

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Penyakit

Penyakit adalah suatu kondisi abnormal yang mengganggu fungsi normal tubuh atau pikiran. Keadaan tersebut dapat dilatarbelakangi dengan sejumlah faktor, yang dapat berupa virus atau bakteri, kelainan genetik, gaya hidup tidak sehat, atau paparan zat berbahaya. Gejala penyakit bisa bervariasi, mulai dari ringan seperti demam dan pilek hingga berat seperti nyeri kronis atau gangguan organ vital. Tindakan preventif dapat dilakukan melalui upaya implementasi pola hidup sehat, vaksinasi, dan menjaga kebersihan. Apabila kondisi tersebut tidak diberikan penanganan dengan sesuai maka terjadi perkembangan lebih parah pada penyakit bahkan buruknya akan menjadi ancaman bagi nyawa. Maka dari itu, sangat penting untuk mengenali gejala sejak dini dan mencari pengobatan yang sesuai. Penyakit yang dilatarbelakangi dengan suatu mikroorganisme yang masuk ke dalam tubuh di mana dapat berupa virus atau bakteri sebagai kunci penyebab penyakit infeksi yang berlangsung dalam saluran pencernaan disebut penyakit infeksi. Penyakit adalah suatu kondisi abnormal yang mengganggu fungsi normal tubuh atau pikiran, ditandai dengan gejala spesifik dan sering kali memerlukan intervensi medis. Penyebab penyakit muncul dari sejumlah faktor, mencakup infeksi yang dapat berupa parasit, virus atau bakteri, gaya hidup tidak sehat, kelainan genetik, atau paparan lingkungan berbahaya. (Diyana, 2021)

B. Demam Tifoid

Thypoid ialah jenis penyakit infeksi berat yang terjadi di usus halus dengan bakteri *Salmonella paratyphi* atau *Salmonella thyphi* A,B, dan C sebagai penyebabnya. Proses penularan tipis berlangsung lewat makanan dan minuman yang terkena paparan. Mikroorganisme *Salmonella enterica* serotype typhi menjadi penyebab demam thypoid sebagai penyakit sistemik berat atau dikenal dengan *Salmonella typhi* sebagai penyebabnya. Kasus ini tetap banyak dialami oleh negara berkembang yang berada di wilayah tropis dan subtropis, seperti halnya dengan Indonesia (WHO, 2023)

Perkiraan yang diungkapkan oleh WHO (*World Health Organization*) terkait jumlah insiden demam tifoid di tahun 2022

berkisar di angka 11-20 juta jiwa untuk setiap tahunnya dengan angka kematian berkisar di 128 ribu sampai di 161 ribu jiwa. Jumlah ini sebagian besar di Afrika Sub-Sahara, Asia Selatan, dan Asia Tenggara. Di samping itu, data menunjukkan bahwa tingkat prevalensi penduduk berada di rentang 100 kasus untuk setiap 100 ribu penduduk. Tingkat prevalensi untuk kasus demam tifoid terendah ditemukan pada bayi dengan tingkat 0,8% dan tertinggi dengan nilai 1,9% pada kelompok usia sekolah yakni berkisar di 5-14 tahun. Penyebab infeksi berat yang berlangsung di dalam saluran pencernaan dengan *salmonella paratyphi* atau *Salmonella typhi* sebagai bakteri penyebabnya disebut sebagai demam tifoid. Demam ini termasuk penyakit infeksi skala global khususnya sering ditemukan di negara berkembang. Faktor risiko yang ditimbulkan dari penyakit tersebut meliputi sarana air bersih, sanitasi, kebersihan, dan kebiasaan makan. Penularan penyakit ini berlangsung dengan minuman dan makanan yang terpapar bakteri penyebab demam tifoid, di samping itu penularan pun dapat berlangsung dengan kontak langsung melalui sekret penderita, urin, dan feses dari penderita penyakit ini. Komplikasi serius dapat terjadi, termasuk pendarahan gastrointestinal, perforasi usus, dan ensefalopati. Secara sederhana faktor utama penyebabnya yaitu sanitasi dan kebersihan (Tobing, 2024).

C. Klasifikasi Demam Tipoid

Merujuk pada perbedaan gejala klinis yang ditimbulkan, WHO (2023) mengklasifikasikan demam tifoid menjadi tiga jenis dengan uraian di bawah ini:

1. Demam thypoid akut non-komplikasi

Terdapat demam yang berlangsung lama pada penderita demam jenis ini yang ditandai dengan ketidaklancaran buang air besar untuk penderita dewasa sementara pada anak-anak mengalami diare, sakit atau nyeri kapal, malaise, dan anoreksia.

2. Demam thypoid dengan komplikasi

Demam jenis ini dapat menjadi suatu komplikasi dengan tingkat parah yang ditentukan dengan tindakan pengobatan yang diterima penderita. Terjadinya komplikasi umumnya berupa melena, ketidaknyamanan abdomen yang meningkat, usus, dan perforasi.

3. Keadaan karier

Penderita dengan jenis ini berada dalam kondisi karier 1-5% yang ditentukan dengan usia pasien dengan sifatnya berkepanjangan terkait sekresi *Salmonella thyphi* yang terdapat pada feses.

D. Etiologi Demam Tifoid

Demam tifoid mempunyai gejala utama berupa demam yang tinggi dan keadaan tersebut dapat berakhir dengan kematian apabila penanganannya tidak tepat. Demam tifoid yang terjadi di Indonesia, banyak terjadi di kalangan anak-anak dengan rentang usia 3-19 tahun, terutama yang mempunyai aktifitas di luar rumah yang lebih aktif rentan dengan infeksi sebab kurangnya kebersihan. *Salmonella enterica serotipe Typhi* (*S. Typhi*) merupakan penyebab dari penyakit ini sebagai bakteri Gram-negatif dengan mempunyai bentuk batang dari famili Enterobacteriaceae. Bakteri ini memiliki tiga antigen utama, yakni antigen O atau somatik yang tersusun oleh antigen H (flagela) dan lipopolisakarida dengan perannya dalam proses pergerakan bakteri, dan antigen Vi (kapsul) yang melindungi bakteri dari fagositosis. *S. Typhi* hanya menginfeksi manusia dan ditularkan melalui rute fekal-oral, terutama dengan konsumsi minuman atau makanan yang terpapar urine atau tinja dari pasien atau karier. Faktor risiko utama penularannya meliputi sanitasi yang buruk, kebersihan pribadi yang rendah, serta akses terhadap air bersih yang terbatas. Bakteri ini mampu menembus epitel usus, bertahan hidup dalam makrofag, dan menjangkit ke organ-organ lainnya seperti sumsum tulang, limpa, dan hati yang menyebabkan gejala sistemik (Tobing, 2024).

