

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Demam Tifoid

1. Definisi

Demam tifoid adalah suatu penyakit sistemik yang bersifat akut yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* (Soedarmo *et al*, 2010). Selain itu menurut Kemenkes RI no. 364 tahun 2006 tentang pengendalian demam tifoid, demam tifoid adalah penyakit yang disebabkan oleh kuman berbentuk basil yaitu *Salmonella typhi* yang ditularkan melalui makanan atau minuman yang tercemar feses manusia.

2. Etiologi

Salmonella merupakan bakteri batang gram-negatif. Karena habitat aslinya yang berada di dalam usus manusia maupun binatang, bakteri ini dikelompokkan ke dalam *Enterobacteriaceae*. Walaupun begitu banyak serotip dari *Salmonella*, namun telah disepakati bahwa hanya terdapat dua spesies, yakni *Salmonella bongori* dan *Salmonella enterica* dengan enam subspecies (Winn, 2005). Penyebab demam tifoid adalah *Salmonella typhi* dari spesies *Salmonella enterica*. Taksonomi *Salmonella typhi* adalah sebagai berikut:

Phylum	Eubacteria
Class	Prateobacteria
Ordo	Eubacteriales
Family	Enterobacteriaceae
Genus	Salmonella
Species	Salmonella enterica
Subspesies	enteric (I)
Serotipe	typhi

Salmonella typhi adalah bakteri gram negatif, mempunyai flagela, tidak berkapsul, tidak membentuk spora, fakultatif anaerob. *Salmonella typhi* mempunyai antigen somatik (O) yang terdiri dari oligosakarida, flagelar antigen (H) yang terdiri dari protein dan envelope antigen (K) yang terdiri dari polisakarida. Selain itu, *Salmonella typhi* mempunyai makromolekular lipopolisakarida kompleks yang membentuk lapisan luar dari dinding sel yang dinamakan endotoksin (Soedarmo *et al*, 2010).

3. Patogenesis

Salmonella yang terbawa melalui makanan ataupun benda lainnya akan memasuki saluran cerna. Dosis infeksi rata-rata untuk menimbulkan infeksi klinis ataupun subklinis pada manusia adalah sebesar $10^5 - 10^8$ salmonella (mungkin cukup dengan 10^3 organisme *Salmonella typhi*). Di lambung, bakteri ini akan dimusnahkan oleh asam lambung, namun yang lolos akan masuk ke usus halus. Bakteri ini akan melakukan penetrasi pada mukosa

baik usus halus maupun usus besar dan tinggal secara intraseluler dimana mereka akan berproliferasi. Ketika bakteri ini mencapai epitel dan IgA tidak bisa menanganinya, maka akan terjadi degenerasi *brush border* (Brooks, 2007).

Sel-sel M, sel epitel khusus yang melapisi *Peyer's patch*, merupakan tempat internalisasi *Salmonella typhi*. Bakteri mencapai folikel limfe usus halus, mengikuti aliran ke kelenjar limfe mesenterika bahkan ada yang melewati sirkulasi sistemik sampai ke jaringan RES di organ hati dan limpa. *Salmonella typhi* mengalami multiplikasi di dalam sel fagosit mononuklear di dalam folikel limfe, kelenjar limfe mesenterika, hati dan limfe. Setelah periode tertentu (inkubasi), yang lamanya ditentukan oleh jumlah dan virulensi kuman serta respons imun pejamu maka *Salmonella typhi* akan keluar dari habitatnya dan melalui duktus torasikus masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Dengan cara ini organisme dapat mencapai organ manapun, akan tetapi tempat predileksinya adalah hati, limpa, sumsum tulang, kandung empedu, dan *Peyer's patch* dari ileum terminal. Ekskresi organisme di empedu dapat menginvasi ulang dinding usus atau dikeluarkan melalui tinja (Soedarmo *et al*, 2010).

