

**HUBUNGAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK EMPIRIS RASIONAL
DENGAN *CLINICAL OUTCOMES* PADA PASIEN RAWAT INAP
DEMAM TIFOID DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK TAHUN 2024**

(Skripsi)

Oleh

ADLIA FAISA PRISCILLA
2218011087



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

**HUBUNGAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK EMPIRIS RASIONAL
DENGAN *CLINICAL OUTCOMES* PADA PASIEN RAWAT INAP
DEMAM TIFOID DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK TAHUN 2024**

Oleh

ADLIA FAISA PRISCILLA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Jurusan Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

Judul Skripsi : **HUBUNGAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
EMPIRIS RASIONAL DENGAN *CLINICAL
OUTCOMES* PADA PASIEN RAWAT INAP
DEMAM TIFOID DI RSUD DR. H. ABDUL
MOELOEK TAHUN 2024**

Nama Mahasiswa : **Adlia Faisa Priscilla**

No. Pokok Mahasiswa : **2218011087**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**




Dr. dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes.
NIP. 197509032005012001


Terza Aflika Happy, S.Keb.,Bd., M.Trop.
NIP. 198501222023212021

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP.19760120200122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

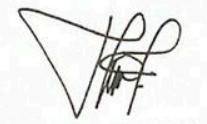
Ketua

: Dr. dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes.



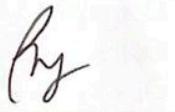
Sekretaris

: Terza Aflika Happy, S.Keb., Bd., M.Trop.



Penguji

Bukan Pembimbing : dr. M. Ricky Ramadhan, S.Ked., M.Sc., Sp.Rad.



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.

NIP 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 26 Januari 2026

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Adlia Faisa Priscilla

NPM : 2218011087

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : Hubungan Penggunaan Antibiotik Empiris Rasional dengan *Clinical Outcomes* pada Pasien Rawat Inap Demam Tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2024

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah Skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, 26 Januari 2026

Mahasiswa,



Adlia Faisa Priscilla

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Depok pada 2 April 2003 sebagai anak pertama dari orangtua penulis yang bernama Bapak Achmad Firdaus, S.E. dan Ibu apt. Amalia Maksum, S.Si.

Penulis menyelesaikan pendidikan di TK Raudhatul Athfal pada tahun 2009, kemudian melanjutkan ke jenjang pendidikan Sekolah Dasar (SD) di SD Dharma Karya UT pada tahun 2015, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di MTs Al-Hamidiyah pada tahun 2018, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di MAN 4 Jakarta pada tahun 2021.

Penulis resmi terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sejak tahun 2022 melalui Ujian Tertulis Berbasis Komputer Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi (UTBK-SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif mengikuti organisasi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yaitu LUNAR-MRC (*Medical Research Center*) sebagai anggota, CIMSA FK Unila (*Center of Indonesian Medical Students Associations*) sebagai anggota, dan menjadi Asisten Dosen Patologi Klinik tahun 2024/2025.

***“Karya ini dipersiapkan untuk
Mama, Ayah, dan Adik.”***

– So Indeed, with hardship (will be) ease.

Indeed, with hardship (will be) ease. –

(QS. Al-Insyirah (94):5-6)

SANWACANA

Alhamdulillahirrabilalamin, puji syukur senantiasa Penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga Penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“HUBUNGAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK EMPIRIS RASIONAL DENGAN CLINICAL OUTCOMES PADA PASIEN RAWAT INAP DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK TAHUN 2024”** yang disusun sebagai pemenuh syarat guna mencapai gelar sarjana di Fakultas Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, Penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Maka dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. Dr. Dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes., selaku Pembimbing Pertama yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing, dan memberikan kritik serta saran yang konstruktif selama proses penyusunan skripsi ini.
6. Ibu Terza Aflika Happy, S.Keb., Bd., M.Trop., selaku Pembimbing Kedua, yang bersedia meluangkan waktu dan tenaga, serta dengan sabar

memberikan bimbingan, dukungan, kritik, saran yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini.

7. dr. Muhammad Ricky Ramadhian, M.Sc., Sp. Rad., selaku Pembahas, yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan masukan, kritik, saran, dan pembahasan yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi penulis.
8. Dr. dr. Intan Kusumaningtyas, Sp.OG., Subs. FER., MPH. selaku dosen Pembimbing Akademik yang senantiasa membimbing, memberi motivasi, serta nasihat di setiap semester di Fakultas Kedokteran.
9. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan;
10. Kedua orangtua yang saya sayangi, Ayah dan Mama yang senantiasa memberikan dukungan, memberikan doa, serta kasih sayang yang tiada henti untuk kelancaran dan kemudahan penulis dalam menyelesaikan setiap jenjang pendidikan dan menyelesaikan skripsi ini.
11. Teman-teman penulis yang tercinta: Alfi, Ameera, Astrid, Aulia, Atha, Fayza, Ika, Lala, Nara, Nawra, Nifa, Tia, Vania, Avis, Naya, Sabrina, dan Tiara yang senantiasa hadir dalam hari-hari penulis. Terima kasih atas dukungannya serta canda tawa yang mengisi hari-hari penulis selama perkuliahan hingga menyelesaikan skripsi ini.
12. Teman-teman penulis yang tercinta: Safira, Icha, Cynthia, Diandra, Hana, Alya, Tiara, Alsa, Tiya, Fira, Diva, Rayia, Dila, dan Ryan atas dukungan dan bantuannya bagi penulis walaupun melalui jarak jauh.
13. Teman-teman penulis yang tercinta: Dian, Shalika, Alika, Tia, Meilinda, Zora, dan Beby yang turut mendukung dan memberi bantuan bagi penulis walaupun melalui jarak jauh.
14. Teman-teman sejawat angkatan 2022 (Troponin-Tropomiosin), terima kasih atas bantuan, dukungan, dan memori indah selama tujuh semester yang telah dilalui;
15. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendukung dan membantu peneliti dalam penyusunan skripsi ini.

Terima kasih kepada semua pihak yang senantiasa mendukung dan memberi bantuan kepada penulis. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan karunia-Nya serta memberi balasan yang berlipat ganda atas segala kebaikan yang telah diberikan kepada penulis selama menjalani perkuliahan hingga menyelesaikan skripsi ini.

Bandar Lampung, Januari 2026
Penulis

Adlia Faisa Priscilla

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN RATIONAL EMPIRICAL ANTIBIOTIC USE AND CLINICAL OUTCOMES IN INPATIENT TYPHOID FEVER PATIENTS AT RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK IN 2024

By

ADLIA FAISA PRISCILLA

Background: Typhoid fever remains an endemic disease in Indonesia. Rational empirical antibiotic therapy administered within the first 48–72 hours is used to improve clinical outcomes and shorten the length of hospital stay in patients. However, irrational antibiotic use still frequently occurs.

Methods: This analytical observational study with a cross-sectional approach used 93 secondary medical record data of adult typhoid fever patients at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek in 2024. The rationality of antibiotic use was evaluated using the Gyssens method. Clinical outcomes included recovery as indicated by improvement in clinical symptoms, such as decreased body temperature and improvement in gastrointestinal symptoms, thereby shortening the length of hospital stay. Data were analyzed using the Chi-square test and Fisher's Exact Test.

Results: The statistical results showed that there was no significant association between rational empirical antibiotic therapy and clinical outcomes among hospitalized patients, as well as the length of hospital stay in typhoid fever patients (p -value > 0.05). This may be influenced by various factors that can affect clinical outcomes and the length of hospital stay.

Conclusions: There was no significant association between rational empirical antibiotic therapy and clinical outcomes and the length of hospital stay among hospitalized typhoid fever patients at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek in 2024.

Keywords: typhoid fever, empirical antibiotic use, Gyssens method, clinical outcomes

ABSTRAK

HUBUNGAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK EMPIRIS RASIONAL DENGAN *CLINICAL OUTCOMES* PADA PASIEN RAWAT INAP DEMAM TIFOID DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK TAHUN 2024

Oleh

ADLIA FAISA PRISCILLA

Latar Belakang: Demam tifoid masih menjadi penyakit endemis di Indonesia. Terapi antibiotik empiris rasional yang diberikan dalam 48-72 jam pertama digunakan dalam memperbaiki luaran klinis sehingga dapat mempersingkat durasi rawat inap pada pasien. Namun, pemberian antibiotik tidak rasional masih sering terjadi.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* ini menggunakan 93 data sekunder rekam medis pasien demam tifoid dewasa di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024. Evaluasi rasionalitas antibiotik menggunakan metode *Gyssens*. Luaran klinis meliputi kesembuhan dilihat dari perbaikan gejala klinis, seperti penurunan suhu tubuh dan perbaikan gejala gastrointestinal sehingga mempersingkat durasi rawat inap. Analisis menggunakan *uji Chi-square* dan *Fisher's Exact Test*.

Hasil: Hasil statistik penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara pemberian antibiotik empiris rasional dengan luaran klinis pasien rawat inap dan durasi rawat inap pasien demam tifoid (p value > 0,05). Hal ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor yang dapat memengaruhi luaran klinis serta durasi rawat inap pasien.

Kesimpulan: Tidak terdapat adanya hubungan yang signifikan antara pemberian antibiotik empiris rasional dengan luaran klinis dan durasi rawat inap pada pasien rawat inap demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2024.

Kata Kunci: demam tifoid, antibiotik empiris, metode *Gyssens*, luaran klinis

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.....	7
1.2 Rumusan Masalah	10
1.3 Tujuan Penelitian.....	10
1.3.1 Tujuan Umum	10
1.3.2 Tujuan Khusus	10
1.4 Manfaat Penelitian.....	11
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	11
1.4.2 Manfaat Praktis	11

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid.....	12
2.1.1 Definisi	12
2.1.2 Epidemiologi	14
2.1.3 Etiologi	15
2.1.4 Patofisiologi	16
2.1.5 Manifestasi Klinis	17
2.1.6 Diagnosis Demam Tifoid	18
2.2 Terapi Demam Tifoid.....	19
2.2.1 Prinsip Terapi Demam Tifoid	19
2.2.2 Terapi Antibiotik pada Demam Tifoid	19

2.2.3 Rasionalitas Penggunaan Antibiotik	23
2.2.4 Resistensi Antibiotik	30
2.3 <i>Clinical Outcomes</i> pada Demam Tifoid	31
2.3.1 Definisi <i>Clinical Outcomes</i>	31
2.3.2 Parameter <i>Clinical Outcomes</i>	32
2.3.3 Faktor-faktor yang Memengaruhi <i>Clinical Outcomes</i>	35
2.4 Hubungan Penggunaan Antibiotik dengan <i>Clinical Outcomes</i>	36
2.5 Kerangka Teori	40
2.6 Kerangka Konsep	41
2.7 Hipotesis Penelitian	41

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian	42
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	42
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	42
3.3.1 Populasi Penelitian	42
3.3.2 Sampel Penelitian	42
3.3.3 Besar Sampel	43
3.4 Kriteria Sampel	44
3.4.1 Kriteria Inklusi	44
3.4.2 Kriteria Eksklusi	44
3.4.3 Besar Sampel	44
3.5 Variabel Penelitian	45
3.5.1 Variabel Bebas (<i>independent variable</i>)	45
3.5.2 Variabel Terikat (<i>dependent variable</i>)	45
3.6 Definisi Operasional	46
3.7 Instrumen, dan Bahan Penelitian	46
3.7.1 Metode Pengambilan Data	46
3.7.2 Instrumen Penelitian	47
3.8 Prosedur Penelitian	47
3.9 Analisis Data	48
3.9.1 Analisis Univariat	48
3.9.2 Analisis Bivariat	48

3.10 Etika Penelitian.....	48
----------------------------	----

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Gambaran Umum Penelitian.....	49
4.2 Hasil Penelitian.....	49
4.2.1 Analisis Univariat	49
4.2.2 Analisis Bivariat.....	53
4.3 Pembahasan	58
4.3.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	58
4.3.2 Profil Penggunaan Antibiotik pada Subjek Penelitian	61
4.3.3 Profil Rasionalitas Antibiotik pada Subjek Penelitian	62
4.3.4 Hubungan Penggunaan Antibiotik Empiris Rasional dengan Durasi Rawat Inap	64
4.3.5 Hubungan Penggunaan Antibiotik Empiris Rasional dengan Penurunan Suhu Tubuh.....	65
4.3.6 Hubungan Penggunaan Antibiotik Empiris Rasional dengan Perbaikan Gejala Gastrointestinal pada Pasien	65
4.3.7 Hubungan Penggunaan Antibiotik Empiris Rasional dengan <i>Clinical Outcomes</i> pada Pasien	66
4.4 Keterbatasan Penelitian.....	68