E. Manifestasi klinik

Demam tifoid adalah penyakit bakteri sistemik. Gejala dan tanda klinisnya tidak spesifik dan sangat tumpang tindih dengan penyebab penyakit demam akut lainnya. Penyakit bermanifestasi setelah masa inkubasi rata-rata 9-21 hari (kisaran 3-60 hari). Demam enterik akut biasanya merupakan penyakit sistemik dengan demam sebagai karakteristik utama. Demam terjadi pada 97-100% kasus dan merupakan indikasi pertama penyakit, biasanya meningkat selama beberapa hari. Hingga 44% kasus mengalami demam terus menerus, sementara 25% mengalami peningkatan demam secara bertahap, yang memuncak pada minggu kedua penyakit (NICD, 2022). Berbagai gambaran klinis lainnya

mungkin ada, dengan frekuensi yang bervariasi menurut kelompok usia (Tabel 2). Menurut National Institute for Communicable Diseases (2022) didapatkan Gambaran klinis terkait demam tifoid yang berlangsung pada anak-anak dan orang dewasa

Tabel 2. Gambaran klinis demam Tifoid pada anak-anak dan orang dewasa

Fitur klinis	Anak-anak	Orang dewasa
Gejala gastrointestinal	Gejala gastrointestinal bervariasi, dan dipengaruhi oleh usia: • sakit perut (70% diderita anak rentang usia 5-10 tahun; 20% pada anak dengan usia < 5 tahun) • mual atau muntah (45% diderita anak rentang usia 5-10 tahun; 32% anak dengan rentang usia < 5 tahun) • diare >2,5 kali lebih banyak dialami bayi daripada orang dewasa atau anak lebih besar	Gejala gastrointestinal meliputi • Nyeri/kram perut (54%) • Mual dan muntah (~ 50%) • Diare (46%) • sembelit (24%)
Sakit kepala		63%
Hepatomegalidan splenomegali	Hepatomegali: 44-85% Splenomegali: 26-90%	Hepatomegali: 30% Splenomegali: 40%
Batuk	30-72%	41%
Bradikardia relatif	11-30%	47%
Anemia	Anemia ~ 70% di antara anak-anak segala usia),	anemia (30%) dan
Jumlah leukosit	Leukositosis (47%) lebih sering terjadi dibandingkan leukopenia (21%) pada anak usia 5-10 tahun. Leukopenia lebih sering terjadi dibandingkan leukositosis pada anak usia >10 tahun Eosinopenia: hingga 70%	Leukopenia (36%) lebih sering terjadi daripada leukositosis (13%)
Trombositopenia	<20%	53%
Hepatitis	26% anak-anak berusia di atas 5 tahun; 36% pada anak-anak <5 tahun	28%
Kejang	Dominan dialami anak kecil, khususnya kejang demam pada kelompok usia 6 bulan hingga 5 tahun	
Bintik-bintik mawar	Lesi makulopapular eritematosa (bintik merah muda): bintik merah muda samar berdiameter 2-4 cm yang berkembang di dada, perut, dan punggung. Ini terjadi pada <7% kasus di negara dengan tingkat penghasilan menengah dan rendah, tetapi dilaporkan lebih dominan ditemukan di negara dengan tingkat penghasilan kategori tinggi (hingga 19%) dan mungkin sulit dideteksi pada individu berkulit gelap.	

Sumber : National Institute for Communicable Diseases (2022)

Pengobatan yang tidak diberikan bagi penderita demam enterik memberikan dampak pada kemunculan komplikasi dengan tingkat parah dan menjadi ancaman jiwa yang umumnya hadir di 2-4 minggu dari infeksi yang menyerang. Perkiraan komplikasi dialami oleh 27% anak-anak yang menerima perawatan di rumah sakit dan orang dewasa sebanyak 17% yang menerima perawatan di rumah sakit. Gejala yang terus-menerus dialami anak-anak berkisar kurang lebih ≥ 10 hari sebelum menerima perawatan dari rumah sakit mempunyai risiko tiga kali lebih besar terserang komplikasi daripada mereka dengan kondisi gejala sama selama kurang dari sepuluh hari. Berbagai macam komplikasi telah dijelaskan (Tabel 2). Komplikasi dengan risiko kematian tertinggi meliputi ensefalopati yang umumnya diiringi dengan syok, syok septik, perforasi usus, dan pendarahan gastrointestinal. Penjelasan terkait komplikasi lain yang biasanya terjadi yaitu miokarditis, cedera ginjal berat, pneumonia, hepatitis, dan kolesistitis.

Tabel 3. Komplikasi

Komplikasi
Usus
• Perforasi usus (biasanya pada ileum, kadang-kadang pada usus besar) • Perdarahan saluran cerna
Ekstra-usus
• Sistem saraf pusat: ensefalopati (disertai syok) oedema serebral, empiema subdural, abses serebral, meningitis, ventrikulitis, parkinsonisme transien, gangguan neuron motorik, ataksia, kejang, sindrom Guillain-Barré, psikosis • Sistem hepatobilier: kolesistitis, hepatitis, abses hati, abses limpa, peritonitis, lumpuh ileus, karsinoma kandung empedu • Sistem kardiovaskular: endokarditis, miokarditis, perikarditis, arteritis, gagal jantung kongestif • Sistem paru: pneumonia, empiema, fistula bronkopleura • Ginjal: cedera ginjal akut, nefritis • Tulang dan sendi: osteomielitis, artritis septik • Sistem genitourinari: infeksi saluran kemih, abses ginjal, infeksi panggul, abses testis, prostatitis, epididimitis • Infeksi jaringan lunak: abses psoas, abses gluteal, vaskulitis kulit • Hematologi: sindrom hemofagositosis

Sumber : National Institute for Communicable Diseases (2022)