Peranan endotoksin dalam patogenesis demam tifoid telah dipelajari secara mendalam. Pernah dicoba pemberian suntikan endotoksin 0.5 mcg pada sukarelawan-sukarelawan, dalam waktu enam puluh menit mereka menjadi sakit kepala, dingin, rasa tak enak pada perut. Bakteriolisis yang dilakukan oleh sistem retikuloendotelial merupakan upaya pertahanan tubuh di dalam pembasmian kuman. Akibat bakteriolisis maka dibebaskan suatu zat

endotoksin, yaitu suatu lipopolisakarida (LPS), yang akan merangsang pelepasan pirogen endogen dari leukosit, sel-sel limpa, dan sel-sel kupffer hati, makrofag, sel polimorfonuklear dan monosit. Endotoksin dapat menempel di reseptor sel endotel kapiler dengan akibat timbulnya komplikasi seperti gangguan neuropsikiatrik, kardiovaskuler, pernapasan, dan gangguan organik lainnya (Santoso, 2009).

4. Manifestasi Klinis

a. Masa inkubasi

Masa inkubasi dapat berlangsung 7-21 hari, walaupun pada umumnya adalah 10-12 hari. Pada awal penyakit keluhan dan gejala penyakit tidaklah khas, seperti gejala influenza, berupa : anoreksia, rasa malas, sakit kepala bagian depan, nyeri otot, lidah kotor, dan nyeri perut. (Parry *et al*, 2002)

b. Minggu pertama (awal terinfeksi)

Setelah melewati masa inkubasi 10-14 hari, gejala penyakit itu pada awalnya sama dengan penyakit infeksi akut yang lain, seperti demam tinggi yang berpanjangan yaitu setinggi 39°C hingga 40°C, sakit kepala, pusing, pegal-pegal, anoreksia, mual , muntah, batuk, dengan nadi antara 80-100 kali permenit, denyut lemah, pernapasan semakin cepat dengan gambaran bronkitis kataral, perut kembung dan merasa tidak enak, sedangkan diare dan sembelit dapat terjadi bergantian. Pada akhir minggu pertama, diare lebih sering terjadi. Khas lidah pada penderita adalah kotor di tengah, tepi dan ujung merah serta bergetar atau tremor. Epistaksis dapat dialami oleh penderita sedangkan tenggorokan terasa kering dan beradang. Jika penderita

ke dokter pada periode tersebut, akan menemukan demam dengan gejala-gejala di atas yang bisa saja terjadi pada penyakit-penyakit lain juga. Ruam kulit (*rash*) umumnya terjadi pada hari ketujuh dan terbatas pada abdomen disalah satu sisi dan tidak merata, bercak-bercak ros (*roseola*) berlangsung 3-5 hari, kemudian hilang dengan sempurna (Brusch, 2011). *Roseola* terjadi terutama pada penderita golongan kulit putih yaitu berupa makula merah tua ukuran 1-5 mm, berkelompok, timbul paling sering pada kulit perut, lengan atas atau dada bagian bawah, kelihatan memucat bila ditekan (Soedarmo *et al*, 2010).

c. Minggu kedua

Jika pada minggu pertama, suhu tubuh berangsur-angsur meningkat setiap hari, yang biasanya menurun pada pagi hari kemudian meningkat pada sore atau malam hari. Karena itu, pada minggu kedua suhu tubuh penderita terus menerus dalam keadaan tinggi/demam (Kemenkes, 2006). Terjadi perlambatan relatif nadi penderita. Gejala toksemia semakin berat yang ditandai dengan keadaan penderita yang mengalami delirium. Gangguan pendengaran umumnya terjadi. Lidah tampak kering, merah mengkilat. Nadi semakin cepat sedangkan tekanan darah menurun, sedangkan diare menjadi lebih sering yang kadang-kadang berwarna gelap akibat terjadi perdarahan. Pembesaran hati dan limpa. Perut kembung dan sering berbunyi. Gangguan kesadaran. Mengantuk terus menerus, mulai kacau jika berkomunikasi dan lain-lain (Supriyono, 2011).

d. Minggu ketiga

Pada minggu ketiga, demam semakin memberat dan terjadi anoreksia dengan pengurangan berat badan yang signifikan. Konjungtiva terinfeksi, dan pasien mengalami takipnu dengan suara *crackles* di basis paru. Jarang terjadi distensi abdominal. Beberapa individu mungkin akan jatuh pada fase toksik yang ditandai dengan apatis, bingung, dan bahkan psikosis. Nekrosis pada *Peyer's patch* mungkin dapat menyebabkan perforasi saluran cerna dan peritonitis (Brusch, 2011). Degenerasi miokardial toksik merupakan penyebab umum dari terjadinya kematian penderita demam tifoid pada minggu ketiga (Asdie, 2005).