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan	69
5.2 Saran.....	69

DAFTAR PUSTAKA 71

LAMPIRAN 77

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.1 Pilihan terapi antibiotik pasien demam tifoid	20
Tabel 4.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian Pasien Rawat Inap Demam Tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek	50
Tabel 4.2 Profil Penggunaan Antibiotik pada Pasien Rawat Inap di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek	51
Tabel 4.3 Profil Rasionalitas Antibiotik pada Subjek Penelitian	52
Tabel 4.3.1 Hubungan Penggunaan Antibiotik Empiris Rasional dengan Durasi Rawat Inap	54
Tabel 4.3.2 Hasil <i>Fisher's Exact Test</i>	54
Tabel 4.3.3 Hubungan Penggunaan Antibiotik Empiris Rasional dengan Penurunan Suhu Tubuh	55
Tabel 4.3.4 Hasil <i>Fisher's Exact Test</i>	55
Tabel 4.3.5 Hubungan Penggunaan Antibiotik Empiris Rasional dengan Perbaikan Gejala Gastrointestinal	56
Tabel 4.3.6 Hasil Uji <i>Fisher's Exact Test</i>	56
Tabel 4.3.7 Hubungan Penggunaan Antibiotik Empiris Rasional dengan <i>Clinical Outcomes</i> Pasien Demam Tifoid	57
Tabel 4.3.8 Hasil Uji <i>Pearson Chi-square</i>	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2. 1 Alur Evaluasi Antibiotik Metode <i>Gyssens</i>	28
Gambar 2. 2 Kerangka Teori Penelitian.....	40
Gambar 2. 3 Kerangka Konsep.....	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Surat Izin <i>Pre-survey</i> Penelitian dari RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.....	78
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	79
Lampiran 3. <i>Ethical Clearance</i> RSUD Dr. H. Abdul Moeloek	80
Lampiran 4. Dokumentasi Pengambilan Data	81
Lampiran 5. Data Penelitian	82
Lampiran 6. Hasil Analisis Penelitian.....	84

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam tifoid atau merupakan infeksi akut pada sistem pencernaan yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella enterica serovar typhi* (*S.typhi*) yang dapat ditularkan melalui feses, urin, atau sekret penderita dan dapat juga ditularkan melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi (Verliani, 2022; Levani & Prasty, 2020). *World Health Organization* (WHO) memperkirakan terdapat sekitar 11–20 juta kasus demam tifoid setiap tahunnya di seluruh dunia dengan angka kematian mencapai 128.000–161.000 jiwa. Penyakit ini banyak dijumpai di kawasan Afrika, Asia Selatan, serta Asia Tenggara, dan diperkirakan 70% kematian akibat tifoid terjadi di Asia. Di Indonesia sendiri, demam tifoid termasuk salah satu penyakit endemis dengan prevalensi kasus sekitar 55.098 jiwa dan angka kematian 2,06% dari total penderita. Kasus demam tifoid juga menyumbang sekitar 1,6% dari populasi dan menempati urutan ke-10 dari daftar 15 penyebab kematian utama di semua kelompok usia (Husna, 2023).

Berdasarkan data Sistem Kewaspadaan Dini dan Respon (SKDR) tahun 2019, provinsi Lampung tercatat sebagai daerah dengan kasus suspek demam tifoid tertinggi, yakni 244.071 kasus. Kota Bandar Lampung menempati posisi tertinggi dengan 11.387 kasus yang tersebar di seluruh kecamatan, meningkat signifikan dibanding tahun 2015 yang hanya 165 kasus. Kondisi ini menunjukkan bahwa demam tifoid masih menjadi masalah kesehatan serius yang memerlukan perhatian khusus dari berbagai pihak (Husna, 2023; Putri, 2022; Tobing, 2022).

Demam tifoid memiliki *case fatality rate* sebesar 10-30%, tetapi dapat turun menjadi 1-4% jika mendapat terapi yang tepat (Hartanto, 2021). Salah satu prinsip tata laksana demam tifoid adalah terapi antibiotik, baik empiris maupun definitif. Pemberian antibiotik empiris pada 48-72 jam pertama pengobatan bertujuan untuk mengeradikasi atau menghambat pertumbuhan bakteri sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologi. WHO merekomendasikan azitromisin, seftriakson, dan ciprofloxacin sebagai terapi empiris demam tifoid (Kuehn *et al.*, 2022; Putri & Oktaviantika, 2023). Penggunaan antibiotik secara bijak adalah penggunaan antibiotik secara rasional yang bertujuan untuk meningkatkan luaran klinis atau *outcomes* pasien secara terkoordinasi yang meliputi penegakkan diagnosis, pemilihan jenis antibiotik, dosis, interval, rute, dan durasi (Kemenkes RI, 2021). Oleh karena itu, pemberian antibiotik harus dilakukan serasional mungkin sehingga dapat mengurangi morbiditas, mortalitas, serta mengurangi kejadian resistensi bakteri (Yasir & Merliyanti, 2023).

Penggunaan antibiotik secara berlebihan dan tidak tepat masih menjadi masalah serius di seluruh dunia, dengan proporsi mencapai 20-50% dari total pemakaian. Menurut Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Amerika Serikat, sekitar 50 juta dari 150 juta resep antibiotik yang diberikan sebenarnya tidak diperlukan. Di negara-negara maju, sekitar 13–37% pasien rawat inap menerima terapi antibiotik, baik tunggal maupun kombinasi. Sementara itu, di negara berkembang, angka penggunaannya bahkan lebih tinggi, yaitu mencapai 30–80% (Hudi & Ranti, 2020). Penggunaan antibiotik yang tidak rasional pada terapi demam tifoid akan meningkatkan kejadian resistensi antibiotik terhadap bakteri *Salmonella typhi* sehingga dapat menyebabkan perburukan kondisi klinis pasien yang berkepanjangan, terjadinya splenomegali dan hepatomegali, serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien (Lumbantobing & Sinurat, 2017; Sanjaya *et al.*, 2022).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Putri & Oktavilantika (2023), diketahui bahwa 15,4% pasien rawat inap demam tifoid mendapatkan terapi antibiotik yang tidak rasional, serta terdapat hubungan signifikan antara lama rawat inap/*length of stay* (LOS) dengan rasionalitas penggunaan antibiotik, yaitu pasien dengan LOS 1–3 hari sebagian besar mendapat terapi rasional, sedangkan pasien dengan LOS lebih dari 7 hari cenderung mendapat terapi yang tidak rasional. Selanjutnya, penelitian yang dilakukan oleh Hidayah *et al.* (2020), menyatakan bahwa pasien demam tifoid anak yang mendapat terapi seftriakson menunjukkan efektivitas lebih tinggi dibandingkan sefotaksim, ditandai dengan penurunan suhu tubuh lebih cepat, lama rawat inap lebih singkat, serta biaya terapi yang lebih *cost-effective*. Temuan tersebut linier dengan penelitian yang dilakukan oleh Kuehn *et al.* (2022) yang menunjukkan bahwa ceftriaxone masih efektif dan aman digunakan, sedangkan cefixime cenderung memiliki angka *clinical failure* dan kekambuhan yang lebih tinggi dibanding fluorokuinolon sehingga menegaskan bahwa penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat berdampak langsung pada *clinical outcomes* pasien, sekaligus mempercepat munculnya resistensi antimikroba.

Berdasarkan uraian di atas, dapat diketahui bahwa penggunaan antibiotik rasional memegang peran penting dalam tata laksana demam tifoid karena secara langsung memengaruhi luaran klinis pasien serta berkontribusi dalam pencegahan resistensi antimikroba. Namun, hingga saat ini belum terdapat penelitian yang secara khusus menilai hubungan penggunaan antibiotik empiris rasional dengan *clinical outcomes* pasien demam tifoid, khususnya pada populasi dewasa. Hal ini menjadi penting mengingat prevalensi demam tifoid di Indonesia masih tinggi, dengan Provinsi Lampung, terutama Kota Bandar Lampung, mencatat kasus terbanyak, yaitu sebesar 11.837 kasus yang tersebar di seluruh kecamatan. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan penggunaan antibiotik empiris rasional dengan *clinical outcomes* pada

pasien rawat inap demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Pemilihan lokasi ini berdasarkan status RSUD Dr. H. Abdul Moeloek sebagai rumah sakit tipe A pendidikan sehingga rekam medis tersimpan dan dapat digunakan dengan baik, serta tingginya prevalensi kasus demam tifoid yang ditangani, yaitu sebesar 217 kasus di tahun 2024 berdasarkan hasil pre-survei yang dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara penggunaan antibiotik empiris rasional dengan *clinical outcomes* pada pasien rawat inap demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui hubungan penggunaan antibiotik empiris rasional terhadap *clinical outcomes* pada pasien rawat inap demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024.
2. Mengetahui hubungan penggunaan antibiotik empiris rasional terhadap *length of stay* (LOS) pada pasien rawat inap demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024.

1.3.2 Tujuan Khusus

- A. Untuk mengetahui karakteristik pasien rawat inap demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024.
- B. Untuk mengetahui profil penggunaan antibiotik pasien rawat inap demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024.
- C. Untuk mengetahui rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

- A. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan dan pengalaman baru bagi peneliti khususnya mengenai penggunaan antibiotik dan perbaikan klinis pada pasien demam tifoid.
- B. Penelitian ini dapat menjadi sumber data bagi peneliti lain untuk mengembangkan penelitian selanjutnya.
- C. Penelitian ini dapat memperkaya literatur ilmiah di bidang mikrobiologi dan penyakit dalam, khususnya mengenai efektivitas penggunaan antibiotik rasional dalam penanganan kasus demam tifoid.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi panduan dan memberikan pengetahuan kepada instansi kesehatan mengenai penggunaan antibiotik dan perbaikan klinis pada pasien rawat inap demam tifoid sehingga dapat memperoleh penanganan/pengobatan yang cepat, efektif, dan efisien pada pasien rawat inap demam tifoid.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

2.1.1 Definisi

Demam tifoid atau tifus merupakan masalah kesehatan umum pada populasi umum yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau atau *Salmonella paratyphi A, B* dan *C* yang menyebabkan infeksi akut pada usus halus. Demam tifoid dapat ditularkan secara fekal dan oral yang masuk ke dalam tubuh manusia melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi oleh bakteri (Anggraini *et al.*, 2022; Mustofa *et al.*, 2020). Penyakit ini dapat dikatakan sebagai penyakit demam akut karena penderita demam tifoid akan mengalami demam pada sore atau malam hari kemudian dilanjutkan dengan menggigil, sakit kepala, anoreksia, mual, gangguan pencernaan, batuk kering, dan nyeri otot (Singgalinging, 2025).

Demam tifoid merupakan penyakit sistemik berat yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* dan manusia merupakan satu-satunya reservoir. Penularan demam tifoid dapat terjadi melalui makanan atau air yang terkontaminasi oleh feses penderita, maupun melalui kontak langsung antar individu. Masa inkubasi berlangsung sekitar 1–2 minggu sebelum muncul gejala berupa demam terus-menerus, sakit kepala, malaise, batuk, ruam, serta pembesaran limpa. Pada orang dewasa dapat terjadi konstipasi, meskipun diare juga dapat muncul pada fase tertentu. Infeksi *Salmonella typhi* dapat menimbulkan komplikasi serius seperti perforasi usus dan perdarahan, serta penyebaran bakteri ke aliran darah dan organ-organ lain. Tanpa

pengobatan yang adekuat, demam tifoid memiliki *case-fatality rate* sekitar 10%. Terapi antibiotik secara signifikan telah menurunkan angka kematian, tetapi resistensi antimikroba kini menjadi masalah yang semakin meningkat sehingga didapatkan bahwa sekitar 3–5% penderita dapat menjadi karier kronis yang dapat mempermudah penyebaran infeksi (The European Centre for Disease Prevention and Control, 2021).

Demam tifoid adalah penyakit menular yang masih menjadi masalah kesehatan global, terutama di daerah dengan sanitasi, air bersih, dan kebersihan yang buruk. Penyakit ini bersifat endemik di banyak negara berkembang, salah satunya Indonesia. Penularan penyakit dapat melalui konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi serta kontak dekat dengan penderita. Faktor risiko utama meliputi pengelolaan makanan yang tidak higienis, praktik penjamah makanan yang buruk, serta keterbatasan akses terhadap sarana air bersih dan sanitasi yang layak (Lubis *et al.*, 2024). Di Indonesia sendiri, kejadian demam tifoid berhubungan dengan rumah tangga, seperti adanya riwayat keluarga dengan demam tifoid dan kebiasaan-kebiasaan, seperti tidak cuci tangan menggunakan sabun, penggunaan piring bersama untuk makan, dan tidak tersedia tempat buang air besar di dalam rumah (Anggraini *et al.*, 2022; Hartanto, 2021).

Berdasarkan pendapat para ahli yang telah disebutkan di atas, dapat disimpulkan bahwa demam tifoid merupakan penyakit infeksi akut pada saluran pencernaan yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*, ditularkan terutama melalui jalur fekal-oral, dan masih menjadi masalah kesehatan global maupun nasional. Penyakit ini ditandai dengan gejala demam berkepanjangan disertai gangguan sistemik lain, berpotensi menimbulkan komplikasi serius, serta dapat menimbulkan karier kronis yang mempermudah penularan. Faktor risiko utama berkaitan dengan sanitasi yang buruk, kebersihan

makanan, serta perilaku hidup sehari-hari, sehingga upaya pencegahan dan pengobatan yang tepat sangat diperlukan untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat demam tifoid.

2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan laporan dari *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2020, terdapat 11-21 juta kasus demam tifoid dan terdapat sekitar 128.000-161.000 kasus kematian per tahunnya. Prevalensi kasus demam tifoid tanpa pengobatan adalah 10-30%, tetapi dengan pengobatan yang tepat dapat menurun menjadi 1-4% (Anggraini et al., 2022). Demam tifoid terjadi di seluruh dunia, khususnya pada negara yang tingkat kebersihannya sangat rendah. Mayoritas kasus terjadi di sub-sahara Afrika dan Asia Tenggara dan merupakan penyakit endemis di Afrika, Asia, Karibia, Oseania, dan Amerika, tetapi 80% kasus terjadi di India, Bangladesh, Cina, Indonesia, Laos, Nepal, Pakistan, atau Vietnam (Lumbantobing & Sinurat, 2017).