F. Patogenesis Demam Tifoid

Minuman dan makanan yang terpapar khususnya dilatarbelakangi oleh buruknya sanitasi menjadi jalan masuknya bakteri ke dalam tubuh. Saat tubuh menerima bakteri tersebut, mereka kemudian memancar ke semua organ tubuh khususnya limpa dan hati sehingga berimplikasi pada rongga perut yang terkena indekis ketika tidak diberikan pengobatan secara tepat. Patogenesis demam tifoid dimulai ketika tubuh manusia menerima bakteri *Salmonella typhi* dari minuman atau makanan yang dikonsumsi di mana yang dikonsumsi tersebut telah terpapar oleh tinja atau urine penderita. Setelah melewati asam lambung, bakteri ini mencapai usus halus, khususnya ileum, dan menempel pada mukosa usus menggunakan antigen flagelar H. Antigen Vi yang dimiliki bakteri berfungsi melindungi diri dari fagositosis oleh sistem imun. Selanjutnya, *S. typhi* menembus sel epitel usus dan bereplikasi di jaringan limfoid usus, terutama di *Peyer's patches*. Melalui sistem limfatik, bakteri memancar ke organ-organ berupa sumsum tulang, limpa, dan hati, menyebabkan fase bakteremia primer yang biasanya belum menimbulkan gejala. Setelah bereplikasi di organ-organ tersebut, bakteri kemudian menuju kembali ke aliran darah dan menimbulkan bakteremia sekunder sebagai bakteri pemicu timbulnya demam dan gejala sistemik lainnya (Tobing, 2024)

G. Diagnosis

Menurut National Institute for Communicable Diseases (2022) Demam tifoid mungkin tidak spesifik secara medis dari penyebab lain dari sindrom mirip demam enterik, termasuk *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni* atau infeksi *Salmonella* nontifoid lainnya. Oleh karena itu, pemeriksaan laboratorium disarankan pada semua pasien yang menunjukkan karakteristik demam tifoid yang sesuai secara klinis. Penyebab lain dari penyakit demam, dan kemungkinan infeksi yang terjadi bersamaan, pada wisatawan yang kembali juga harus dipertimbangkan, misalnya malaria, demam berdarah, hepatitis, dll. Diagnosis definitif demam enterik memerlukan isolasi *S. Paratyphi* A, B atau C atau *S. Typhi* dari darah, sumsum tulang, tinja, urin atau tempat yang steril. Isolasi bakteri dari sumsum tulang secara historis merupakan standar emas untuk diagnosis definitif demam enterik, dengan sensitivitas yang disarankan ~ 90% setelah 4 hari kultur. Namun, biopsi sumsum tulang merupakan prosedur khusus yang invasif; oleh karena itu, kultur darah merupakan

tes diagnostik yang direkomendasikan untuk demam enterik. Darah adalah sampel klinis yang lebih disukai untuk diagnosis demam enterik. Meskipun kultur darah adalah metode yang paling umum untuk konfirmasi laboratorium, metode ini memiliki beberapa keterbatasan termasuk sensitivitas yang relatif buruk, terutama ketika hanya satu sampel yang dikumpulkan dan ada penggunaan antimikroba yang ekstensif sebelum dibawa ke puskesmas atau rumah sakit. Sensitivitas diagnostik kultur darah dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk volume sampel darah, waktu pengujian dalam kaitannya dengan durasi penyakit, kondisi inkubasi kultur laboratorium, dan pengobatan sebelumnya dengan antibiotik. Beban bakteri pada enterik akut adalah rendah, rata-rata <1 cfu/mL darah, dan maksimal selama minggu pertama penyakit. Tinjauan sistematis terbaru telah melaporkan perkiraan sensitivitas kultur darah sebesar 59% - 66% bila dibandingkan dengan hasil sumsum tulang. Sensitivitas kultur darah yang lebih rendah dilaporkan untuk volume sampel darah yang lebih rendah (51% untuk sampel 2 mL dibandingkan dengan 65% untuk sampel 10 mL), di antara pasien dengan penggunaan antibiotik sebelumnya (34% lebih rendah) dan di antara pasien dengan gejala selama > 1 minggu (31% lebih rendah) (NICD, 2022).

H. Resistensi antimikroba

Berdasarkan National Institute for Communicable Diseases (2022) didapatkan data bahwa munculnya *S. Typhi* yang kebal dengan segala obat (MDR), di mana didefinisikan sebagai resistensi terhadap antibiotik lini pertama (kloramfenikol, ampicilin, dan kotrimoksazol), pertama kali dilaporkan di Asia pada tahun 1980-an dan kemudian menyebar luas. Dengan penyebaran strain MDR, ciprofloxacin diadopsi sebagai pengobatan pilihan. Namun, resistensi terhadap ciprofloxacin muncul dengan cepat (pada awal 1990-an), dengan kemunculan strain *S. Typhi* yang merupakan MDR dengan resistensi fluoroquinolone. Sefalosporin generasi ketiga, makrolida, dan karbapenem kemudian semakin menjadi agen pilihan untuk mengobati demam enterik. *S. Typhi* yang resisten terhadap obat secara ekstensif (XDR) (didefinisikan sebagai resistensi terhadap antibiotik lini pertama, fluoroquinolon dan sefalosporin generasi ketiga) dilaporkan pertama kali tahun 2016 di negara Pakistan, ketika menyebabkan wabah besar. XDR *S. Typhi* secara geografis terbatas di Pakistan saat ini, tetapi kasus-kasus yang

berhubungan dengan perjalanan telah dilaporkan dari beberapa negara. Azitromisin adalah satu-satunya obat oral yang tersisa untuk mengobati demam tifoid XDR, dan kemunculan *S. Typhi* yang resisten terhadap azitromisin di Bangladesh, Pakistan, Nepal, dan India menjadi perhatian serius. Terdapat variasi yang luas dalam tingkat resistensi antimikroba di sejumlah daerah dan terlebih di sejumlah negara atau wilayah di dalam wilayah. MDR jarang terjadi pada strain *S. Paratyphi A* (NICD, 2022).