e. Minggu keempat

Pada minggu ke empat demam turun perlahan secara lisis, kecuali jika fokus infeksi terjadi seperti kolesistitis, abses jaringan lunak maka demam akan menetap (Soedarmo *et al*, 2010). Pada mereka yang mendapatkan infeksi ringan dengan demikian juga hanya menghasilkan kekebalan yang lemah, kekambuhan dapat terjadi dan berlangsung dalam waktu yang pendek. Kekambuhan dapat lebih ringan dari serangan primer tetapi dapat menimbulkan gejala lebih berat daripada infeksi primer tersebut. Sepuluh persen dari demam tifoid yang tidak diobati akan mengakibatkan timbulnya relaps (Supriyono, 2011).

5. Penegakkan Diagnosis Laboratorium

Demam tifoid masih merupakan penyakit sistemik yang serius dan penegakan diagnosis berdasarkan gejala klinis saja tidak mudah. Untuk itu

peranan laboratorium sangatlah penting membantu penegakan diagnosis (Rijal *et al*, 2011). Sarana laboratorium untuk membantu menegakkan demam tifoid secara garis besar digolongkan dalam tiga kelompok yaitu: (1) isolasi kuman penyebab demam tifoid, *S.typhi*, melalui biakan kuman dari spesimen seperti darah, sumsum tulang, urin, tinja, dan cairan duodenum, (2) uji serologi untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen *S.typhi* dan menentukan adanya antigen spesifik dari *S.typhi*, serta (3) pemeriksaan pelacak DNA kuman *S.typhi* (Retnosari dan Tumbelaka, 2000).

5.1. Biakan *S.typhi*

Retnosari dan Tumbelaka (2000) menyatakan bahwa diagnosis pasti demam tifoid dapat ditegakkan bila ditemukan kuman *S.typhi* dalam darah, urin, tinja, sumsum tulang, cairan duodenum atau dari rose spots. Berkaitan dengan patogenesis penyakit, maka kuman lebih mudah ditemukan di dalam darah dan sumsum tulang di awal penyakit, sedangkan pada stadium berikutnya di dalam urin dan tinja. Biakan darah terhadap Salmonella tergantung dari saat pengambilan pada perjalanan penyakit. Beberapa peneliti melaporkan biakan darah positif 70-90% dari penderita pada minggu pertama sakit, dan positif 50% pada akhir minggu ketiga. Kuman dalam tinja ditemukan meningkat dari minggu pertama (10-15%) hingga minggu ketiga (75%) dan turun secara perlahan. Biakan urin positif setelah minggu pertama. Biakan sumsum tulang sering tetap positif selama perjalanan penyakit dan menghilang pada fase penyembuhan.

5.2. Uji serologi

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

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

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

beberapa *carrier*. Hasil pemeriksaan serologi pada infeksi salmonella harus diinterpretasikan secara hati-hati (Brooks, 2007).

5.3. Pemeriksaan pelacak DNA kuman *S.typhi*

Metode lain untuk identifikasi kuman *Salmonella typhi* yang akurat adalah mendeteksi DNA (asam nukleat) kuman *Salmonella typhi* dalam darah dengan tehnik hibridisasi asam nukleat atau amplifikasi DNA dengan cara polymerase chain reaction (PCR). Dasar spesifisitas reaksi hibridisasi adalah kemampuan asam nukleat utas/rantai tunggal untuk mendeteksi dan membentuk ikatan hidrogen (hibridisasi) dengan asam nukleat utas tunggal yang mengandung urutan asam nukleat padanannya. Reaksi hibridisasi merupakan reaksi kinetik yang efisien dan dapat mendeteksi sejumlah sangat kecil asam nukleat kuman dalam waktu yang sangat pendek. Pada sistem hibridisasi ini, sebuah molekul asam nukleat yang sudah diketahui spesifisitasnya (DNA probe) digunakan untuk mendeteksi ada atau tidaknya urutan asam nukleat yang sepadan dari target DNA (kuman). Meskipun DNA probe memiliki spesifisitas tinggi, pemeriksaan ini tidak cukup sensitif untuk mendeteksi jumlah kuman dalam darah yang sangat rendah, misalnya 10-15 *Salmonella typhi* /ml darah dari pasien demam tifoid. Dengan kemajuan teknologi di bidang molekular, target DNA telah dapat diperbanyak terlebih dahulu sebelum dilakukan hibridisasi. Penggandaan target DNA dilakukan dengan tehnik PCR menggunakan enzyme DNA polimerase .

