IV B	11	6.9	6.9	80.6
	VI	31	19.4	19.4	100.0
	Total	160	100.0	100.0	



Rasionalitas Antibiotik Demam Tifoid Anak

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Rasional	7	4.4	4.4	4.4
	Irasional	151	94.4	94.4	98.8
	7	2	1.3	1.3	100.0
Total		160	100.0	100.0	

Jenis Antibiotik yang di Gunakan * Kategori Metode Gyssens Crosstabulation

Count

		Kategori Metode Gyssens						Total
		0	II A	II B	III B	IV B	VI	
Jenis Antibiotik yang di Gunakan	Seftriakson	7	16	1	65	0	6	95
	sefiksim	0	12	0	17	0	23	52
	Kuinolon	0	0	0	0	11	0	11
	tidak terdapat dalam kriteria	0	0	0	0	0	2	2
Total		7	28	1	82	11	31	160

Jenis Antibiotik yang di Gunakan * Kategori Metode Gyssens * Rasionalitas Antibiotik Demam Tifoid Anak Crosstabulation

Count

Rasionalitas Antibiotik Demam Tifoid Anak			Kategori Metode Gyssens					Total	
			0	II A	II B	III B	IV B		VI
Rasional	Jenis Antibiotik yang di Gunakan	Seftriakson	7						7
	Total		7						7
Irasional	Jenis Antibiotik yang di Gunakan	Seftriakson		16	1	63	0	6	86
		sefiksim		12	0	17	0	23	52
		Kuinolon		0	0	0	11	0	11
		tidak terdapat dalam kriteria		0	0	0	0	2	2
Total				28	1	80	11	31	151
7	Jenis Antibiotik yang di Gunakan	Seftriakson				2			2
Total						2			2
Total	Jenis Antibiotik yang di Gunakan	Seftriakson	7	16	1	65	0	6	95
		sefiksim	0	12	0	17	0	23	52
		Kuinolon	0	0	0	0	11	0	11
		tidak terdapat dalam kriteria	0	0	0	0	0	2	2
		Total			7	28	1	82	11

Jenis Antibiotik yang di Gunakan * Rasionalitas Antibiotik Demam Tifoid Anak Crosstabulation

Count

		Rasionalitas Antibiotik Demam Tifoid Anak			Total
		Rasional	Irasional	7	
Jenis Antibiotik yang di Gunakan	Seftriakson	7	86	2	95
	sefiksim	0	52	0	52
	Kuinolon	0	11	0	11
	tidak terdapat dalam kriteria	0	2	0	2
Total		7	151	2	160

Lampiran 5 : *Ethical Clearance*

KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS MALIKUSSALEH
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jl. H. Meunasah Uteunkot – Cunda Kec. Muara dua Kota Lhokseumawe
e-mail : fk@unimal.ac.id, dekan.fk@unimal.ac.id Laman : <http://fk.unimal.ac.id>



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MALIKUSSALEH
MALIKUSSALEH UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
ETHICAL APPROVAL
No : 61/KEPK/FKUNIMAL-RSUCM/2023

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
the Research Protocol Proposed by

Peneliti Utama : ADRI
Principal in Investigator

Nama Institusi : FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MALIKUSSALEH
Name of the Institution

Dengan Judul :
Title

RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK TERHADAP PENGOBATAN DEMAM TIFOID PADA ANAK DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH CUT MEUTIA ACEH UTARA 2022

RATIONALITY OF ANTIBIOTIC USE IN THE TREATMENT OF TYPHOID FEVER IN CHILDREN AT CUT MEUTIA REGIONAL GENERAL HOSPITAL, NORTH ACEH, 2022

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1.) Nilai Sosial 2.) Nilai Ilmiah 3.) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4.) Risiko, 5.) Bujukan / eksploitasi, 6.) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7.) Persetujuan Sebelum Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator pada setiap standar.

It is declared ethically feasible according to 7 (seven) WHO 2011 Standards, namely 1.) Social Values 2.) Scientific Values 3.) Equal distribution of burdens and benefits, 4.) Risks, 5.) Persuade/exploitation, 6.) Confidentiality and Privacy, and 7.) Approval Before Explanation, which refers to the 2016 CIOMS Guidelines. This is indicated by the fulfillment of indicators in each standard.

Pernyataan laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 6 Juli 2023 sampai dengan 6 Juli 2024

This ethical statement is valid for the period from July 6th, 2023 to July 6th, 2024

Lhokseumawe, 6 Juli 2023
Komite Etik Penelitian Kesehatan
Ketua,

dr. Mawaddah Fitria, Sp. PD
NIP. 197709152003122005

Lampiran 6 : Surat Izin Penelitian

KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS MALIKUSSALEH
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jl. H. Meunasah Uteunkot – Cunda Kec. Muara Dua Kota Lhokseumawe
Email : fk@unimal.ac.id, dekan.fk@unimal.ac.id Laman : <http://www.unimal.ac.id>

Nomor : 1477/UN45.1.6/KM.01.00/2023
Hal : Permohonan Izin Penelitian

13 Juli 2023

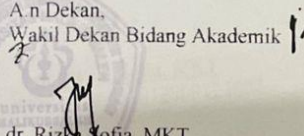
Yth,
Bapak/Ibu
Direktur Rumah Sakit Umum
Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara
di-
Tempat

Sehubungan dengan telah terpenuhinya persyaratan Penelitian bagi Mahasiswa Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh untuk Penyusunan Tugas Akhir (Skripsi), maka kami mohon diberikan izin kepada:

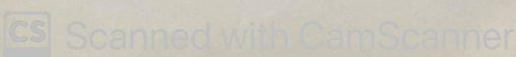
Nama : Adri
Nim : 200610001
Judul Penelitian : Rasionalitas penggunaan Antibiotik terhadap pengobatan Demam Tifoid pada anak di Rumah Sakit Umum Daerah Cut Meutia Aceh Utara 2022.

untuk melakukan penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Cut Meutia Aceh Utara, sesuai aturan yang berlaku.

Demikian disampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terimakasih.

A.n Dekan,
Wakil Dekan Bidang Akademik

dr. Rizka Sofia, MKT
NIP.198001012009122004

Tembusan:
1. Ketua Jurusan Kedokteran;
2. Mahasiswa ybs.



Lampiran 7 : Surat Selesai Penelitian



Nomor : 897/
 Lampiran : -
 Perihal : Selesai Penelitian

Lhokseumawe, 27 Juli 2023
 Kepada,
 Yth. Ketua Prodi Fakultas Kedokteran
 Universitas Malikussaleh
 di-
Lhokseumawe

- Sehubungan dengan surat saudara Nomor :1477/UN45.1.6/KM.01.00/2023, Tanggal 13 Juli 2023, maka bersama ini kami beritahukan yang mana :
 Nama : Adri
 NPM : 200610001
 Fakultas : S-1 Kedokteran
- Benar nama yang tersebut diatas telah selesai melakukan penelitian di RSU Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara, pada tanggal 24 Juli 2023 dengan Judul "Rasionalitas penggunaan Antibiotik terhadap pengobatan Demam Tifoid pada anak di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara 2022".
- Demikian agar dapat dipergunakan seperlunya.

W/n. Direktur RSU Cut Meutia
 Kabupaten Aceh Utara
 Wadir Sumber Daya Manusia Dan Informasi


ZULFETRI S.K.M.M.Kes
 Pembina
 Nip : 19680830 199601 1 003

Lampiran 8 : Dokumentasi Penelitian

Pencatatan rekam medik dan resep pasien demam tifoid anak di RSUD Cut

Meutia Aceh Utara.