I. Antibiotik

1. Definisi Antibiotik

Senyawa atau zat yang digunakan untuk menghambat atau membunuh bakteri yang berkembang sebagai penyebab infeksi di tubuh disebut antibiotik. Pengobatan infeksi tidak akan efektif diberikan oleh antibiotik yang dilatarbelakangi dengan virus, sebagai contoh pilek atau flu, karena antibiotik secara selektif efektif terhadap mikroorganisme tertentu, terutama bakteri. Antibiotik dapat disintesis di laboratorium atau berasal dari organisme alami, seperti jamur *Penicillium* yang menghasilkan penisilin. Penggunaan antibiotik perlu selaras dengan rekomendasi medis yang diberikan dokter, karena penggunaan yang tidak tepat atau berlebihan dapat mengakibatkan resistensi antibiotik. Pada kondisi ini ialah suatu kondisi di mana bakteri menjadi kebal terhadap pengobatan, sehingga membuat infeksi menjadi lebih sulit diobati. Banyaknya macam antibiotik, dengan cara kerja dan spektrum aktivitas yang berbeda. Sebagai contoh, penisilin berfungsi dengan menimbulkan dinding sel pada bakteri menjadi terganggu, sedangkan tetrasiklin dan eritromisin menghambat sintesis protein bakteri. Antibiotik juga dapat diklasifikasikan sebagai spektrum sempit yang cukup efektif melawan sejumlah bakteri atau spektrum luas yang mampu melawan berbagai macam bakteri secara bersamaan (Syafitri, 2024).

2. Penggunaan Antibiotik

Penggunaan antibiotik dapat dibatasi melalui tindakan implementasi aturan penggunaan antibiotik tersebut, implementasi antibiotik yang digunakan dengan terbatas atau *restricted*, dan implementasi hak untuk memberikan antibiotik khusus atau *reserved antibiotics*. Antibiotik yang diberikan dengan jenis antibiotik lain secara bersamaan, atau dengan makanan dan obat lainnya dapat memberikan implikasi yang tidak diharapkan. Interaksi tersebut dapat berdampak

pada timbulnya efek yang beragam dari efek ringan berupa absorpsi yang tertunda atau absorpsi obat yang menurun sampai efek buruk obat yang menjadi meningkat. Masalah terkait kekebalan bakteri dengan antibiotik ini telah menjadi isu kesehatan skala global sehingga perlu adanya pemantauan dan tinjauan ulang untuk memperbaiki penggunaan antibiotik secara terstandar dan sistematis yang berlangsung di rumah sakit termasuk penggunaannya dengan rasional (Sabrina Aisyah Putri, 2023).

3. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Jenis Terapi

3.1 Terapi Antibiotik. Terapi antibiotik dibutuhkan sebagai tindakan pengobatan infeksi yang dilatarbelakangi bakteri *S.thypi* berdasarkan dasar yang logis dalam rangka meminimalisasi kejadian resistensi antibiotik, memperpanjang lama, dan kematian. Antibiotik yang digunakan dengan tidak tepat pada proses terapi penyakit demam tifoid nantinya memberikan dampak pada kejadian resistensi yang meningkat terhadap bakteri penyebabnya. Demam ini dapat ditangani dengan sejumlah upaya yang mencakup antibiotik, pemberian nutrisi, penggantian cairan tubuh, isolasi diri, dan istirahat. Seftriakson sebagai generasi ketiga antibiotik dinilai sebagai alternatif efektif dalam memberikan perlawanan untuk bakteri *S.thypi*. Antibiotik yang tepat dan sesuai perlu dilakukan dengan harapan tidak akan timbul ketahanan atau resistensi bakteri atau dampak buruk lainnya. Terapi yang diberikan dengan tidak dapat mampu memberikan dampak buruk seperti munculnya resistensi sehingga alam perawatan pasien semakin lama, rumah sakit menjadi turun kualitasnya, dan semakin mahal biaya pengobatan (NICD, 2022).

Terapi antibiotik untuk demam tifoid (demam enterik), dengan infeksi *Salmonella enterica* serotipe Typhi atau Paratyphi sebagai penyebab demam ini adalah pilar utama dalam pengelolaan penyakit ini. Pedoman dari National Institute for Communicable Diseases (NICD) menekankan bahwa pengobatan antibiotik harus segera dimulai setelah diagnosis ditegakkan, baik secara klinis maupun laboratorium, untuk mencegah komplikasi berat dan menurunkan angka kematian. Pilihan antibiotik didasarkan pada pola resistensi lokal, namun golongan fluoroquinolone, cephalosporin generasi ketiga (seperti ceftriaxone), dan azithromycin merupakan obat yang sering direkomendasikan untuk kasus tanpa komplikasi. Pada kasus berat atau dengan komplikasi, terapi antibiotik intravena menjadi pilihan utama agar konsentrasi obat di

dalam darah cepat tercapai dan efektif melawan bakteri penyebab. Selain itu, pemantauan respons klinis terhadap terapi sangat penting untuk mendeteksi kegagalan pengobatan atau munculnya resistensi. Jika pasien tidak menunjukkan perbaikan dalam 3-5 hari, evaluasi ulang terhadap diagnosis dan sensitivitas antibiotik perlu dilakukan (NICD, 2022). Berikut merupakan pengobatan antimikroba yang menjadi rekomendasi bagi penderita demam enterik tanpa adanya komplikasi sesuai dengan profil kerentanan antibiotik.

Tabel 4. Pengobatan antimikroba yang direkomendasikan tanpa komplikasi sesuai dengan profil kerentanan antibiotik.

Kerentanan	Antibiotik	Pediatri		Orang dewasa	
		Dosis	Hari	Dosis	Hari
Rentan terhadap siprofloksasin	Ciprofloxacin	20 mg/kg/hari po terdiri dari dua dosis terklasifikasi (yaitu 12 jam sekali)	7	20 mg/kg/hari terdiri dari dua dosis terklasifikasi (yaitu 12 per jam); 500-750 mg per 12 jam	7
	<u>Neonatus</u> Cefotaxime	40-80 mg / kg / hari IV terdiri dari 2 dosis terklasifikasi (yaitu 12 jam)	10-14		
				1-2 g IV 12 jam sekali	10-14
Tidak rentan terhadap siprofloksasin†	<u>Anak-anak</u> <u>1 bulan ke atas</u> Ceftriaxone	50-75 mg/kg/hari IV dalam dua dosis terbagi (yaitu 12 jam)	10-14		
ATAU					
	Azitromisin	20 mg / kg po setiap hari	7	20 mg/kgBB setiap hari (maksimum 1000 mg/hari)	7

Sumber : National Institute for Communicable Diseases (2022)

Berikut merupakan pengobatan antimikroba yang menjadi rekomendasi bagi penderita demam enterik yang parah atau rumit sesuai dengan profil kerentanan antibiotik.