Cara ini dapat melacak DNA *Salmonella typhi* sampai sekecil satu pikogram namun usaha untuk melacak DNA dari spesimen klinis masih belum memberikan hasil yang memuaskan (Retnosari dan Tumbelaka, 2000).

6. Penatalaksanaan

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

6.1. Istirahat dan Perawatan

Bertujuan untuk mencegah komplikasi dan mempercepat penyembuhan. Tirah baring dengan perawatan dilakukan sepenuhnya di tempat seperti makan, minum, mandi, dan BAB/BAK. Posisi pasien diawasi untuk mencegah dukubitus dan pnemonia orthostatik serta higiene perorangan tetap perlu diperhatikan dan dijaga.

6.2. Diet dan Terapi Penunjang

Mempertahankan asupan kalori dan cairan yang adekuat, yaitu berupa:

a. Memberikan diet bebas yang rendah serat pada penderita tanpa gejala meteorismus, dan diet bubur saring pada penderita dengan meteorismus. Hal ini dilakukan untuk menghindari komplikasi

perdarahan saluran cerna dan perforasi usus. Gizi penderita juga diperhatikan agar meningkatkan keadaan umum dan mempercepat proses penyembuhan.

b. Cairan yang adekuat untuk mencegah dehidrasi akibat muntah dan diare.

c. Primperan (metoclopramide) diberikan untuk mengurangi gejala mual muntah dengan dosis 3 x 5 ml setiap sebelum makan dan dapat dihentikan kapan saja penderita sudah tidak mengalami mual lagi.

6.3. Pemberian Antimikroba

Pada demam tifoid, obat pilihan yang digunakan dibagi menjadi lini pertama dan lini kedua. Kloramfenikol, kotrimosazol, dan amoksisilin/ampisilin adalah obat demam tifoid lini pertama. Lini kedua adalah kuinolon (tidak dianjurkan untuk anak dibawah 18 tahun), sefiksim, dan seftriakson.

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

Komplikasi hematologi seperti kemungkinan terjadinya anemia aplastik lebih rendah dibandingkan dengan kloramfenikol.

Ampisillin dan Amoksisilin, kemampuan untuk menurunkan demam lebih rendah dibandingkan kloramfenikol, dengan dosis 50-150 mg/kgBB selama 2 minggu. Trimetoprim-sulfamethoxazole, (TMP-SMZ) dapat digunakan secara oral atau intravena pada dewasa pada dosis 160 mg TMP ditambah 800 mg SMZ dua kali tiap hari pada dewasa. Sefalosforin Generasi Ketiga, yaitu seftriakson dengan dosis 3-4 gram dalam dekstrosa 100 cc diberikan selama ½ jam perinfus sekali sehari, diberikan selama 3-5 hari.

Golongan Flurokuinolon (norfloksasin, siprofloksasin). Secara relatif obat – obatan golongan ini tidak mahal, dapat ditoleransi dengan baik, dan lebih efektif dibandingkan obat – obatan lini pertama sebelumnya (kloramfenikol, ampisilin, amoksisilin dan trimethoprim-sulfamethoxazole). Flurokuinolon memiliki kemampuan untuk menembus jaringan yang baik, sehingga mampu membunuh *S.thypi* yang berada dalam stadium statis dalam monosit/makrofag dan dapat mencapai level obat yang lebih tinggi dalam kantung empedu dibanding dengan obat yang lain. Obat golongan ini mampu memberikan respon terapeutik yang cepat, seperti menurunkan keluhan panas dan gejala lain dalam 3 sampai 5 hari. Penggunaan obat golongan flurokuinolon juga dapat menurunkan kemungkinan kejadian karier pasca pengobatan.