Di Indonesia, prevalensi kasus demam tifoid adalah 1,6% dari populasi dan termasuk dalam 15 penyebab kematian utama di semua kelompok usia. Penanganan jumlah kasus demam tifoid mencapai 760/100.000 penduduk per tahun atau sekitar 600.000 kasus dan 1,5 juta kasus per tahun di seluruh provinsi, dengan Aceh, Banten, dan Jawa Barat menempati provinsi yang memiliki kasus demam tifoid tertinggi di Indonesia (Anggraini et al., 2022; Tobing, 2022). Berdasarkan data Profil Kesehatan Indonesia tahun 2018, didapatkan angka kejadian demam tifoid mencapai 500 per 100.000 orang penduduk dengan angka kematian yang mencapai 0,6-5%. Prevalensi kasus demam tifoid bervariasi berdasarkan kategori usia, didapatkan urutan pertama diduduki oleh populasi usia 5-14 tahun, diikuti oleh usia 1-4 tahun, diikuti oleh usia 15-24 tahun, dan urutan terakhir diduduki oleh usia <1 tahun (Singgalinging, 2025).

Demam tifoid masih menjadi masalah kesehatan di Provinsi Lampung. Prevalensi demam tifoid di provinsi ini tercatat sebesar 1,6% dengan distribusi kasus di seluruh kabupaten/kota, berkisar antara 0,2%–3,5%. Data Sistem Kewaspadaan Dini dan Respon (SKDR) tahun 2019 melaporkan bahwa Lampung menempati posisi tertinggi jumlah kasus suspek demam tifoid di Indonesia, yakni sebanyak 244.071 kasus. Kota Bandar Lampung menjadi daerah dengan kasus tertinggi, mencapai 11.387 kasus pada tahun 2019 dan mengalami peningkatan signifikan dibandingkan tahun 2015 yang hanya berjumlah 165 kasus. Selain itu, data Puskesmas Rawat Inap Kemiling juga memperlihatkan tren peningkatan kasus, yaitu 285 pasien pada tahun 2020, 378 pasien pada tahun 2021, dan 388 pasien hanya dalam periode Januari–Agustus 2022 (Putri, 2022).

2.1.3 Etiologi

Demam tifoid disebabkan oleh *Salmonella enterica serovar Typhi* (*S. typhi*) atau *Salmonella enterica serovar Paratyphi A, B, dan C*. *S. typhi* merupakan bakteri berbentuk batang, berukuran 0,7-1,5 μ m dan 2,0-5 μ m Gram negatif, bersifat aerob, tidak membentuk spora, dan menjadi penyebab utama infeksi tifoid. Bakteri ini memiliki beberapa antigen penting, yaitu antigen O (lipopolisakarida dinding sel), antigen H (protein flagel), antigen kapsular (polisakarida pelindung), serta protein membran luar (OMP) yang berperan dalam respons imun dan efektivitas vaksin. Selain itu, *S. typhi* juga dapat melepaskan endotoksin yang memicu timbulnya antibodi aglutinasi (Sabilla & Rahma, 2024; Tobing, 2022).

Bakteri ini berperan memicu proses inflamasi lokal pada area tempat perkembangbiakannya dengan merangsang sintesis serta pelepasan zat pirogen dan aktivasi leukosit di jaringan yang terinfeksi. Mekanisme ini menimbulkan respons demam, sedangkan peningkatan

jumlah bakteri dalam aliran darah (*bakteremia*) akan memperberat infeksi dan berkontribusi pada kenaikan suhu tubuh yang lebih tinggi (Fahima, 2023).

Penularan demam tifoid dapat terjadi antarorang secara *fecal-oral* yang sangat dipengaruhi oleh faktor kebersihan dan sanitasi (Sukanto & Sari, 2025). Penularan dapat terjadi secara langsung maupun tidak langsung dan menyerang lambung dan usus. Penularan secara tidak langsung dapat terjadi melalui makanan dan minuman binatang perantara (yang berfungsi sebagai vektor dan reservoir), perilaku *self-hygiene* yang tidak baik, serta pengelolaan makanan yang tidak bersih (Singgalinging, 2025).

2.1.4 Patofisiologi

Demam tifoid dapat terjadi karena adanya infeksi oleh *Salmonella sp.* yang didahului oleh konsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi. Kadar bakteri yang dapat menginfeksi biasanya sekitar $200\text{-}10^6$ *colony forming units* (CFU). Ketika bakteri tertelan dan masuk ke saluran pencernaan, sebagian akan dimusnahkan di lambung dan sebagian yang lolos akan masuk ke dalam usus halus. Pada kondisi imunitas (IgA) mukosa usus yang kurang optimal, bakteri mampu menembus lapisan mukus dan mencapai sel M pada *Peyer's patch*. Setelah melewati epitel, *Salmonella* difagositosis oleh makrofag dan apabila bakteri dapat menghambat fagositosis, maka tetap dapat bertahan hidup (Hartanto, 2021).

Bakteri yang berada dalam makrofag kemudian menyebar ke kelenjar getah bening mesenterika, masuk ke sirkulasi melalui duktus torasikus, dan menyebabkan bakteremia tahap pertama yang umumnya masih asimptomatis. Selanjutnya, bakteri akan menyebar ke organ retikuloendotelial seperti hati dan limpa, berproliferasi, lalu masuk kembali ke sirkulasi darah sehingga menyebabkan bakteremia

tahap dua yang biasanya disertai gejala klinis sistemik. Bakteri juga dapat mengolonisasi kandung empedu, dikeluarkan bersama cairan empedu ke lumen usus, sebagian dieliminasi melalui feses, dan sebagian lain kembali masuk ke aliran darah (Hartanto, 2021).

Kolonisasi bakteri ini memicu rekrutmen sel mononuklear dan limfosit yang berlebihan ke *Peyer's patch* sehingga terjadi hiperplasia dan nekrosis. Proses ini dapat menimbulkan erosi pembuluh darah serta perdarahan saluran cerna. Selain itu, keterlibatan hati melalui respons imun spesifik dapat menyebabkan hepatomegali. Peningkatan jumlah bakteri dalam darah (bakteremia) berperan dalam pelepasan pirogen dan aktivasi leukosit, yang pada akhirnya menimbulkan demam sebagai gejala utama demam tifoid (Hartanto, 2021).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Gejala demam tifoid biasanya muncul setelah masa inkubasi 7–14 hari, tetapi dapat bervariasi dari 3 hari hingga 3 minggu bahkan sampai 3 bulan, tergantung pada strain bakteri, jumlah kuman yang masuk, serta kondisi penderita. Gejala dapat bervariasi dari spektrum ringan hingga berat. Pada minggu pertama, keluhan umumnya berupa demam yang meningkat perlahan terutama sore hingga malam hari, disertai sakit kepala, nyeri otot, mual, muntah, gangguan pencernaan (diare atau konstipasi), anoreksia, rasa tidak nyaman di perut, batuk, dan kadang epistaksis. Memasuki minggu kedua, gejala lebih khas seperti bradikardia relatif, lidah kotor, hepatomegali, splenomegali, meteorismus, serta perubahan status mental mulai dari somnolen hingga delirium. *Rose spot* berupa ruam makulopapular berwarna merah muda pucat juga dapat muncul di dada pada akhir minggu pertama dan biasanya menghilang dalam 2–5 hari (Hartanto, 2021; Tobing, 2022).

2.1.6 Diagnosis Demam Tifoid

Diagnosis demam tifoid dapat ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan, di antara lain pemeriksaan laboratorium, serologi, bakteriologi, dan pemeriksaan molekuler, seperti *polymerase chain reaction* (PCR). Pada pemeriksaan darah tepi dapat ditemukan leukopenia, leukositosis, atau jumlah leukosit normal, disertai aneosinofilia, limfopenia, anemia ringan, dan kadang trombositopenia. Laju endap darah biasanya meningkat, sedangkan enzim hati, SGOT dan SGPT dapat mengalami peningkatan ringan, tetapi dapat kembali normal setelah pasien sembuh (Hartanto, 2021; Tobing, 2022)

Metode pemeriksaan serologi yang sering digunakan antara lain uji Widal, pemeriksaan antibodi IgM/IgG *Salmonella*, dan berbagai tes berbasis deteksi antibodi. Uji Widal mendekripsi adanya aglutinasi antara antibodi dan antigen *Salmonella typhi*, yaitu antigen O (somatik) dan H (flagel). Aglutinin O biasanya meningkat pada hari ke-6–8 infeksi dan bertahan hingga 4–6 bulan, sedangkan aglutinin H meningkat pada hari ke-10–12 dan dapat bertahan 9–12 bulan. Pemeriksaan lain seperti Typhidot dan Typhidot-M mendekripsi antibodi IgM dan/atau IgG spesifik terhadap protein membran luar *S. typhi*, dengan hasil positif dapat muncul sejak 2–3 hari setelah infeksi. Namun, keberadaan IgG tidak dapat membedakan infeksi akut dengan fase konvalesen, sehingga deteksi pada IgM lebih spesifik (Hartanto, 2021; Tobing, 2022).

Selain itu, *rapid test* seperti Tubex dan *dipstick* juga dapat digunakan dalam penegakkan diagnosis. Pemeriksaan Tubex TF saat ini banyak digunakan sebagai alat bantu diagnosis, terutama di negara berkembang dengan keterbatasan fasilitas laboratorium. Metode ini meliputi deteksi antibodi IgM terhadap antigen O9 lipopolisakarida *S. typhi* (Tubex) maupun antibodi IgM terhadap *S. typhi* (Typhidot).

Keduanya dilaporkan memiliki sensitivitas sekitar 70% dan spesifisitas mendekati 80%. Pada pemeriksaan Tubex TF, skor lebih dari 4 dianggap menunjukkan adanya infeksi, sedangkan skor ≥ 6 mengindikasikan kemungkinan infeksi tifoid yang lebih kuat (Sukanto & Sari, 2025). Sedangkan, uji *dipstick* menggunakan strip antigen lipopolisakarida untuk mendeteksi antibodi IgM di serum atau darah utuh. Uji *dipstick* bermanfaat pada pasien dengan gejala tifoid, tetapi hasil kultur negatif karena dapat dilakukan dengan volume darah yang sedikit dan tanpa peralatan laboratorium khusus. Metode kultur darah tetap dianggap sebagai *gold standard* diagnosis tifoid. Pemeriksaan molekuler seperti *polymerase chain reaction* (PCR) kini mulai digunakan karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi (Hartanto, 2021; Tobing, 2022).

2.2 Terapi Demam Tifoid

2.2.1 Prinsip Terapi Demam Tifoid

Tata laksana atau terapi demam tifoid terdiri dari tata laksana suportif, simptomatik, dan kausatif. Tata laksana kausatif dapat menggunakan antibiotik, baik empiris maupun definitif. Tata laksana suportif meliputi tirah baring, kontrol dan monitor tanda-tanda vital (tekanan darah, nadi, suhu, dan kesadaran), konsumsi obat-obatan, dan diet tinggi kalori serta tinggi protein. Tata laksana simptomatik dapat diberikan antipiretik, seperti parasetamol atau apabila terdapat keluhan gastrointestinal dapat diberikan antiemetik seperti ondansentron (Sukanto & Sari, 2025).

2.2.2 Terapi Antibiotik pada Demam Tifoid

Pilihan terapi antibiotik pada demam tifoid sangat dipengaruhi oleh pola sensitivitas *S. typhi* dan *S. paratyphi* di masing-masing daerah. Obat lini pertama yang dahulu digunakan adalah kloramfenikol,

ampisilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol, tetapi resistensi terhadap ketiganya kini banyak dilaporkan. Obat golongan fluorokuinolon, khususnya siprofloksasin, merupakan terapi yang sangat efektif karena tingkat kesembuhan tinggi, relaps rendah, serta risiko *carrier* yang minimal. Pasien dengan kasus ringan umumnya dapat ditangani dengan antibiotik oral dan antipiretik, sedangkan pasien dengan gejala berat seperti muntah persisten, diare, atau distensi abdomen memerlukan rawat inap serta pemberian antibiotik parenteral, misalnya sefalosporin generasi ketiga atau fluorokuinolon, sesuai pola resistensi lokal. Lama terapi biasanya sekitar 10 hari atau hingga 5 hari setelah demam mereda (Hartanto, 2021).

Pilihan terapi antibiotik dapat dilihat pada tabel di bawah ini:

Tabel 2. 1 Pilihan terapi antibiotik pasien demam tifoid

Jenis Antibiotik	Rute	Dosis	Durasi
Seftriakson	IM/IV	1-2 g/hari (IV)	7-10 hari
Ciprofloxacin, Levofloxacin, atau golongan florokuinolon lain	Oral/IV	Diberikan dalam dosis penuh sesuai rekomendasi	7-10 hari
Azitromisin	Oral	2x500 mg/hari	5 hari
Sefiksim-ofloksasin	Oral	200-400 mg	7-14 hari

Sumber: Veeraraghavan *et al.* (2018)

Menurut Katzung (2018), pada kasus infeksi bakteri *Salmonella* sp., terapi empiris lini pertama yang direkomendasikan adalah golongan fluorokuinolon, seperti ciprofloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, dan ofloxacin, serta antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga seperti ceftriaxone. Sebagai alternatif terapi empiris, dapat digunakan kloramfenikol, ampicillin, atau trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) pada kondisi tertentu atau apabila terdapat keterbatasan terhadap obat lini pertama.