Tabel 5. Pengobatan antimikroba yang direkomendasikan sesuai dengan profil kerentanan antibiotik.

Kerentanan	Antibiotik	Pediatri		Orang dewasa	
		Dosis	Durasi (hari)	Dosis	Durasi (Hari)
	Ciprofloxacin†	10 mg/kg/dosis (hingga dosis maksimum 400 mg) IV 8 jam sekali	10-14	400 mg IV 8 per jam	10-14
		ATAU			
Rentan terhadap siprofloksasin		20 mg/kg/hari po terdiri dari dua dosis terklasifikasi (yaitu 12 jam sekali)		ATAU 20 mg/kg/hari po terdiri dari dua dosis terklasifikasi (yaitu 12 jam); 500-750 mg po 12 per jam	
	<u>Neonatus</u> Cefotaxime				
Tidak rentan terhadap ciprofloxacin‡		40-80 mg/kg/hari IV terdiri dari 2 dosis terklasifikasi (yaitu 12 jam)	10-14	1-2 g IV 12 per jam	10-14
	<u>Anak-anak 1 bulan ke atas</u>				
	Ceftriaxone	50-75 mg/kg/hari IV dalam dua dosis terbagi (yaitu 12 jam)	10-14		
Sangat resisten terhadap obat	Meropenem	Untuk anak usia 3 bulan ke atas: 20 mg/kg (hingga dosis maksimum 1g) IV 8 jam sekali	10-14	1 g IV 8 jam sekali	10-14

Sumber : National Institute for Communicable Diseases (2022)

3.2 Antibiotik Empiris. Antibiotik empiris pada demam tifoid umumnya dipilih berdasarkan pola resistensi lokal *Salmonella typhi*. Terapi lini pertama yang dahulu digunakan meliputi *kloramfenikol*, ampicilin, dan *trimethoprim-sulfametoksazol*, namun kini banyak strain yang tidak responsif terhadap antibiotik tersebut. Maka dari itu, antibiotik dengan golongan fluorokuinolon seperti ciprofloxacin menjadi pilihan utama pada pasien dewasa dengan tingkat kesembuhan hingga 98%, kecuali jika ditemukan resistensi terhadap golongan ini. Selain itu, ceftriaxone, sefalosporin generasi ketiga, juga banyak digunakan sebagai terapi empiris terutama pada kasus dengan resistensi atau komplikasi, karena efektif dan memiliki spektrum luas dengan risiko toksisitas rendah. Azitromisin juga menjadi alternatif efektif untuk kasus tanpa komplikasi. Penggunaan kombinasi antibiotik dapat memperluas spektrum aktivitas antimikroba dan mencegah resistensi. Pemberian antibiotik yang tepat dan cepat dapat menurunkan morbiditas, mortalitas, dan durasi pengobatan pada demam tifoid.

3.3 Antibiotik Profilaksis. Pencegahan demam tifoid terutama dilakukan dengan memutus rantai penularan melalui rute fekal-oral. Langkah-langkah profilaksis meliputi peningkatan sanitasi lingkungan, pengelolaan limbah feses yang baik, serta peningkatan higiene perorangan berupa penggunaan air mengalir dan sabun ketika mencuci tangan yang dilakukan ketika sudah dari toilet atau sebelum makan. Selain itu, vaksinasi merupakan metode pencegahan yang disarankan, terutama untuk individu yang berisiko tinggi seperti kontak erat dengan pasien, kejadian luar biasa, atau pelancong ke daerah endemik. Dua jenis vaksin yang tersedia adalah vaksin polisakarida kapsular Vi yang diberikan secara intramuskular pada usia ≥ 2 tahun dengan pengulangan setiap 3 tahun, dan usia >6 tahun diberikan vaksin oral Ty21-a dengan frekuensi pengulangan setiap 3-5 tahun.

Berikut ialah Tabel pemilihan Antibiotik untuk Demam Tifoid (Sanjaya, 2022) yakni sebagai berikut :

Tabel 6. Pemilihan Antibiotik untuk Demam Tifoid

Antibiotik	Dosis	Keunggulan dan Keuntungan
1. Seftriakson	Dewasa : 2-4 gr/hari dalam kurun waktu 3-5 hari Anak : 80 mg/Kg BB/hari dosis tunggal atau dipisahkan 2 dalam kurun waktu 5 hari	Dapat menurunkan suhu dengan cepat, durasi pemberian pendek dan dosis tunggal, sudah teruji terjamin keamanannya bagi anak, pemberian dengan IV
2. Cefixime	Anak : 15-20 mg/Kg BB/hari dipisahkan 2 dosis dalam kurun waktu 10 hari	Telah terjamin aman dan efektif bagi anak, pemberian dengan oral
3. Kloramfenikol	Dewasa : 4 × 500 mg (2 gr) dalam kurun waktu 14 hari Anak : 50 – 100 mg/Kg BB/hari maksimal 2 gr dalam kurun waktu 10 – 14 hari dipisahkan menjadi 4 dosis	Sering dipakai dan sudah dikenal efektif sebagai bentuk pengobatan tifoid, pemberian dapat dengan oral, kategori harga yakni cukup murah, pemberian IV/PO, tingkat sensitivitas tinggi, efek samping yang timbul sindroma grey kontraindikasi dan aplasia pada tulang belakang ketika jumlah leukosit kurang dari 2000/mm ³
4. Kuinolon	Siprofloksasin : 2×500 mg dalam kurun waktu 1 minggu Ofloksasin 2×200-400 dalam kurun waktu 1 minggu Fleroksasin 1×400 dalam kurun waktu 1 minggu Pefloksasin 1×400 dalam kurun waktu 1 minggu	Fleroksasin dan pefloksasin mampu menurunkan suhu dengan lebih cepat, pemberian dengan cara oral, maksimal untuk kasus karier dan relaps, kontraindikasi bagi anak sebab mampu berimplikasi terkait pertumbuhan tulang
5. Tiamfenikol	Dewasa : 4×500 mg Anak : 50 mg/Kg BB/hari dalam kurun waktu 5-7 hari bebas panas	Telah terjamin aman untuk dewasa dan anak, di beberapa daerah sensitif
6. TMP-SMX (Trimethoprim-Sulfamethoxazole)	Dewasa : 2 x (160-800) dalam kurun waktu 2 minggu Anak : TMP 6-10 mg/KgBB/hr atau SMX30-50 mg/Kg/hr Selama 10 hari	Murah, pemberian dengan cara per oral, dalam jangka panjang tidak dapat digunakan
7. Ampisilin dan Amoxicillin	Dewasa : 3-4 gr/hari dalam kurun waktu 14 hari Anak : 100 mg/Kg BB /hari selama 10 hari	Sudah terjamin aman untuk penderita ibu hamil, bisa digabungkan dengan kloramfenikol ketika kondisi kritis, pemberian dengan cara PO/IV, relatif murah