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

Tabel.1 Obat dan Dosis Antimikroba untuk Demam Tifoid (Kemenkes,2006)

Antibiotik	Dosis	Kelebihan/Keuntungan
Kloramfenikol	Dewasa: 4 x 500 mg (2 gr)/ hari selama 14 hari. Anak : 50-100 mg/kgBB/hari maksimal 2 gr, diberikan selama 10-14 hari.	- Merupakan obat yang paling lama digunakan dan dikenal paling efektif terhadap demam tifoid. - Murah, dapat diberikan peroral, dan sensitivitas masih tinggi. - Pemberian PO/IV - Tidak diberikan bila leukosit <2000/mm ³ .
Seftriakson	Dewasa: 2-4gr/hari selama 3 -5 hari. Anak : 80 mg/kgBB/hari dosis tunggal selama 5 hari.	- Cepat menurunkan suhu, lama pemberian tunggal dan dapat dosis tunggal serta cukup aman untuk anak. - Pemberian IV
Ampisilin dan amoksisilin	Dewasa: 3-4gr/hari selama 14 hari. Anak : 100 mg/kgBB/hari dosis tunggal selama 10 hari.	- Aman untuk penderita hamil. - Sering dikombinasi dengan kloramfenikol untuk pasien kritis.

		- Tidak mahal. - Pemberian PO/IV
TMP-SMX (kotrimoksazol)	Dewasa: 2 x (160-800) selama 2 minggu. Anak : TMP 6-10 mg/kgBB/hari atau SMX 30-50 mg/kgBB/hari selama 10 hari.	
Quinolon	a. Siprofloksasin: 2 x 500 mg selama satu minggu b. Ofloksasin: 2 x (200-400) mg selama satu minggu c. Pefloksasin: 1 x 400 mg selama satu minggu d. Fleroksasin: 1 x 400 mg selama satu minggu	- Pefloksasin dan fleroksasin lebih cepat dalam menurunkan suhu. - efektif dalam mencegah relaps dan karier. - Pemberian peroral - Anak: tidak dianjurkan karena efek samping pada pertumbuhan tulang.
Cefixime	Anak : 15-20 mg/kgBB/hari selama 10 hari dibagi menjadi 2 dosis.	- Aman untuk anak. - Pemberian peroral. - Efektif.
Tiamfenikol	Dewasa: 4x500 mg Anak : 50 mg/kgBB/hari selama 5-7 hari bebas panas.	- Dapat untuk anak dan dewasa. - Dilaporkan sensitif pada beberapa daerah.

Tabel. 2 Prinsip dan Langkah Strategis Penatalaksanaan Demam Tifoid.

No.	Langkah	Prinsip
1.	Evaluasi awal (diagnosis kerja)	1. Menegakkan diagnosis klinis - suspek demam tifoid - demam tifoid klinis. 2. mengatasi atau deteksi komplikasi, dan/ atau komorbid atau ko infeksi yang ada. 3. memikirkan DD dari penyakit

2. Rawat atau rujuk	<p>Menetapkan indikasi rawa t atau rujuk</p> <p>Indikasi rawat:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Demam tifoid dengan kedaruratan 2. Demam tifoid dengan komplikasi 3. Demam tifoid klinis 4. Demam tifoid dengan konfirmasi (telah ada hasil biakan).
3. Perawatan	<p>Indikasi rujuk:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Demam tifoid dengan tanda-tanda kedaruratan 2. Demam tifoid dengan tanda-tanda komplikasi dengan fasilitas tidak mencukupi <ol style="list-style-type: none"> 1. Bila diagnosis demam tifoid telah ditegakkan maka tatalaksana (manajemen) tifoid harus segera dimulai sesuai dengan standar pedoman. 2. Melakukan prosedur perawatan dengan pedoman: <ol style="list-style-type: none"> a. Istirahat tirah baring b. Diet c. Keadaan umum baik, diet dapat lebih padat (diet padat dini) d. Antimikroba e. Obat-obat suportif dan simptomatik
4. Pemberian antimikroba	<p>Pemberian antimikroba empiris lini pertama.</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Sebelum memberikan antimikroba, ambil spesimen darah untuk biakan (<i>gaal culture</i>) dan pemeriksaan serologi pertama Widal 1 (pemeriksaan mikrobiologis pertama), kecuali pemeriksaan biakan benar-benar tidak dapat dilakukan. b. bila antibiotik lini pertama tidak dapat digunakan (kontraindikasi), berikan antibiotik lini pertama yang lain atau berikan antititika lini kedua.
5. Terapi terhadap komplikasi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Setiap ada komplikasi, segera terapi secara