Dosis levofloksasin yang dapat digunakan dalam terapi demam tifoid pada dewasa adalah 500–750 mg per hari dengan durasi 7–10 hari. Ciprofloxacin dapat diberikan sebanyak 2 × 500 mg secara oral atau

200–400 mg tiap 12 jam secara intravena, dengan durasi terapi selama 7–14 hari. Kloramfenikol diberikan dengan dosis 3×25 mg/kg per hari melalui rute oral atau intravena, atau alternatifnya 4×500 mg per hari, dengan durasi terapi 14 hari. Cefixime sebagai sefalosporin generasi ketiga juga dapat digunakan dengan dosis 1–2 kali 200–400 mg per hari secara oral selama 7–14 hari. Azitromisin diberikan dengan dosis 1×500 mg per hari secara oral selama 5–7 hari. Sementara itu, sefotaksim digunakan dengan dosis 1–2 gram setiap 6–12 jam secara intravena, tergantung tingkat keparahan dan kondisi klinis pasien (Katzung, 2018; Loscalzo, *et al.*, 2010; Gunawan *et al.*, 2015).

Antibiotik diberikan dengan tujuan mengatasi infeksi sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas. Beberapa antibiotik bersifat bakterisidal maupun bakteriostatik. Selain menekan pertumbuhan atau membunuh bakteri, pemberian antibiotik juga dapat memengaruhi interaksi antara patogen dan sistem imun inang sehingga efikasi terapi antibiotik tidak hanya ditentukan oleh aktivitas obat terhadap bakteri, tetapi juga bergantung pada respons imun inang, terutama sistem imun bawaan (*innate*), seperti makrofag dan sel dendritik yang berperan dalam proses eliminasi bakteri (*clearance*) (Anuforom *et al.*, 2016).

Pada demam tifoid, bakteri *Salmonella typhi* akan menginfeksi manusia melalui saluran cerna, kemudian menginvasi sel epitel usus sampai ke sel mikrofold (*M cell*) pada *Peyer's patches*. Proses ini memfasilitasi translokasi bakteri dari epitel menuju jaringan limfoid, termasuk masuk ke dalam makrofag dan sel dendritik. Selanjutnya, bakteri dapat bertahan hidup di dalam sel fagosit melalui faktor virulensi yang dikode oleh *Salmonella pathogenicity islands* (SPI) yang akan memodifikasi fagosom menjadi vakuola yang berisi bakteri sebagai tempat bakteri bereplikasi. Hal ini dapat mengaktifkan sistem imun dan memicu respon inflamasi (Anuforom *et al.*, 2016).

Sistem imun *host* akan mengenali produk bakteri dan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) melalui *toll-like receptors* (TLR), di antara lain yaitu, TLR2 (lipoprotein), TLR4 (lipopolisakarida), TLR5 (flagelin), dan TLR9 (CpG DNA). Aktivasi TLR akan memicu jalur pensinyalan sistem imun yang mendorong pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 sehingga dapat memperkuat respons inflamasi yang akan menimbulkan gejala. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwasanya pemberian antibiotik dapat mengubah regulasi TLR dan sitokin inflamasi, serta dapat memodulasi interaksi antara bakteri dengan sistem imun sehingga akan berdampak pada perbaikan klinis pasien (Anuforom *et al.*, 2016)

Seftriakson adalah salah satu antibiotik yang termasuk ke dalam golongan antibiotik β -laktam yang digunakan dalam terapi demam tifoid dan menargetkan dinding sel bakteri. Antibiotik golongan ini akan menghambat pembentukan peptidoglikan melalui ikatan pada *penicillin-binding proteins* (PBP)/transpeptidase sehingga proses *cross-linking* peptidoglikan akan terhenti dan dinding sel menjadi tidak stabil hingga bakteri akhirnya lisis. Mekanisme aksi yang dimiliki oleh seftriakson ini memiliki potensi baik terhadap eradikasi bakteri Gram-negatif dan memiliki angka kesembuhan yang tinggi pada demam tifoid. Selain itu, didukung juga oleh waktu paruh yang relatif panjang serta mampu terdistribusi ke berbagai jaringan dan cairan tubuh (Al Kraiem *et al.*, 2018)

Seftriakson memiliki karakteristik bakterisidal *time-dependent killing* sehingga efektivitasnya bergantung dengan lamanya konsentrasi obat bebas berada di atas konsentrasi hambat minimum ($fT > MIC$). Sebaliknya, golongan antibiotik lain yang juga turut direkomendasikan sebagai lini empiris, seperti kuinolon, memiliki karakteristik bakterisidal *concentration-dependent killing*. Hal ini bermakna bahwasanya efektivitasnya dipengaruhi oleh besarnya

paparan konsentrasi obat terhadap bakteri (rasio *AUC/MIC* atau *Cmax/MIC*). Oleh karena karakteristik tersebut, antibiotik dapat mempercepat *clearance* bakteremia sehingga akan berkontribusi terhadap perbaikan gejala klinis yang dikeluhkan pasien, seperti penurunan suhu tubuh dan perbaikan gejala gastrointestinal (Katzung, 2018).

Selain itu, terdapat beberapa penelitian yang mendukung bahwasanya seftriakson memiliki durasi perbaikan klinis yang relatif cepat pada pasien demam tifoid. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Hidayah *et al.* (2020), dilaporkan bahwa rata-rata lama rawat inap pasien demam tifoid anak yang diberi seftriakson adalah sebesar 3,53 hari dan waktu bebas demam memiliki rata-rata sebesar 2,73 hari. Hal serupa juga dilaporkan oleh NSW Health (2019), bahwasanya setelah pemberian antibiotik, gejala klinis, termasuk gejala gastrointestinal mulai membaik secara nyara di hari ke-4 hingga hari ke-7 pengobatan.

2.2.3 Rasionalitas Penggunaan Antibiotik

2.2.3.1 Definisi Antibiotik Empiris

Antibiotik adalah obat yang digunakan dalam mengobati penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Antibiotik dapat bersifat bakteriostatik (menghambat berkembang biaknya bakteri) atau bakteriosidal (membunuh bakteri). Antibiotik dapat dikelompokkan berdasarkan mekanisme kerja, struktur kimia, dan spektrum aktivitas antibakterinya, yaitu terhadap bakteri Gram-positif, Gram-negatif, aerob, dan anaerob (Kemenkes RI, 2021)

Pemberian antibiotik empiris pada 48-72 jam pertama pengobatan bertujuan untuk meng eradikasi atau menghambat pertumbuhan bakteri sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologis (Putri & Oktavilantika, 2023). Ketepatan

pemilihan antibiotik empiris dapat menghambat maupun memperlambat proses perkembangan penyakit sehingga dapat mencegah komplikasi dan meningkatkan atau mencapai kualitas hidup pasien yang lebih baik (Sakaningrum *et al.*, 2023).

2.2.3.2 Definisi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik

Penggunaan antibiotik berbeda dengan penggunaan jenis obat lainnya karena harus memerhatikan pasien, obat, dan karakteristik infeksi yang akan ditangani. Antibiotik harus digunakan secara serasional mungkin untuk mencapai tujuan terapi. Ketahanan individu, virulensi, mikroorganisme, serta farmakodinamik dan farmakokinetik adalah beberapa komponen yang harus dipertimbangkan saat memilih antibiotik. Bakteri yang resisten terhadap antibiotik merupakan efek terburuk dari penggunaan antibiotik yang tidak rasional (Wilsya *et al.*, 2021).

Penggunaan antibiotik secara bijak atau *antibiotics stewardship* adalah penggunaan antibiotik secara rasional dengan mempertimbangkan dampak muncul dan menyebarnya bakteri resisten. Hal ini bertujuan untuk meningkatkan luaran klinis/*outcome* pasien secara terkoordinasi melalui perbaikan kualitas penggunaan antibiotik yang terdiri dari penegakkan diagnosis, pemilihan jenis antibiotik, dosis, interval, rute, dan durasi (Kemenkes RI, 2021). Penggunaan antibiotik yang tidak rasional pada terapi demam tifoid dapat mengakibatkan peningkatan kejadian resistensi antibiotik terhadap bakteri *Salmonella typhi* yang sudah menjadi masalah resistensi di seluruh dunia (Putri & Oktavilantika, 2023).

2.2.3.3 Kriteria Rasionalitas Antibiotik

Pada tata laksana kasus penyakit akibat infeksi yang memerlukan antibiotik, keputusan untuk memberikan antibiotik harus memenuhi prinsip berikut ini:

1. Tepat Diagnosis
 - a. Tegakkan diagnosis penyakit melalui pemeriksaan klinis, laboratorium, dan pemeriksaan penunjang lain.
 - b. Untuk menetapkan terapi definitif diperlukan pemeriksaan mikrobiologi.
2. Tepat Pasien
 - a. Pertimbangkan faktor risiko, *underlying disease*, dan komorbid.
 - b. Pertimbangkan kelompok khusus, seperti lansia, anak-anak, ibu hamil dan menyusui, bayi, dan neonatus,
 - c. Lakukan penilaian derajat keparahan fungsi organ.
 - d. Telusuri riwayat alergi antibiotik.
3. Tepat Jenis Antibiotik

Pertimbangkan pemilihan jenis antibiotik berdasarkan kemampuan antibiotik mencapai tempat infeksi, keamanan, dampak risiko resistensi, hasil pemeriksaan mikrobiologi, panduan penggunaan antibiotik, tercantum dalam formularium, dan kajian *cost-effective*.
4. Tepat Dosis

Meliberti dosis, rute, pemberian, interval, dan lama pemberian.

 - a. Dosis

Dosis antibiotik dapat ditetapkan dengan mempertimbangkan:

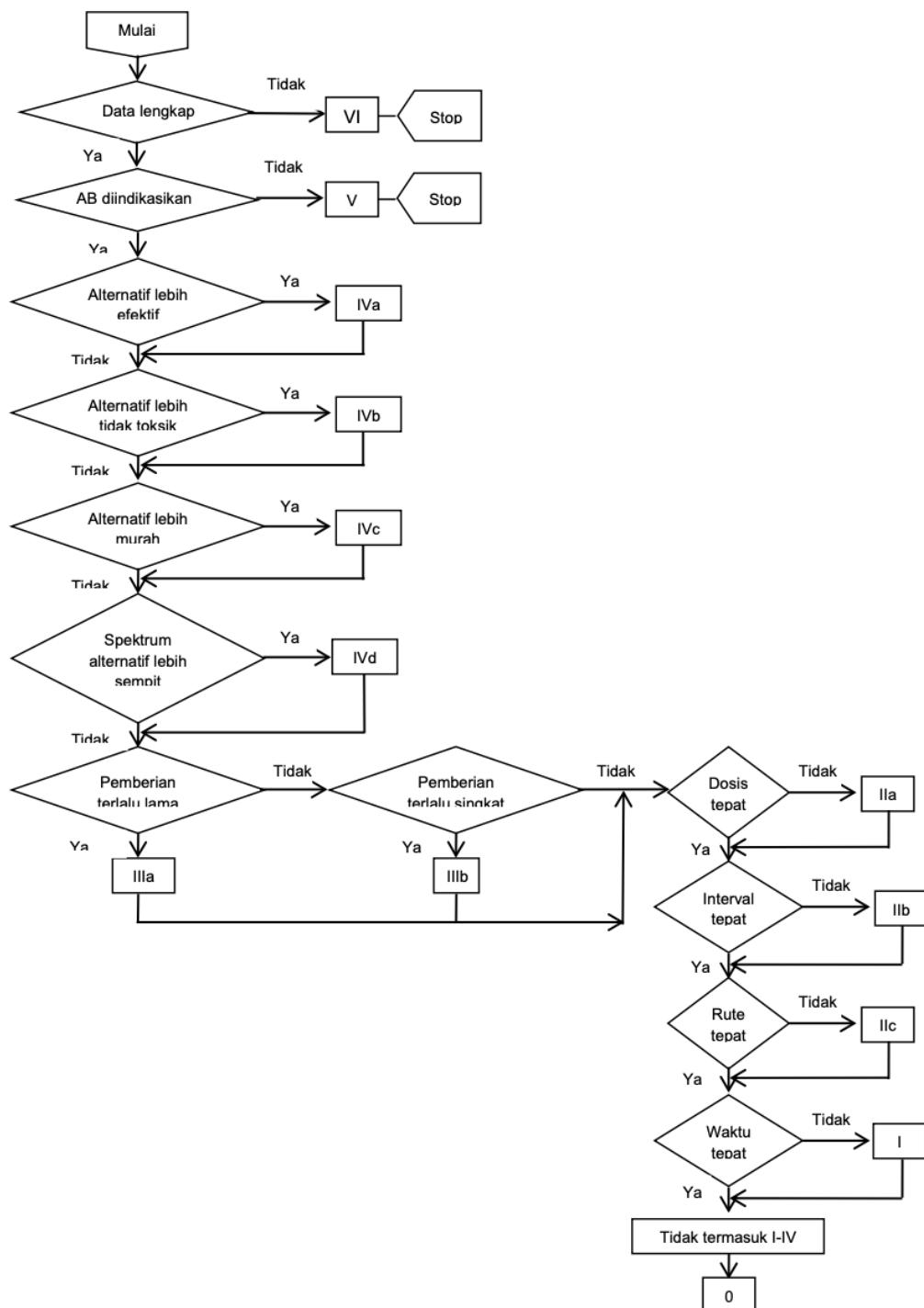
 - i. Tempat infeksi: kemampuan penetrasi antibiotik berbeda-beda di berbagai jaringan.
 - ii. Derajat keparahan infeksi
 - iii. Gangguan fungsi organ eliminasi (hati dan ginjal)

- iv. Hipoalbuminemia (< 2,5 g/dL)
 - v. Berat badan: penentuan dosis antibiotik umumnya diperhitungkan menurut berat badan, seperti pada pasien obesitas, umumnya diperlukan dosis obat yang lebih besar berdasarkan perhitungan rumus *Adjusted Body Weight (AdjBW)*.
 - vi. Rute pemberian: pemberian per oral dapat menjadi pilihan utama. Pada infeksi sedang sampai berat dapat dipertimbangkan untuk menggunakan rute parenteral.
 - vii. Interval pemberian: antibiotik dapat dibedakan menjadi *concentration-dependent antibiotic* dan *time-dependent antibiotic*. Pada antibiotik dengan *time-dependent antibiotic*, efektivitas antimikroba ditentukan oleh lamanya pajanan mikroba terhadap antibiotik di atas kadar MIC.
 - viii. Lama pemberian: durasi ditentukan oleh kemampuannya mengatasi infeksi sesuai dengan diagnosis. Lama terapi dapat diperpanjang pada pasien dengan kondisi tertentu, seperti SLE atau sepsis.
5. Waspada efek samping dan interaksi obat (Kemenkes RI, 2021).