3.3.1 Seftriakson ialah Antibiotik yang diberikan melalui injeksi intravena (IV) dengan dosis bagi dewasa sebanyak 2–4 gram per hari dalam kurun waktu 3–5 hari, sementara bagi anak-anak sebanyak 80 mg/kgBB per hari dalam satu atau dua kali pemberian selama 5 hari. Karena diberikan secara IV, seftriakson memiliki bioavailabilitas 100% darah yang memuat kadar obat dengan tingkat stabil dan tinggi sebagai hasilnya. Obat ini didistribusikan luas ke jaringan tubuh dan memiliki waktu paruh 6–9 jam, dengan ekskresi melalui urin dan empedu. Kadar puncak plasma seftriakson setelah dosis 1 gram IV biasanya mencapai sekitar 50–70 µg/mL yang berlangsung selama 1-2 jam.

3.3.2 cefixime diberikan dengan oral dengan dosis 15–20 mg/kgBB per hari bagi anak-anak dipisah dalam dua dosis dalam kurun waktu 10 hari, memiliki bioavailabilitas sekitar 40–50%. Distribusinya cukup luas dengan periode degradasi 3–4 jam, serta sebagian besar diekskresikan melalui urin. Karena diberikan secara oral, kadar obat dalam darah cenderung fluktuatif, sehingga penting untuk menjaga keteraturan dosis. Setelah dosis tunggal, kadar puncak plasma biasanya berkisar antara 1–3 µg/mL. Kadar ini dapat bervariasi tergantung pada dosis dan fungsi ginjal pasien.

3.3.3 Kloramfenikol diberikan secara oral maupun IV. Untuk dewasa diberikan 4×500 mg per hari dalam kurun waktu 14 hari, dan bagi anak-anak 50–100 mg/kgBB per hari dalam kurun waktu 10–14 hari dipisah menjadi 4 dosis. Penyerapan obat ini cepat terjadi secara oral dan didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh termasuk otak. Waktu paruhnya 1,5–4 jam dan dimetabolisme di hati, sehingga kadar dalam darah dapat fluktuatif, terutama jika fungsi hati terganggu. Kadar puncak plasma dapat mencapai sekitar 10–20 µg/mL setelah pemberian dosis oral 250 mg hingga 1 g, tergantung pada kondisi pasien.

3.3.4 Kuinolon diberikan dengan cara oral dengan frekuensi 1–2 kali sehari dalam kurun waktu 1 minggu. Obat ini memiliki bioavailabilitas tinggi (sekitar 70%), distribusi luas, waktu paruh 4–5 jam, dan diekskresikan melalui urin serta empedu. Kadar obat dalam darah cenderung stabil dengan pemberian satu atau dua kali sehari. Kadar puncak plasma ciprofloxacin setelah dosis oral 500 mg bisa mencapai 2–4 µg/mL dalam waktu 1-2 jam. Ikatan protein rendah hingga sedang. Kuinolon termasuk antibiotik dengan efek bakterisidal yang bersifat concentration-dependent, artinya semakin tinggi konsentrasi

obat di atas kadar hambat minimal (KHM), semakin efektif daya bunuhnya terhadap bakteri.

3.3.5 Tiamfenikol diberikan oral dengan dosis dewasa 4×500 mg dan anak-anak 50 mg/kgBB per hari dalam kurun waktu 5–7 hari. Obat ini memiliki absorpsi cepat dan luas, namun waktu paruhnya cukup singkat (~ 2 –3 jam), sehingga membutuhkan dosis yang dibagi rata sepanjang hari untuk menjaga kadar obat dalam darah tetap efektif. Setelah diberikan 200 mg dosis oral, jumlah kadar puncak plasma dapat mencapai sekitar 10–20 $\mu\text{g/mL}$. Tiamfenikol diberikan oral atau injeksi, dengan absorpsi yang baik. Distribusi luas ke jaringan tubuh, metabolisme minimal di hati, dan diekskresikan terutama melalui urin. Karakteristik farmakokinetik tiamfenikol mirip dengan kloramfenikol, namun lebih jarang menimbulkan efek samping hematologis

3.3.6 TMP-SMX (*Trimethoprim-Sulfamethoxazole*). diberikan secara oral dua kali sehari, dengan dosis dewasa $2 \times (160\text{--}800 \text{ mg})$ selama dua minggu. Obat ini memiliki absorpsi baik ($>90\%$), waktu paruh cukup panjang (sekitar 10–11 jam), dan memberikan kadar darah yang stabil dengan dua kali pemberian per hari. Setelah dosis oral standar, kadar puncak trimetoprim adalah sekitar 1–2 $\mu\text{g/mL}$, dan sulfametoksazol adalah sekitar 40–50 $\mu\text{g/mL}$.