dan komorbid/ko infeksi.	<p>adekuat. Bila perlu melibatkan profesi spesialis yang lain (seperti spesialis bedah jika perforasi)</p> <p>2. Setiap ada komorbi/koinfeksi, terapi menurut standar.</p>
6. Kontrol dan monitor	<p>1. Kontrol dan monitor tanda-tanda vital (tensi, nadi, suhu, dan kesadaran) secara reguler sesuai aturan dan dicatat secara baik di rekam medik. Kurva suhu, nadi, dan tensi sangat baik untuk monitor demam tifoid.</p> <p>2. Kontrol dan memonitor terhadap kemungkinan terjadinya komplikasi (perdarahan, perforasi, sepsis, ensefalopati, infeksi, dan lainnya), terutama pada minggu ke 2 dan 3 demam.</p> <p>3. Kontrol dan monitor perjalanan penyakit untuk menentukan:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Perubahan terapi antibiotika b. Mobilisasi dan pemberian diet c. Indikasi pulang
7. Diagnosis pasti demam tifoid	<p>1. Melakukan pembiakan kedua dengan sampel feses, darah, dan urin.</p> <p>2. Melakukan pemeriksaan serologi ke 2/ Widal II</p> <p>3. pada tahap pemeriksaan serologi kedua ini harus sudah dapat menilai seseorang dengan demam tifoid dengan:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Hasil biakan pertama atau b. Peningkatan titer Widal 4 kali lipat <p>4. Bila ada fasilitas, dibantu dengan deteksi DNA (PCR)</p>
8. Penilaian kemajuan terapi	<p>1. Efikasi antibiotika dinilai, kurang lebih 3-5 hari setelah pemberian.</p> <p>2. Mengevaluasi apakah resisten, ada efek samping atau efek toksik serta konsistensi pemberian.</p>

-
3. Perubahan antibiotik:
 - a. Diganti dengan antibiotik yang sensitif menurut uji kepekaan
 - b. Bila biakan tidak ada, diganti dengan antibiotik lini kedua yang memiliki efikasi yang tinggi.
 4. Menilai kemajuan pengobatan secara umum:
 - a. Penurunan suhu
 - b. Perbaikan kesadaran
 - c. Nafsu makan
 - d. dll
 5. 2-3 hari bebas panas:
 - a. Program mobilisasi
 - b. Perubahan diet
 6. Bila penilaian klinis sembuh, ditetapkan indikasi pulang:
 - a. 5-7 hari bebas panas
 - b. Keadaan umum baik
 - c. Komplikasi/komirbiditas/terkontrol
 9. Deteksi terhadap karier
 1. Sebelum pasien pulang, lakukan biakan dengan spesimen feses atau urin
 2. Menciptakan kerjasama yang baik dengan pasien agar dapat segera dilakukan evaluasi lanjutan, terutama biakan untuk deteksi karier.
 3. Sekurang-kurangnya biakan ulang setelah 1 bulan dan 3 bulan sembuh.
 10. Terapi terhadap karier

Karier diterapi dalam jangka waktu panjang (Quinolon selama 4 minggu) serta eradikasi faktor predisposisi seperti batu empedu atau batu saluran kencing.
-

7. Komplikasi

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

Komplikasi intestinal berupa perdarahan usus, perforasi usus, ileus paralitik. Komplikasi ekstraintestinal bisa mengenai banyak organ di tubuh. Komplikasi kardiovaskular berupa kegagalan sirkulasi perifer (renjatan/sepsis), miokarditis, trombosis dan tromboflebitis. Komplikasi darah berupa anemia hemolitik, trombositopenia dan atau koagulasi intravaskular diseminata dan sindrom uremia hemolitik. Komplikasi paru berupa pneumonia, empiema dan pleuritis. Komplikasi hepar dan kandung kemih berupa hepatitis dan kolelitiasis. Komplikasi ginjal berupa glomerulonefritis, pielonefritis dan perinefritis. Komplikasi tulang berupa osteomielitis, periostitis, spondilitis dan artritis. Komplikasi neuropsikiatrik berupa delirium, mengingismus, meningitis, polineuritis perifer, sindrim Guillain-Barre, psikosis dan sindrom katatonia (Mansjoer, 2001).

B. Antimikroba pada Standar Pengobatan Demam Tifoid

1. Kloramfenikol

Kloramfenikol merupakan kristal putih yang sukar larut dalam air (1:400) dan rasanya sangat pahit. Rumus molekul kloramfenikol adalah kloramfenikol R= -NO₂ (Setyabudi, 2007). Kloramfenikol bekerja dengan

menghambat sintesis protein kuman. Obat ini terikat pada ribosom sub unit 50s dan menghambat enzim peptidil transferase sehingga ikatan peptida tidak terbentuk pada proses sintesis protein kuman.