2.2.3.4 Metode Evaluasi Rasionalitas Antibiotik

Evaluasi penggunaan antibiotik merupakan langkah penting dalam upaya mencegah timbulnya resistensi, yang marak terjadi pada tata laksana demam tifoid. Penggunaan antibiotik yang rasional berarti sesuai dengan indikasi klinis, pemilihan obat yang efektif berdasarkan kondisi pasien, serta pemberian dosis yang tepat. Evaluasi dapat dilakukan secara kualitatif maupun kuantitatif. Evaluasi kualitatif bertujuan menilai kualitas penggunaan antibiotik, salah satunya melalui metode *Gyssens*. Kelebihan metode ini adalah bentuknya berupa diagram alur yang memungkinkan penilaian menyeluruh terhadap peresepsi

antibiotik, mencakup pemilihan obat, kemungkinan alternatif yang lebih efektif, aman, murah, atau memiliki spektrum lebih sempit. Selain itu, metode ini juga menilai kesesuaian lama terapi, dosis, interval, rute, dan waktu pemberian obat. Satu peresepan bisa masuk ke lebih dari satu kategori bila ditemukan beberapa alasan ketidaksesuaian sekaligus. Dengan pendekatan ini, terapi empiris maupun terapi definitif setelah hasil mikrobiologi tersedia dapat dievaluasi secara komprehensif (Anggraini *et al.*, 2020).



Gambar 2. 1 Alur Evaluasi Antibiotik Metode *Gyssens*

Sumber: (Kemenkes RI, 2015)

Kategori hasil penilaian (*Gyssens flowchart*):

Kategori 0 : Penggunaan antibiotik tepat dan rasional

Kategori I : tidak tepat saat (*timing*) pemberian antibiotik

Kategori II A : tidak tepat dosis pemberian antibiotik

Kategori II B : tidak tepat interval pemberian antibiotik

Kategori II C : tidak tepat rute pemberian antibiotik

Kategori III A : pemberian antibiotik terlalu lama

Kategori III B : pemberian antibiotik terlalu singkat

Kategori IV A : tidak tepat pilihan antibiotik karena ada antibiotik lain yang lebih efektif

Kategori IV B : tidak tepat pilihan antibiotik karena ada antibiotik lain yang lebih aman

Kategori IV C : tidak tepat pilihan antibiotik karena ada antibiotik lain yang lebih murah

Kategori IV D : tidak tepat pilihan antibiotik karena ada antibiotik lain dengan spektrum lebih sempit

Kategori V : tidak ada indikasi pemberian antibiotik

Kategori VI : data tidak lengkap sehingga penggunaan antibiotik tidak dapat dinilai (Kemenkes RI, 2015).

2.2.4 Resistensi Antibiotik

Resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan masalah kesehatan global yang dapat terjadi secara alami maupun akibat penggunaan yang tidak tepat. Terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan kejadian resistensi antibiotik, di antaranya akses antibiotik yang mudah, kurangnya pengawasan, penggunaan obat tidak rasional, serta pola peresepan yang keliru. Kondisi ini membuat bakteri menjadi kebal, meningkatkan morbiditas dan mortalitas, serta dapat terjadi melalui mutasi maupun transfer gen antar bakteri. Data menunjukkan bahwasanya di provinsi Lampung, 86% rumah tangga menyimpan antibiotik tanpa resep yang menjadikan Lampung menempati peringkat ke-2 di Indonesia dalam hal penyimpanan antibiotik tanpa resep. Hal ini menunjukkan bahwa pemahaman publik terkait manfaat, penggunaan, dan dampak dari penggunaan antibiotik masih lemah (Sukertiasih *et al.*, 2021).

Resistensi antibiotik pada *Salmonella typhi* merupakan tantangan serius dalam pengendalian demam tifoid karena membatasi pilihan terapi dan meningkatkan risiko kegagalan pengobatan. Sebelum adanya antibiotik, demam tifoid sulit ditangani karena risiko kekambuhan, komplikasi, dan *carrier*. Pada tahun 1948, kloramfenikol menjadi lini pertama terapi, tetapi dalam dua tahun sudah ditemukan kasus resistensi. Sejak 1970-an, resistensi semakin meluas akibat transfer gen horizontal sehingga muncul wabah *Salmonella typhi* resisten kloramfenikol di Meksiko. Setelah itu, ampicilin dan trimetoprim-sulfametoksazol banyak digunakan, tetapi pada awal 1990-an muncul strain *multidrug-resistant* (MDR) yang resisten terhadap ketiga antibiotik tersebut. Selanjutnya, fluoroquinolone, terutama siprofloxacin, menjadi terapi pilihan, tetapi dalam beberapa dekade terakhir kasus resistensi meningkat terhadap golongan ini, terutama di Asia Selatan. Hal ini mendorong

penggunaan azitromisin dan sefalosporin generasi ketiga sebagai lini terakhir (Akram *et al.*, 2020).

Dalam beberapa tahun terakhir, strain MDR *Salmonella typhi* haplotipe H58 semakin meluas di Asia dan Afrika, dengan angka resistensi terhadap berbagai antibiotik termasuk kuinolon dilaporkan meningkat. Kasus *extensively-drug resistance* (XDR) tifoid pertama kali muncul di Sindh, Pakistan pada tahun 2016, ditandai dengan resistensi hampir terhadap semua lini terapi termasuk seftriakson, yang diduga disebabkan oleh strain H58 dengan plasmid IncY pembawa gen *bla* CTX-M-15. Di Indonesia, penelitian tahun 2020 menunjukkan sekitar 3,7% isolat *S. typhi* memiliki pola MDR, sementara di Pakistan tercatat 5.274 kasus XDR dari total 8.188 kasus demam tifoid pada periode 2016–2018. Keberadaan strain MDR dan XDR ini berimplikasi serius karena meningkatkan angka morbiditas, mortalitas, risiko kekambuhan, kegagalan terapi, serta komplikasi berat seperti perforasi saluran pencernaan (Akram *et al.*, 2020; Sanjaya *et al.*, 2022).

2.3 *Clinical Outcomes* pada Demam Tifoid

2.3.1 Definisi *Clinical Outcomes*

Clinical outcomes atau luaran klinis adalah hasil yang diperoleh pasien setelah menjalani terapi perawatan (Mujiyanti *et al.*, 2021). Salah satu parameter *clinical outcomes* adalah kesembuhan klinis atau *clinical cure*. Salah satu definisi dari kesembuhan adalah hilangnya atau adanya perbaikan dari gejala klinis suatu penyakit (Lukacs, *et al.*, 2024). Dalam konteks demam tifoid, kesembuhan klinis dapat didefinisikan sebagai hilangnya atau adanya perbaikan gejala dan tanda klinis, termasuk demam, serta tidak diperlukannya terapi ulang dan tidak adanya relaps (Kuehn, *et al.*, 2022). Parameter klinis yang dapat digunakan dalam melihat efektivitas pemakaian antibiotik, yaitu

gejala klinis yang dialami pasien, seperti penurunan suhu tubuh dan perbaikan gejala gastrointestinal (Sari *et al.*, 2023; Shafqat *et al.*, 2025).

Sebaliknya, kegagalan klinis (*clinical failure*) dapat didefinisikan sebagai masih adanya gejala atau timbulnya komplikasi yang memerlukan perubahan regimen terapi antibiotik atau perpanjangan durasi terapi, atau bahkan terjadinya kematian yang berhubungan langsung dengan penyakit. Oleh karena itu, kriteria kesembuhan klinis pada demam tifoid dapat ditetapkan sebagai kondisi yang merupakan kebalikan dari kegagalan klinis. Kesembuhan klinis demam tifoid ditandai dengan hilangnya atau membaiknya gejala klinis yang dialami pasien, tidak ditemukannya komplikasi, tidak diperlukannya perubahan maupun perpanjangan terapi antibiotik, serta tidak terjadinya kematian yang berhubungan dengan penyakit selama periode perawatan dan observasi (Kuehn, *et al.*, 2022).

2.3.2 Parameter *Clinical Outcomes*

2.3.2.1 Penurunan Suhu Tubuh

Masa inkubasi demam tifoid umumnya 7–14 hari, tetapi dapat bervariasi antara 6 hingga 30 hari. Pada fase awal, demam biasanya tidak khas dan bersifat fluktuatif, lebih rendah atau normal pada pagi hari, lalu meningkat pada sore hingga malam (demam intermiten). Pola demam sering berbentuk *step-ladder*, yaitu meningkat bertahap setiap hari. Memasuki minggu kedua, demam dapat menjadi lebih tinggi dan menetap (demam kontinu). Jika kondisi pasien membaik, suhu tubuh perlahan menurun pada minggu ketiga hingga kembali normal (Sukanto & Sari, 2025).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hidayah *et al.*, 2020, didapatkan bahwa waktu bebas demam merupakan salah

satu parameter keberhasilan pengobatan demam tifoid. Apabila terdapat penurunan suhu, maka pengobatannya berhasil. Didapatkan juga waktu bebas demam paling cepat ketika menggunakan seftriakson. Hal ini berkaitan dengan spektrum kerja seftriakson yang luas dan efektivitasnya terhadap bakteri Gram negatif sehingga mampu menurunkan demam lebih cepat, yaitu waktu bebas demam rata-rata 14,73 jam sedangkan sefotaksim 18,96 jam. Terdapat beberapa faktor yang dapat memengaruhi lama hilangnya gejala demam, di antaranya derajat keparahan penyakit, perbedaan status imun tiap pasien, serta pemberian terapi simptomatik untuk meredakan gejala dan terapi suportif guna mempercepat pemulihan kondisi pasien.

2.3.2.2 Perbaikan Gejala Gastrointestinal

Gejala gastrointestinal atau keluhan pada sistem pencernaan seringkali dikeluhkan oleh pasien demam tifoid. Hal ini dapat disebabkan oleh invasi bakteri *S. typhi* di saluran pencernaan sehingga dapat menyebabkan keluhan, seperti mual, muntah, diare, dan nyeri abdomen (Hapsari, 2019). Perbaikan gejala gastrointestinal pada pasien demam tifoid umumnya terjadi setelah pemberian terapi antibiotik. Menurut Basnyat *et al.*, 2021, didapatkan bahwa perbaikan gejala klinis, termasuk gejala gastrointestinal dapat terjadi bersamaan atau sedikit lebih awal dengan penurunan suhu tubuh setelah pemberian antibiotik. Hal yang sama juga dikemukakan oleh NSW Health, 2019, bahwasanya setelah pemberian antibiotik, gejala klinis termasuk gejala gastrointestinal mulai membaik secara nyata di hari ke-4 hingga hari ke-7 pengobatan.

Hal ini juga linear dengan laporan kasus yang dilakukan oleh Jeon *et al.*, 2022 bahwa pasien dengan demam tifoid yang

disertai perdarahan saluran cerna dan ulkus lambung yang awalnya mendapatkan regimen antibiotik piperasilin-tazobaktam dan moksifloksasin kemudian terapi diganti menjadi seftriakson. Setelah pergantian regimen, pasien menunjukkan perbaikan klinis berupa berhentinya hematokezia, perubahan warna feses menjadi hampir normal, serta penurunan kadar AST dan ALT secara bertahap. Pasien akhirnya dipulangkan pada hari ke-12 perawatan dalam keadaan tanpa keluhan klinis.

Namun, pemberian terapi suportif tetap harus diberikan untuk meredakan gejala klinis demam tifoid untuk menghindari komplikasi. Beberapa jenis obat yang digunakan sebagai terapi suportif, yaitu analgesik-antipiretik untuk membantu meredakan demam, antiemetik untuk mengatasi gejala mual muntah, dan anti tukak lambung untuk mengatasi keluhan nyeri abdomen (Hapsari, 2019).