3.3.7 Ampisilin dan Amoxicillin dapat diberikan secara oral maupun IV, memiliki dosis dewasa 3–4 gram per hari dalam kurun waktu 14 hari dan anak-anak 100 mg/kgBB per hari dalam kurun waktu 10 hari. Bioavailabilitas amoksisilin lebih baik dibanding ampisilin, namun keduanya memiliki waktu paruh pendek (~ 1 jam) dan memerlukan pemberian 3–4 kali sehari untuk menjaga kadar obat dalam darah tetap efektif. Kadar puncak plasma amoksisilin setelah dosis oral 500 mg dapat mencapai 3–5 $\mu\text{g/mL}$ dalam kurun waktu 1–2 jam. Ampisilin dapat diberikan oral atau injeksi, dengan bioavailabilitas oral sekitar 40%. Distribusi ke jaringan tubuh cukup baik, termasuk ke cairan serebrospinal saat terjadi inflamasi. Metabolisme di hati minimal, dan eliminasi terutama melalui urin. Waktu paruh sekitar 1 jam, sehingga perlu pemberian berulang. Ikatan protein rendah (sekitar 20%). Amoksisilin diberikan oral dengan bioavailabilitas sangat tinggi ($\pm 95\%$). Distribusi luas ke jaringan tubuh. Metabolisme di hati minimal, ekskresi utama melalui urin. Waktu paruh sekitar 1–1,5 jam, sehingga biasanya diberikan 2–3 kali sehari. Ikatan protein rendah (sekitar 18%)

4. Profil Farmakokinetika Antibiotika untuk Demam Tifoid

Pertimbangan farmakokinetik dan farmakodinamik sangat penting dalam penggunaan antibiotika untuk memastikan efektivitas terapi serta mencegah resistensi dan toksisitas. Farmakokinetik memuat bahasan terkait kadar antibiotoik yang terkandung pada tubuh, termasuk penyerapan, distribusi, metabolisme, dan eliminasi, sementara farmakodinamik memuat bahasan tentang keterkaitan kadar antibiotik tersebut dengan efek antimikroba yang dihasilkan. Penentuan dosis yang tepat harus memperhatikan parameter seperti kadar hambat minimum (KHM), yaitu konsentrasi terendah antibiotik yang mampu menjadi hambatan keberlangsungan proses pertumbuhan bakteri dengan *in vitro*. Dosis antibiotik harus disesuaikan agar kadar obat di tempat infeksi minimal sama atau melebihi KHM untuk mencapai efek bakterisidal atau bakteristatik yang optimal. toksisitas obat dan dosis letal juga harus dipertimbangkan. Setiap antibiotik memiliki potensi efek samping yang berbeda-beda, mulai dari gangguan pencernaan, reaksi alergi, hingga efek toksik pada organ tertentu seperti ginjal atau hati, terutama jika dosis melebihi ambang batas toksisitas (Subhaktiyasa, 2024).

J. Evaluasi Resistensi dan Rasionalitas Antibiotik

Resistensi antibiotik adalah kondisi ketika bakteri mampu bertahan dan berkembang meskipun telah diberikan antibiotik yang seharusnya membunuh atau menghambat pertumbuhannya. Fenomena ini terjadi akibat ketidaktepatan antibiotik yang digunakan, sebagai contoh pemberian antibiotik tanpa indikasi yang jelas, dosis yang diberikan dalam jumlah tidak sesuai, atau penggunaan antibiotik spektrum luas secara berlebihan. Akibatnya, terapi antibiotik menjadi tidak efektif, meningkatkan risiko komplikasi, memperpanjang masa perawatan, serta menambah beban biaya kesehatan. Samping itu, resistensi antibiotik pun memberikan kontribusi terhadap kehadiran bakteri superbug yang sulit diobati dan sebagai sumber ancaman serius bagi kesehatan masyarakat dalam lingkup global (Syafitri, 2024).

Rasionalitas penggunaan antibiotik mengacu pada praktik pemberian antibiotik yang sesuai dengan indikasi medis, dosis, interval, durasi, dan pemilihan obat yang tepat berdasarkan kondisi klinis pasien. Penggunaan antibiotik disebut logis ketika kriterianya terpenuhi yang mencakup ketepatan interval waktu pemberian, tepat langkah pemberian, dosis yang tepat, pemilihan obat yang tepat, indikasi yang tepat, dan

diagnosis yang tepat. Rasionalitas ini sangat penting untuk memastikan efektivitas terapi, mencegah terjadinya resistensi, serta mengurangi risiko efek samping dan pemborosan biaya pengobatan. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ketidakrasional dalam menggunakan antibiotik dapat mempercepat resistensi resistensi, meningkatkan risiko kegagalan terapi, dan mengoptimalkan hasil klinis pasien (Syafitri, 2024).