Kloramfenikol bersifat bakteriostatik. Pada konsentrasi tinggi kloramfenikol kadang-kadang bersifat bakterisid terhadap kuman-kuman tertentu. Spektrum anti bakteri meliputi *D.pneumoniae*, *S. Pyogenes*, *S.viridans*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Bacillus spp*, *Listeria*, *Bartonella*, *Brucella*, *P. Multocida*, *C.diphtheria*, *Chlamidya*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Treponema*, dan kebanyakan kuman anaerob.

Kloramfenikol tidak lagi menjadi pilihan utama untuk mengobati penyakit tersebut karena telah tersedia obat-obat yang lebih aman seperti siprofloksasin dan seftriakson. Kloramfenikol dapat menyebabkan kelainan hematologi (anemia), menimbulkan reaksi alergi dan Sindrom Gray (Mycek, 2001). Walaupun demikian, pemakaiannya sebagai lini pertama masih dapat dibenarkan bila resistensi belum merupakan masalah. Untuk pengobatan demam tifoid diberikan dosis 4 kali 500 mg sehari sampai 2 minggu bebas demam. Bila terjadi relaps biasanya dapat diatasi dengan memberikan terapi ulang. Untuk anak-anak diberikan dosis 50-100mg/kg BB/sehari dibagi dalam beberapa dosis selama 10 hari.

2. Seftriakson

Seftriakson merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga. Seftriakson memiliki kerja menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan

berikatan dengan satu atau lebih ikatan protein - penisilin (penicillin-binding proteins-PBPs) yang selanjutnya akan menghambat tahap transpeptidasi sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri sehingga menghambat biosintesis dinding sel. Bakteri akan mengalami lisis karena aktivitas enzim autolitik (autolisin dan murein hidrolase) saat dinding sel bakteri terhambat (Mycek 2001).

Seftriakson merupakan antibiotik spektrum luas, antibiotik ini memiliki efek terhadap kuman gram positif maupun negatif, termasuk *Salmonella typhi*. Seftriakson memiliki waktu paruh 6,5-8,6 jam pada orang dewasa dan 6-7,4 jam pada anak-anak sehingga dapat diberikan sehari sekali (Handoyo, 2011).

Seftriakson merupakan salah satu jenis obat dari golongan sefalosporin yang dapat diberikan secara peroral karena absorpsi peroralnya yang baik. Selain itu seftriakson dapat menembus sawar darah otak sehingga dapat berperan dalam pengobatan meningitis. Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh obat ini adalah reaksi alergi, perdarahan, dan *dilsufiram like effect* (Mycek, 2001). Dosis seftriakson yang digunakan untuk mengobati demam tifoid untuk dewasa adalah sebesar 2-4gr/hari selama 3 -5 hari dan untuk anak sebesar 80 mg/kgBB/hari dosis tunggal selama 5 hari (Kemenkes, 2006).

3. Kotrimoksazol

Kotrimoksazol merupakan kombinasi dari antibiotik trimetoprim dan sulfametoksazol. Kotrimoksazol memiliki dua mekanisme kerja kedua obat tersebut, yaitu sulfametoksazol menghambat sintesis asam folat dan

pertumbuhan bakteri dengan menghambat susunan asam dihidrofolat dari asam para-aminobenzen, sedangkan trimetoprim menghambat terjadinya reduktasi asam dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat yang secara tidak langsung mengakibatkan penghambatan enzim pada siklus pembentukan asam folat (Dinkes Tasikmalaya¹).

Kotrimoksazol merupakan antibiotik dengan spektrum kerja luas. Obat ini dapat berguna pada berbagai infeksi, khususnya infeksi gastrointestinal yang disebabkan oleh bakteri *Shigella* maupun *Salmonella*. Reaksi efek samping yang paling banyak adalah gangguan pencernaan (mual, muntah, anoreksia), reaksi dermatologi, dan anemia (Mycek, 2001).