Selain parameter klinis, perubahan laboratorik juga dapat digunakan untuk mendukung penilaian perbaikan klinis pada pasien demam tifoid. Salah satu parameter yang sering digunakan adalah jumlah leukosit. Perubahan jumlah leukosit sering diamati pada infeksi akut, termasuk demam tifoid yang dapat memicu respon imun sistemik. Penelitian oleh Devita *et al.* (2024), menunjukkan bahwa leukopenia ditemukan pada 15,3% pasien dan berkaitan dengan durasi demam sebelum masuk rumah sakit. Leukopenia terjadi akibat depresi sumsum tulang dan hemofagositosis yang mencerminkan fase bakteremia aktif dan kondisi ini umumnya membaik seiring terkendalinya infeksi. Selain itu, eosinopenia juga dapat muncul pada fase akut sebagai respon terhadap stres sistemik (Devita *et al.*, 2024; Zulhijjah *et al.*, 2021).

Normalisasi jumlah leukosit setelah pemberian antibiotik empiris yang efektif dapat menjadi indikator biologis pendukung bahwa infeksi tifoid mulai teratasi. Hal ini penting karena terapi suportif seperti antiemetik, antasida, atau antipiretik memang dapat memperbaiki gejala gastrointestinal, tetapi tidak secara langsung memengaruhi jumlah leukosit secara biologis, sehingga perbaikan gejala gastrointestinal yang disertai normalisasi leukosit kemungkinan besar mencerminkan kontrol infeksi yang efektif, bukan hanya efek obat simptomatik (Devita *et al.*, 2024; Zulhijjah *et al.*, 2021).

2.3.3 Faktor-faktor yang Memengaruhi *Clinical Outcomes*

Luaran klinis ditunjukkan dengan kondisi pasien yang membaik maupun belum membaik, ditandai melalui penilaian klinis berdasarkan durasi rawat inap dan penurunan suhu tubuh, dan perbaikan gejala gastrointestinal. Terdapat beberapa faktor yang dapat memengaruhi hasil luaran klinis pada pasien rawat inap demam tifoid, di antaranya faktor usia, jenis kelamin, status gizi, dan faktor lingkungan. Menurut Hurlock (2003), usia dewasa dapat dibagi menjadi 3 tahap, yaitu dewasa awal (18–40 tahun), dewasa madya (40–60 tahun), dan dewasa akhir atau lanjut usia (≥ 60 tahun hingga meninggal). Pada penelitian yang dilakukan oleh (Sari *et al.*, 2023), pasien demam tifoid didominasi oleh kelompok usia produktif (18–45 tahun). Hal ini dikaitkan dengan aktivitas fisik yang tinggi dan kecenderungan kurang memperhatikan asupan serta higienitas makanan, sehingga meningkatkan risiko terinfeksi *Salmonella typhi*. Penyakit ini dapat menyerang baik laki-laki maupun perempuan karena sangat berkaitan dengan kebersihan diri yang kurang terjaga, konsumsi makanan yang tidak higienis, serta lingkungan yang kumuh (Mustofa *et al.*, 2020; Sari *et al.*, 2023).

Faktor lain yang memengaruhi luaran klinis meliputi karakteristik personal, status gizi, hasil laboratorium, serta faktor lingkungan. *Personal hygiene* yang buruk, kebiasaan tidak mencuci tangan, konsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi, serta keterbatasan akses air bersih berkontribusi pada tingkat keparahan dan komplikasi. Lingkungan yang tidak sehat, termasuk sarana air bersih yang terbatas, jamban yang tidak layak, kebiasaan jajan di luar rumah, dan sanitasi makanan yang buruk, dapat memperburuk perjalanan penyakit. Selain itu, riwayat demam tifoid dalam keluarga meningkatkan risiko penularan ulang. Status gizi yang rendah dapat menurunkan daya tahan tubuh sehingga memperpanjang masa sakit dan meningkatkan komplikasi, sedangkan hasil laboratorium seperti anemia, leukopenia, atau trombositopenia berkaitan dengan derajat keparahan dan lama rawat inap pasien (Kurniawan *et al.*, 2025; Rahman *et al.*, 2024; Verliani *et al.*, 2022).

2.4 Hubungan Penggunaan Antibiotik dengan *Clinical Outcomes*

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Putri & Oktaviantika, (2023), evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid dengan metode Gyssens menunjukkan bahwa 84,6% pasien mendapat terapi antibiotik yang rasional, sedangkan 15,4% tidak rasional. Rasionalitas terapi ini berhubungan signifikan dengan *length of stay* (LOS) dan lama pemberian antibiotik empiris. Pasien yang mendapat terapi antibiotik rasional cenderung memiliki lama rawat lebih singkat serta luaran klinis yang lebih baik dibanding pasien yang mendapat terapi tidak rasional.

Selanjutnya, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kuehn *et al.* (2022), penggunaan antibiotik golongan sefalosporin, seperti seftriakson dan sefiksim, terbukti efektif sebagai terapi demam tifoid pada anak maupun dewasa, dengan luaran klinis yang serupa dibandingkan antibiotik lain seperti azitromisin, fluorokuinolon, dan kloramfenikol. Namun, sefiksim memiliki tingkat kegagalan klinis dan relaps yang lebih tinggi dibanding

fluorokuinolon, serta waktu bebas demam yang lebih lama. Sementara itu, seftriakson menunjukkan perbaikan lebih cepat dibanding azitromisin pada beberapa uji klinis. Hal ini menegaskan bahwa pemilihan antibiotik rasional berdasarkan pola resistensi lokal penting untuk memperbaiki luaran klinis pasien

Hal serupa juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Hidayah *et al.* (2020), bahwa analisis efektivitas biaya pada pasien demam tifoid anak menunjukkan bahwa seftriakson lebih *cost-effective* dibanding sefotaksim, dengan *average cost effectiveness ratio* (ACER) yang lebih rendah baik pada parameter lama rawat inap maupun periode bebas demam. Efektivitas yang lebih baik ini berimplikasi pada luaran klinis pasien yang lebih cepat membaik sekaligus menekan biaya medis langsung, sehingga penggunaan seftriakson dinilai lebih rasional untuk tata laksana demam tifoid anak.

2.5 *Length of Stay (LOS)*

Length of Stay (LOS) atau durasi rawat inap dapat didefinisikan sebagai durasi yang diukur sejak pasien datang hingga pasien dipindahkan ke ruangan lain atau unit lain. *Length of Stay* (LOS) tidak hanya diukur dari durasi terapi pasien di instalasi rawat inap, tetapi juga sejak pasien datang di Unit Gawat Darurat (UGD) (Asmawati, *et al.*, 2024). Demam tifoid merupakan penyakit menular yang bersifat endemik di Indonesia dan menempati urutan ke-3 dari 10 penyakit terbanyak pasien rawat inap di rumah sakit seluruh Indonesia (Hidayah *et al.*, 2020). Meskipun gejala klinis ringan dan dapat sembuh sendiri, infeksi dapat berkembang menjadi gejala yang lebih berat sehingga memerlukan rawat inap (Kim *et al.*, 2025).

Durasi rawat inap dapat dipengaruhi oleh beberapa hal, di antaranya derajat keparahan penyakit, efek samping obat, riwayat konsumsi obat sebelum masuk rumah sakit (SMRS), dan mutu pelayanan kesehatan. Durasi rawat inap yang lebih singkat pada pasien demam tifoid dapat disebabkan karena

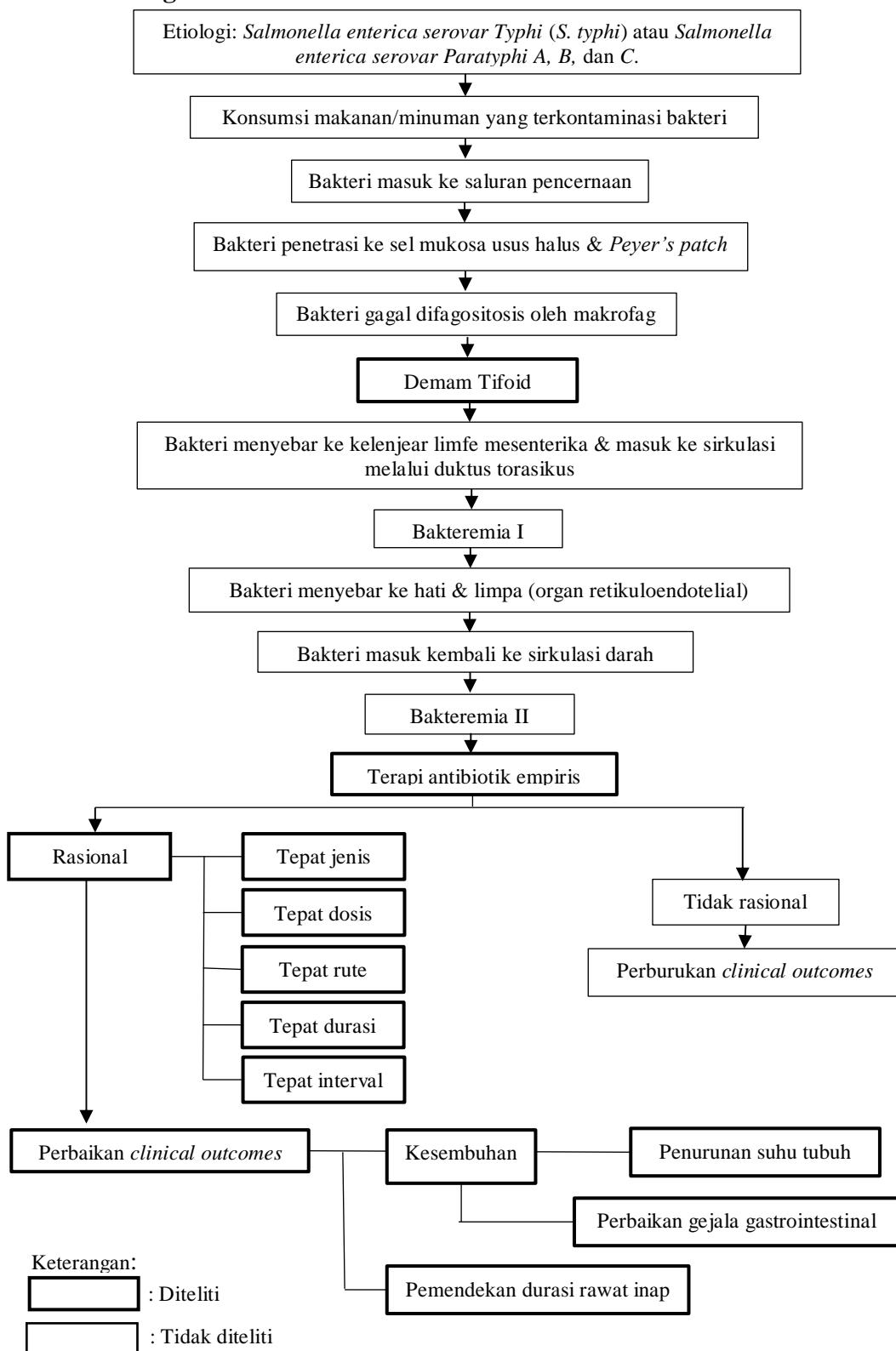
pasien mendapat pengobatan dan nutrisi yang adekuat, serta memenuhi anjuran untuk istirahat. Sedangkan, durasi rawat inap yang lebih lama dapat disebabkan oleh derajat keparahan penyakit pasien yang tinggi maupun *recurrence*/kekambuhan pasien (Hidayah *et al.*, 2020). Selain dipengaruhi oleh faktor-faktor tersebut, *length of stay* (LOS) juga dapat digunakan sebagai indikator evaluasi pelayanan. LOS yang lebih panjang dapat menggambarkan proses pemulihan pasien yang lebih lama dan berpotensi mencerminkan kualitas pelayanan yang kurang optimal, serta LOS yang lebih panjang akan meningkatkan beban biaya perawatan yang harus ditanggung pasien (Asmawati *et al.*, 2021)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hidayah *et al.* (2020), didapatkan bahwa pasien demam tifoid yang diberikan terapi antibiotik seftriakson memiliki rata-rata durasi rawat inap yang lebih sedikit, yaitu selama 3,53 hari. Hal ini berkaitan dengan waktu paruh seftriakson yang lebih lama dibandingkan dengan sefotaksim sehingga aktivitas antimikroanya lebih lama dibanding sefotaksim. Tak hanya waktu paruh, seftriakson memiliki efektivitas tinggi terhadap bakteri Gram negatif sehingga lebih kuat dalam menghambat sintesis dinding sel bakteri. Selain itu, angka resistensi seftriakson dilaporkan lebih rendah dibandingkan sefotaksim.

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Kim *et al.* (2025), bahwasanya pasien yang resisten dengan antibiotik yang digunakan dalam terapi demam tifoid memiliki durasi rawat inap yang lebih panjang, sekitar 0,5-2,2 hari dibandingkan dengan pasien yang masih sensitif dengan antibiotik yang digunakan dalam terapi demam tifoid. Berdasarkan hasil meta-analisis yang dilakukan, didapatkan bahwa rata-rata durasi rawat inap pada pasien demam tifoid yang sensitif antibiotik, yaitu selama 6,4 hari, sedangkan pada pasien resisten antibiotik memiliki rata-rata durasi rawat inap sebesar 8,4 hari. Hal ini menunjukkan bahwa pemanjangan durasi rawat inap dapat disebabkan oleh resistensi antibiotik, yang di mana dapat disebabkan oleh

meningkatnya kegagalan terapi antibiotik pada pasien demam tifoid (Kim *et al.*, 2025).

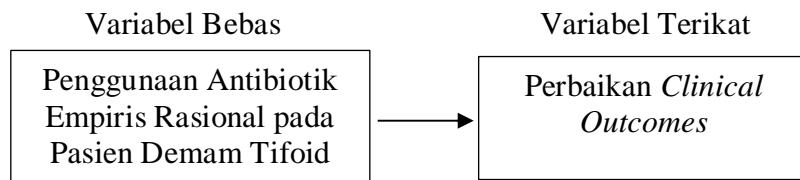
2.6 Kerangka Teori



Gambar 2. 2 Kerangka Teori Penelitian
 (Hartanto, 2021; Kemenkes RI, 2015)

2.7 Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori penelitian, maka kerangka konsep dalam penelitian adalah sebagai berikut:



Gambar 2. 3 Kerangka Konsep

Keterangan:

→ : Hubungan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui adanya hubungan penggunaan antibiotik empiris rasional terhadap *clinical outcomes* pada pasien rawat inap demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024.

2.8 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka teori dan kerangka konsep penelitian ini, maka ditetapkan hipotesis pada penelitian ini sebagai berikut:

H0: Tidak terdapat hubungan penggunaan antibiotik empiris rasional terhadap *clinical outcomes* pada pasien rawat inap demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024.

H1: Terdapat hubungan penggunaan antibiotik empiris rasional terhadap *clinical outcomes* pada pasien rawat inap demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian kuantitatif observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Desain ini dipilih karena mengamati hubungan antara penggunaan antibiotik empiris rasional dengan *clinical outcomes* pasien rawat inap yang menderita demam tifoid berdasarkan data rekam medis pada periode tertentu dan data yang digunakan bersifat retrospektif, serta tidak melibatkan intervensi langsung dengan pasien.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung dan dilaksanakan pada bulan November-Desember 2025.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh data rekam medis pasien yang dirawat inap dengan diagnosis demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek di tahun 2024 sebanyak 217 pasien.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien yang dirawat inap dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling*, yaitu teknik non-probabilitas yang dilakukan dengan

memilih sampel berdasarkan pertimbangan tertentu sesuai dengan tujuan penelitian (Dahlan, 2021).

3.3.3 Besar Sampel

Besar sampel dihitung menggunakan rumus besar sampel untuk penelitian analitik korelatif (Dahlan, 2021), sebagai berikut:

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

Keterangan:

n : jumlah sampel

$Z\alpha$: deviat baku alfa

$Z\beta$: deviat baku beta

r : korelasi minimal yang dianggap bermakna

$$n = \left(\frac{1,96 + 0,84}{0,5 \ln \left(\frac{1,3}{0,7} \right)} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{2,8}{0,3095} \right)^2 + 3 = (9,05)^2 + 3 = 84,9$$

Kemudian, ditambahkan faktor koreksi 10% untuk mengantisipasi data rekam medis yang tidak lengkap, sebagai berikut:

$$n_{akhir} = n' \times 1,1$$

$$n_{akhir} = 84,9 \times 1,1 = 93,4 \approx 93$$

Dengan demikian, didapatkan jumlah sampel minimum untuk penelitian ini adalah 93 sampel.

3.4 Kriteria Sampel

3.4.1 Kriteria Inklusi

1. Data rekam medis pasien yang dirawat inap dengan diagnosis demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024.
2. Data rekam medis mencantumkan identitas pasien (nama, jenis kelamin, usia, dan nomor rekam medis) pada pasien yang didiagnosis demam tifoid dan dirawat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024.
3. Data rekam medis mencantumkan data durasi rawat inap dan gejala klinis pasien, berupa penurunan suhu tubuh serta keluhan gastrointestinal pada pasien yang didiagnosis demam tifoid dan dirawat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024.
4. Data rekam medis mencantumkan catatan terapi antibiotik, termasuk jenis antibiotik, dosis, rute, frekuensi, dan durasi pada pasien yang didiagnosis demam tifoid dan dirawat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024.
5. Data rekam medis dapat terbaca dengan jelas dan lengkap.

3.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Data rekam medis yang tidak lengkap, tidak terbaca, rusak, dan tidak mencantumkan catatan pemberian antibiotik.
2. Pasien dewasa (18-60 tahun) yang terdiagnosis demam tifoid yang disertai dengan penyakit komorbid atau malnutrisi.
3. Pasien yang berusia di bawah 18 tahun.
4. Pasien dengan durasi rawat inap ≤ 3 hari.

3.4.3 Besar Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien dewasa (18-59 tahun) yang dirawat di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024 sebanyak 93 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas (*independent variable*)

Variabel bebas atau independen adalah variabel yang nilainya mempengaruhi perubahan variabel dependen (variabel terikat) (Abdullah *et al.*, 2022). Variabel bebas pada penelitian ini adalah penggunaan antibiotik empiris rasional.

3.5.2 Variabel Terikat (*dependent variable*)

Variabel terikat atau variabel dependen adalah variabel yang nilainya dipengaruhi atau tergantung pada nilai variabel independen (Abdullah *et al.*, 2022). Variabel terikat dalam penelitian ini adalah *clinical outcomes* pasien.

3.6 Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Variabel Independen				
Penggunaan antibiotik rasional	Penggunaan antibiotik empiris selama 48-72 jam secara rasional dengan mempertimbangkan dampak muncul dan menyebarnya bakteri resisten yang bertujuan untuk meningkatkan luaran klinis/ <i>outcome</i> pasien secara terkoordinasi yang terdiri dari penegakkan diagnosis, pemilihan jenis antibiotik, dosis, interval, rute, dan durasi (Kemenkes RI, 2015; Yasir & Merliyanti, 2023).	Rekam medis	Rasional: 1 Tidak rasional: 0	Nominal
Variabel Dependen				
Durasi Rawat Inap (Length of Stay)				
Durasi rawat inap	Lama pasien tinggal di rumah sakit untuk mendapatkan perawatan pada penyakit yang diderita hingga pasien keluar dari rumah sakit. Penggunaan antibiotik dapat dikatakan efektif apabila durasi rawat inap \leq 5 hari (Hidayah <i>et al.</i> , 2020).	Rekam medis	\leq 5 hari: 1 $>$ 5 hari: 0	Nominal
Clinical Features				
Penurunan suhu tubuh	Kondisi pasien demam tifoid yang mengalami penurunan suhu tubuh menjadi normal ($< 37,5^{\circ}\text{C}$) selama masa perawatan setelah pemberian antibiotik empiris selama 48-72 jam dan dikatakan efektif apabila didapatkan <i>fever clearance time</i> \leq 5 hari (Hidayah <i>et al.</i> , 2020; Kemenkes RI, 2006; Shafqat <i>et al.</i> , 2025; Sukanto & Sari, 2025).	Rekam medis	Ya: 1 Tidak: 0	Nominal
Perbaikan gejala gastrointestinal	Perbaikan/hilangnya ≥ 1 gejala GI (mual, muntah, nyeri perut, diare, konstipasi, nafsu makan menurun) selama rawat inap setelah pemberian antibiotik empiris selama 48-72 jam (Basnyat <i>et al.</i> , 2021; Jeon <i>et al.</i> , 2022; NSW Health, 2019; Shafqat <i>et al.</i> , 2025).	Rekam medis	Ya: 1 Tidak: 0	Nominal
Clinical Outcomes				
Kesembuhan	Resolusi gejala klinis yang muncul saat masuk/awal perawatan dan membaik setelah dilakukan terapi antibiotik selama 48-72 jam pertama (Putri & Oktaviantika, 2023; Shafqat <i>et al.</i> , 2025; Weiss <i>et al.</i> , 2019).	Rekam medis	Sembuh: 1 Tidak semuh: 0	Nominal

3.7 Instrumen, dan Bahan Penelitian

3.7.1 Metode Pengambilan Data

Data pasien yang digunakan untuk sampel dalam penelitian ini adalah data yang didapatkan dari rekam medis pasien rawat inap demam

tifoid di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung tahun 2024.

3.7.2 Instrumen Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi berbagai instrumen pendukung pengumpulan dan pengolahan data, yaitu rekam medis pasien sebagai sumber data utama, alat tulis serta lembar penelitian, serta perangkat lunak komputer yang digunakan untuk melakukan analisis statistik guna mengolah dan menginterpretasikan data sesuai dengan tujuan penelitian.

3.8 Prosedur Penelitian

Tahapan-tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Peneliti mengajukan permohonan surat izin penelitian kepada pihak akademik untuk dapat melaksanakan penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
2. Peneliti menyampaikan surat pengantar yang didapat dari bagian diklat ke bagian rekam medis.
3. Peneliti melakukan studi awal berupa survei terhadap data populasi yang berkaitan dengan penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
4. Peneliti mengumpulkan data yang didapat dari rekam medis pasien anak yang dirawat inap karena demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung.
5. Peneliti memilih subjek penelitian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan.
6. Peneliti mencatat data usia pasien saat dirawat, jenis kelamin, antibiotik yang diberikan (dosis, durasi, interval), durasi rawat inap, serta penurunan suhu tubuh.

3.9 Analisis Data

3.9.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan masing-masing variabel penelitian secara tunggal dalam bentuk distribusi frekuensi dan persentase. Analisis ini digunakan untuk menggambarkan karakteristik pasien rawat inap yang terdiagnosa demam tifoid berdasarkan kelompok usia dan jenis kelamin. Selain itu, analisis univariat juga digunakan untuk menggambarkan profil penggunaan antibiotik pada pasien. Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan persentase.

3.9.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara penggunaan antibiotik empiris rasional dengan masing-masing *clinical outcomes* pada pasien anak rawat inap demam tifoid. Uji statistik yang digunakan adalah Uji *Chi-square* dengan tingkat signifikansi 95% ($\alpha: 0,05$) bila $p\text{-value} < 0,05$, maka terdapat adanya hubungan yang signifikan secara statistik antara penggunaan antibiotik rasional dengan *clinical outcomes* pasien. Namun, apabila data tidak memenuhi syarat Uji *Chi-square*, maka digunakan Uji *Fisher's Extract*.

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan *Ethical Clearance* dari Komite Etik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang tertulis dalam surat Keputusan nomor 634/KEPK-RSUDAM/XI/2024. Penelitian ini juga telah mendapatkan perizinan untuk melakukan pengambilan data sekunder berupa rekam medis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang tertulis dalam surat izin penelitian dengan nomor 000.9.2/10791/VII.01/XI/2025.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan di atas, dapat disimpulkan bahwa:

1. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian antibiotik empiris rasional dengan *clinical outcomes* pada pasien rawat inap demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024.
2. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian antibiotik empiris rasional dengan *length of stay* (LOS) pada pasien rawat inap demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2024.
3. Pasien rawat inap demam tifoid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2024 didominasi oleh kelompok usia dewasa awal (18-40 tahun), berjenis kelamin perempuan, dan jumlah leukosit sebelum dan sesudah terapi antibiotik didominasi oleh pasien dengan jumlah leukosit normal.
4. Seftriakson merupakan lini pertama terapi empiris antibiotik yang paling banyak digunakan pada pasien rawat inap demam tifoid.
5. Sebagian besar pasien mendapatkan terapi antibiotik empiris rasional dan termasuk ke dalam kategori 0 dalam alur *Gysenss*.

5.2 Saran

Berdasarkan kesimpulan dari hasil penelitian ini, maka saran yang dapat diberikan peneliti adalah sebagai berikut:

1. Bagi rumah sakit:
 - a. Meningkatkan kelengkapan dan kualitas pencatatan rekam medis, baik secara manual maupun elektronik, terutama terkait

durasi pemberian antibiotik, terapi lanjutan setelah pasien dipulangkan, serta parameter *clinical outcomes* pasien demam tifoid.

- b. Mengoptimalkan penerapan program *antimicrobial stewardship* di rumah sakit untuk memastikan penggunaan antibiotik empiris yang sesuai pedoman, terutama dalam hal durasi terapi, guna mencegah resistensi antibiotik dan meningkatkan mutu pelayanan.
2. Bagi peneliti lain:
 - a. Melakukan penelitian dengan desain prospektif atau *cohort* untuk memperoleh gambaran hubungan yang lebih kuat antara kedua variabel.
 - b. Menambahkan variabel lain, seperti derajat keparahan penyakit, status gizi, riwayat penggunaan antibiotik sebelum masuk rumah sakit, kondisi imun pasien, serta faktor komorbid yang dapat memengaruhi *clinical outcomes* pasien.
 - c. Melibatkan lebih banyak fasilitas pelayanan kesehatan dengan tipe dan lokasi yang berbeda sehingga hasil penelitian dapat lebih menggambarkan populasi pasien demam tifoid secara umum.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, K., Aiman, U., Jannah, M., Hasda, S., Fadilla, Z., Masita, *et al.* 2022. Metodologi penelitian kuantitatif. Pidie: Yayasan Penerbit Muhammad Zaini.
- Al Kraiem, A., Yang, G., Al Kraiem, F., Chen, T. 2018. Challenges associated with ceftriaxone resistance in *Salmonella*. *Frontiers in Life Science*. 11(1):26-34.
- Anggraini, W., Majidah, L., Lestari, S. 2022. Jumlah sel leukosit pada pasien demam tifoid. 1-8.
- Anggraini, W., Candra, T., Maimunah, S., Sugihantoro, H. 2020. Evaluasi kualitatif penggunaan antibiotik pada pasien infeksi saluran kemih dengan metode gyssens. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*. 2(1):1–8.
- Anuforom, O., Wallace, G., Buckner, M., Piddock, L. 2016. Ciprofloxacin and ceftriaxone alter cytokine responses, but not Toll-like receptors, to *Salmonella* infection in vitro. *Journal of Antimicrobila Chemotherapy*. 71:1826-1833.
- Akram, J., Khan, A., Khan, H., Gilani, S., Akram, S., *et al.* 2020. Extensively drug-resistant (xdr) typhoid: evolution, prevention, and its management. *BioMed Research International*. 1-7.
- Alekya, K., Kumar, J., Kathi, B. 2024. Clinical presentation and management of enteric fever among children and adolescent. *European Journal of Cardiovascular Medicine*. 14(2):43-48.
- Asmawati, Asriati, Jafriati. 2021. The relationship of rationality of antibiotic prescribing with length of stay in adult patiens in the icu (intensive care unit) of konawe hospital. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Masyarakat*. 6(2):56–67.
- Basnyat, B., Qamar, F., Rupali, P., Ahmed, T., Parry, C. 2021. Enteric fever. *The BMJ*. 372:1-7.
- Burd, E., Hinrichs, B. 2015. Gastrointestinal infections. *Molecular Pathology in Clinical Practice*. 707–734.
- Dahlan, M. 2021. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba Medika.
- Daud, A., Darmawan, E., Kurniawan, N. 2021. The efficacy of single antibiotic and combination antibiotics therapy in pediatric patients with typhoid fever. *Journal of Medical and Dental Science Research*. 8(11):8–14.