4. Siprofloksasin

Siprofloksasin merupakan obat golongan flurokuinolon dan bersifat bakterisidal. Siprofloksasin memiliki kerja dengan menghambat DNA-girase pada organisme yang sensitif, menghambat relaksasi superkoloid DNA dan memicu kerusakan untai ganda DNA pada mikroorganisme (Dinkes Tasikmalaya²).

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

perempuan menyusui, dan anak-anak dibawah 18 tahun karena dapat menyebabkan erosi kartilago artikularis pada binatang percobaan yang muda (Mycek, 2001).

5. Amoksisilin dan Ampisilin

Amoksisilin dan ampisilin adalah obat golongan beta-laktam, yaitu golongan penisilin. Amoksisilin dan ampisilin memiliki mekanisme kerja yang sama, yaitu Menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat satu atau lebih pada ikatan penisilin-protein (PBPs – Protein binding penisilin's), sehingga menyebabkan penghambatan pada tahapan akhir transpeptidase sintesis peptidoglikan dalam dinding sel bakteri, akibatnya biosintesis dinding sel terhambat, dan sel bakteri menjadi pecah/lisis. Amoksisilin dan ampisilin merupakan antibiotik spektrum luas, yaitu untuk infeksi-infeksi yang disebabkan oleh *Streptococci*, *Pneumococci nonpenicillinase-producing staphilocochi*, *Listeria*, *Meningococci*, turunan *Haemophilus Influenzae*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, dan *Klebsiella* (Dinkes Tasikmalaya³).

Ampisilin memberikan respon perbaikan klinis yang kurang apabila dibandingkan dengan kloramfenikol (Soedarmo, 2010). Namun, ampisilin dan amoksisilin aman dibeikan kepada ibu hamil, menyusui, anak-anak, dan orang dengan kadar Hb rendah (Dinkes Tasikmalaya³).

Efek samping yang dapat timbul akibat pemakaian amoksisilin dan ampisilin adalah hipersensitivitas, diare, nefritis, neurotoksisitas, gangguan fungsi pembekuan darah, dan toksisitas kation (Mycek, 2001).

B. Peresepan Obat Sesuai Standar

1. Peresepan Obat

Resep adalah suatu permintaan tertulis dari dokter, dokter gigi, atau dokter hewan kepada apoteker untuk membuat obat dalam bentuk sediaan tertentu dan menyerahkannya kepada penderita/yang berhak.

Resep harus mudah dibaca dan mengungkapkan dengan jelas apa yang harus diberikan. Idealnya resep obat yang diberikan kepada pasien tidak mengandung kesalahan dan berisi seluruh komponen yang diperlukan pasien (Ambarwati, 2009).

Resep ditinjau dari S.K. Menkes RI, no. 280/Menkes/SK/V/1981 dalam waktu lebih dari jangka waktu 3 tahun, resep dapat dimusnahkan oleh apoteker dengan membuat berita acara (proses herbal) pemusnahan. Penyimpanan resep diatur berdasarkan tanggal dan nomor urut pembuatan, disimpan kurang lebih selama 3 tahun.

2. Peresepan Obat Sesuai Standar

Peresepan obat sesuai standar merupakan peresepan obat yang rasional. Peresepan obat sesuai standar adalah mengeluarkan resep obat sesuai standar yang digunakan. Peresepan obat sesuai standar (rasional) adalah peresepan obat yang benar, jelas, dan sesuai dengan kebutuhan pasien yang

mempertimbangkan jenis obat yang diberikan, dosis, lama pemberian, dan harga yang terjangkau untuk masyarakat (WHO, 2010)

Peresepan obat yang tidak sesuai standar akan menyebabkan banyak dampak buruk bagi masyarakat. lebih dari 50% obat-obat yang diresepkan sering tidak tepat, dan lebih dari setengah pasien gagal mendapatkan pengobatan yang tepat. ciri-ciri peresepan yang tidak rasional adalah peresepan boros /*extravagant*, peresepan berlebihan/*over prescribing*, peresepan majemuk/*multiple prescribing*, peresepan salah/*incorrect prescribing* (Holloway dan Green, 2003).

Peresepan obat yang tidak tepat akan menghasilkan pengobatan yang tidak tepat. Hal ini dapat menyebabkan dampak seperti terjadinya resistensi antimikroba, terjadinya efek yang tidak diinginkan (efek samping), pengeluaran pembiayaan yang terlalu besar, dan kekambuhan berulang akibat penggunaan obat yang di luar batas (WHO, 2010).