- Devita, N., Riski, M., Marufi, R. 2024. Changes in hematological parameters of typhoid fever patients at PKU Bantul Hospital, Yogyakarta. Jambi Medical Journal : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan. 12(2):163-171.
- Efriani, L., Putra, T., Mahendra, E. 2024. Efektivitas Perbandingan obat seftriakson dan sefotaksim pada pasien demam tifoid rawat inap RSD X Kota Cirebon tahun 2023. Ranah Research : Journal of Multidisciplinary Research and Development, 7(1):263–271.
- Fero, M., Hadi, S., Widayantara, B. 2025. Gambaran jumlah leukosit pada penderita demam tifoid di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta. 6(3):10729-10735.
- Fahima. 2024. Hubungan rasionalitas penggunaan antibiotik empiris terhadap outcome klinis pasien pediatri penderita demam tifoid di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
- Fauziah, S., Komarudin, D. 2024 .Evaluasi pola penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid di instalasi rawat inap RSU Tangerang Selatan dengan metode Gyssens. Indonesian Journal of Health Science. 4(5):546–554.
- Jahan, I., Karim, M., Khan, M., Nizamuddin, K., Anjuman, H., Ara, F. 2019. Azithromycin versus ceftriaxone for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children. Clinical Infectious Diseases. 1(5):1134–1138.
- Hanifah, H., Sari, I., Nuryastuti, T. 2018. Evaluasi penggunaan antibiotik empiris dan analisis biaya demam tifoid di sebuah RS Swasta Kota Semarang. Jurnal Sains Farmasi & Klinis. 5(1):1-6.
- Gunawan, S., Nafrialdi, R., Elysabeth. 2007. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Jakarta: Badan Penerbit FK UI.
- Hapsari, T. 2019. Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr.R.Soetijono Blora periode Januari 2017 - Agustus 2018.
- Hartanto, D. 2021. Diagnosis dan tatalaksana demam tifoid pada dewasa. Cermin Dunia Kedokteran. 48(1):5-7.
- Hazimah, K., Priastomo, M., Rusli, R. 2018. Studi penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid di RS SMC periode 2017. Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences, 7: 57–62.
- Hazmen, P., Kumala, S., Sarnianto, P., Farmasi, F., Pancasila, U. 2018. Analisa biaya pengobatan demam tifoid berdasarkan clinical pathway di Rumah Sakit Harapan Bunda. Jurnal Profesi Medika:Jurnal Kedokteran dan Kesehatan. 13(2), 74–81.
- Hidayah, S., Hakim, A., Syahrir, A., Anggraini, W. 2020. Analisis efektivitas biaya seftriakson dan sefotaksim pada pasien demam tifoid anak di Instalasi

- Rawat Inap Shofa dan Marwah PKU Karangasem Muhammadiyah Paciran tahun 2019. *Journal of Islamic Pharmacy*. 5(2):46-52.
- Hoffman, S., Sikorski, M., Levine, M. 2025. Chronic salmonella typhi carriage at sites other than the gallbladder. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 17(3):1-12.
- Hudi, R., Ranti, I. 2020. The rationality of antibiotic use on patients of typhoid fever. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 20(1):1-5.
- Hurlock, E. 1976. *Developmental Psychology*. New York: McGraw-Hill.
- Husna, A. 2023. Diagnosis dan tatalaksana demam tifoid pada anak. *Jurnal Kedokteran Nanggore Medika*. 6(1):51-57.
- Idrus, H., Utami, N., Rahmawati, R., Daeng K., Musa, I., Rasfayanah, R. 2023. Analisis penggunaan antibiotik pasien demam tifoid dengan komplikasi dan tanpa komplikasi yang dirawat di rumah sakit. *UMI Medical Journal*. 8(1):46-52.
- Jeon, H., Lee, J., Lee, B., Kim, S., Lee, E., Sung, J., *et al*. 2022. Typhoid fever presenting with gastric ulcer bleeding. *BMC Gastroenterology*. 22(1):1-5.
- Katzung, B. 2018. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th edition. San Fransisco:McGraw Hill Education.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2006. Pedoman pengendalian demam tifoid. Kemenkes RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2015. Peraturan menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang program pengendalian resistensi antimikroba di rumah sakit. Kemenkes RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2021. Peraturan menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 28 tahun 2021 tentang pedoman penggunaan antibiotik. Kemenkes RI.
- Kim, C., Frost, I., Naylor, N., Au, H., Kim, Y., Lee, Y., *et al*. 2025. Length of hospital stay and associated treatment costs for patients with susceptible and antibiotic-resistant *Salmonella* infections: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 15(6):1-11.
- Kinanta, P., Santhi, D., Subawa, A. 2020. Profil pemberian antibiotik dan perbaikan klinis demam pada pasien anak dengan demam tifoid di RSUP Sanglah Denpasar. *Jurnal Medika Udayana*. 9(3):10-14.
- Kuehn, R., Stoesser, N., Eyre, D., Darton, T., Basnyat, B., Parry, C. 2022. Treatment of enteric fever (typhoid and paratyphoid fever) with cephalosporins. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (11):1-103.

- Kurniawan, D., Apriliana, E., Himayani, R., Sutarto. 2025. Faktor risiko personal dan lingkungan dalam kejadian demam tifoid. 14(11):2090-2095.
- Loscalzo, J., Fauci, A., Kasper, D., Longo, D., Braunwald, E., Hauser, S., *et al.* 2010. *Harrison's gastroenterology and hepatology*. New York:McGraw-Hill.
- Lubis, M., Rahimi, A., Hendrianto, H. 2024. Analisis jumlah leukosit pada penderita demam tifoid usia dewasa. *Jurnal Penelitian Inovatif*. 4(4):2317-2322.
- Luckas, M., Peters, N., Minetama, M., Kowalski, K., Stanley, M., Jayaprakash, K., Walton, D., *et al.* 2024. How is recovery defined and measured in patients with low back pain? A mixed study systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 25(763):1-12.
- Lukman, N., Syamsuddin, F., Hariadi, A. 2024. Profil hematologi penderita demam tifoid yang dirawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar tahun 2021-2022. *Bosowa Medical Journal*. 2(2):92-96.
- Lumbantobing, R., Sinurat, V. 2017. Rasionalitas pemberian antibiotik pada pasien rawat inap demam tifoid di Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia periode Agustus 2016 –Agustus 2017.
- Morales, F., Montserrat-de la Paz, S., Leon, M., Rivero-Pino, F. 2024. Effects of malnutrition and infection and the role of nutritional strategies regarding improvements in children's health status: a literature review.
- Mujiyanti, Perwitasari, D., Darmawan, E., Risdiana, I. 2021. Evaluasi kesesuaian pemberian antibiotik empiris terhadap antibiogram dan luaran klinis pada pasien pneumonia dewasa. 19(1):102-110. *Nutrients*. 16(1):1-16.
- Mustofa, F., Rafie, R., Salsabila, G. 2020. Characteristics of typhoid fever patients in children and adolescents at Pertamina Bintang Amin Hospital Lampung. 9:625-633.
- NSW Health. 2019. *Typhoid and paratyphoid fevers NSW control guidelines for public health units*. New South Wales Government.
- Oktaviana, F., Noviana, P. 2021. Efektivitas Terapi antibiotika demam tifoid pada pediatrik di Rumah Sakit X Kota Kediri. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*:3(2):63–70.
- Pach, A., Warren, M., Chang, I., Im, J., Nichols, C., Meyer, C., *et al.* 2016. A qualitative study investigating experiences, perceptions, and healthcare system performance in relation to the surveillance of typhoid fever in Madagascar. *Clinical Infectious Diseases*. 62(1):69-75.
- Parry, C., Hien, T., Dougan, G., White, N., Farrar, J. 2022. Typhoid fever. *The New England Journal of Medicine*. 347(22):1770–1782.

- Putri, M. 2022. Determinan kejadian demam typhoid di wilayah kerja Puskesmas Rawat Inap Kemiling Kota Bandar Lampung tahun 2023. *Jurnal Galang Tanjung*. 1-9.
- Putri, S., Oktavilantika, D. 2023. Evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit “X” Indramayu dengan metode gyssens. *Jurnal Farmasi dan Farmakoinformatika*. 1(1):1-13.
- Rahman, D., Maddeppungeng, M., Laddo, N., Jafar, M., Idrus, F. Analisis faktor risiko terhadap kejadian demam tifoid pada anak di RS Ibnu Sina 2020-2022. *Innovative: Journal of Social Science Research*. 4(5):1244-1261.
- Sabilla, L., Rahma, L. 2024. Gambaran hasil pemeriksaan tubex pada penderita demam tifoid di RSI Malahayati Medan. 2(10):141-144.
- Saddique, M., Saleem, S., Shahid, I., Javid, S., Khan, M., Iqbal, J. 2024. The estrogen-gallstone connection: uncovering the pathways. *Discover Public Health*. 21(1). 1-9.
- Sakaningrum, N., Kurnianta, P., Ratnasari, P. 2023. Prinsip terapi antibiotik empiris untuk infeksi pneumonia pada pediatri. *JIM: Jurnal Ilmiah Mahaganeshia*. 2(2):13-21.
- Sanjaya, D., Meriyani, H., Juanita R., Siada, N. 2022. Kajian literatur: profil resistensi salmonella typhi dan pemilihan antibiotik pada demam tifoid. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. 7(2):107-121.
- Shafqat, Z., Kanwal, S., Yousaf, A., Shafqat, A., Kamal, Z., Zahid, M. 2025. Clinical spectrum and outcomes of typhoid fever: a retrospective study. *Cureus*. 17(10):1-8.
- Sari, G., Artini, K., Wardani, T. 2023. Efektivitas antibiotik pasien demam tifoid rawat inap di RSAU Dr. Siswanto Lanud Adi Soemarmo tahun 2022. *Parapemikir : Jurnal Ilmiah Farmasi*. 12(3):328-338.
- Singgalinging, F. 2025 Hubungan usia dengan durasi demam pada penderita demam tifoid anak dan remaja di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2023. 1-19.
- Sukanto, V., Sari, M. 2025. Referat: demam tifoid dengan trombositopenia berat. *Indonesian Nursing Journal of Education and Clinic*. 5(1):7-19.
- Sukertiasih, N., Megawati, F., Meriyani, H., Sanjaya, D. 2021. Studi retrospektif gambaran resistensi bakteri terhadap antibiotik. *Jurnal Ilmiah Medicamento*. 7(2):108-111.

- Sukmawati, I., Jaya, M., Swastini, D. 2020. 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*. 9(1):37-44.
- The European Centre for Disease Prevention and Control. 2021. *Typhoid and paratyphoid fever: Annual Epidemiological Report for 2021*.
- Tobing, J. 2022. Demam tifoid. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science*. 3(10):27-37.
- Veeraghavan, B., Pragasam, A., Bakthavatchalam, Y., Ralph, R. 2018. Typhoid fever: issues in laboratory detection, treatment options, & concerns in management in developing countries. *Future Science OA*. 04(06):1-12.
- Verliani, H., Hilmi, I., Salman, S. 2022. Faktor risiko kejadian demam tifoid di Indonesia 2018-2022: literature review. *JUKEJ : Jurnal Kesehatan Jompa*. 1(2):144-154.
- Widat, Z., Jumadewi, A., Hadijah, S. 2022. Gambaran jumlah leukosit pada penderita demam tifoid. *HEALTHY: Jurnal Inovasi Riset Ilmu Kesehatan*. 1(3):142-147.
- Wilsya, M., Rosa, Y., Dian, P. 2021. Rasionalitas penggunaan antibiotik dalam pengobatan demam tifoid di Rumah Sakit X tahun 2020. *Jurnal Kesehatan: Jurnal Ilmiah Multi Sciences*. 11(2):101-106.
- Yasir, A., Merliyanti, Y. 2023. Evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid anak dengan metode Gyssens. *Journal Of Pharmacy and Tropical Issues*. 3(1):1-8.
- Zulhijjah, A., Hadi, S., Safei, I., Julyani, S., Kanang, I. 2021. The relationship between white blood cell count and fever duration in typhoid fever patients at Ibn Sina Hospital, Makassar City, in 2023. *Jurnal Kesehatan*. 18(2):220-227.