K. Evaluasi penggunaan antibiotik menggunakan metode *Gyssens*

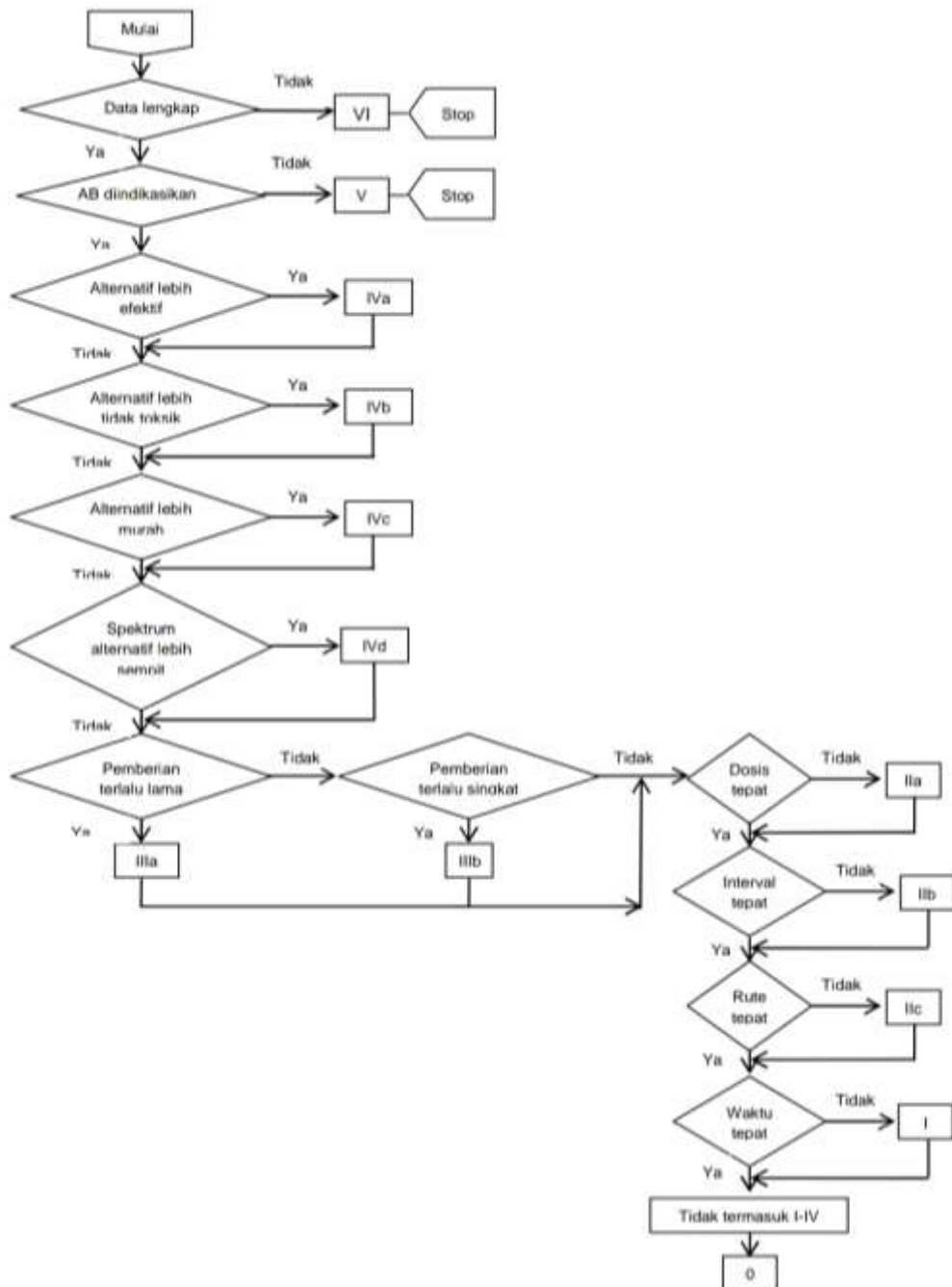
Metode *Gyssens* merupakan metode evaluasi kualitatif yang penggunaannya ditujukan dalam memberikan penilaian rasionalitas antibiotik yang digunakan bagi pasien khususnya yang belangsung di rumah sakit. Metode ini menilai penggunaan antibiotik dari berbagai aspek penting, seperti ketepatan indikasi, pemilihan pasien, pemilihan obat, lama dan waktu pemberian antibiotik, interval, dosis, spektrum antibiotik, harga, toksisitas atau keamanan, dan efektivitas. Penilaian dilakukan secara sistematis menggunakan diagram alir (flowchart) yang membagi hasil evaluasi ke dalam beberapa kategori, mulai dari penggunaan yang sangat tepat (kategori 0) hingga ketidakrasionalan penggunaan (kategori I-VI), sehingga dapat mengidentifikasi dan memperbaiki kesalahan dalam persepan antibiotik. Keunggulan metode *Gyssens* terletak pada ketelitian dan penilaian detail yang memungkinkan evaluasi menyeluruh terhadap setiap parameter penting dalam terapi antibiotik. Dengan demikian, metode ini sangat membantu dalam mencegah terjadinya resistensi antibiotik akibat penggunaan yang tidak tepat, serta menjadi alat penting bagi rumah sakit untuk meningkatkan kualitas pelayanan dan edukasi tenaga kesehatan (Rizal, 2024). Penggunaan metode *Gyssens* untuk evaluasi diselenggarakan melalui langkah pengklasifikasian masing-masing pemberian antibiotik sehingga terbentuk enam kategori yang mana irasional dan ketidaktepatan antibiotik ditunjukkan dengan kategori I-VI, sementara rasional dan ketepatan antibiotik ditunjukkan dengan kategori 0.

Tabel 7. Kategori Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Metode Gyssens

Kategori	Keterangan
0	Penggunaan antibiotik tepat atau bijak
I	Penggunaan antibiotik tidak tepat waktu
II A	Penggunaan antibiotik tidak tepat dosis
II B	Penggunaan antibiotik tidak tepat interval
II C	Penggunaan antibiotik tidak rute
III A	Penggunaan antibiotik terlalu lama
III B	Penggunaan antibiotik terlalu singkat
IV A	Penggunaan antibiotik tidak tepat karena ada antibiotik lain yang lebih efektif
IV B	Penggunaan antibiotik tidak tepat karena ada antibiotik yang lebih aman atau efek toksik yang minimal
IV C	Penggunaan antibiotik tidak tepat karena ada antibiotik lain yang lebih murah
IV D	Penggunaan antibiotik tidak tepat karena ada antibiotik lain yang spektrum nya lebih sempit
V	Penggunaan antibiotik tidak tepat karena tidak ada indikasi terhadap penggunaan antibiotik tersebut
VI	Data rekam medis tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi

Sumber: Gyssens IC,2005

Berikut ialah diagram alir *Gyssens* untuk evaluasi kualitas penggunaan antibiotik yakni sebagai berikut (*Gyssens,2005*)



Gambar 1. Alur Penilaian Metode *Gyssens*

Diagram di atas digunakan dalam memberikan penilaian terkait kualitas pemberian antibiotik dengan menggunakan metode *Gyssens*. Proses evaluasi dimulai dengan memeriksa kelengkapan data sebagai syarat untuk mengategorikan penggunaan antibiotik.

1. Kategori VI

Data yang tidak lengkap merujuk pada data dari rekam medis yang tidak mencantumkan diagnosis kerja atau data rekam medis yang hilang, sehingga evaluasi tidak dapat dilakukan. Pemeriksaan laboratorium atau penunjang tidak selalu tersedia karena keterbatasan biaya. Penetapan diagnosis kerja dilakukan secara klinis melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik. Apabila penggunaan antibiotik memenuhi kriteria pada kategori IV, maka evaluasi dilanjutkan ke kategori V.

2. Kategori V

Apabila tidak terdapat indikasi yang jelas untuk pemberian antibiotik, maka penggunaan antibiotik termasuk dalam kategori VI. Jika penggunaan tersebut lolos dari kategori VI, maka evaluasi dilanjutkan ke kategori V.

3. Kategori IV A

Apabila antibiotik yang diberikan memiliki efektivitas yang rendah dan tersedia pilihan antibiotik lain yang lebih efektif untuk terapi, maka penggunaan tersebut masuk dalam kategori IVA. Jika penggunaan antibiotik lolos dari kategori IVA, evaluasi dilanjutkan ke kategori IVB.

4. Kategori IV B

Apabila antibiotik yang diberikan memiliki tingkat toksisitas yang tinggi dan tersedia alternatif antibiotik lain dengan toksisitas yang lebih rendah, maka penggunaan tersebut termasuk dalam kategori IVB. Jika penggunaan antibiotik lolos dari kategori IVB, evaluasi dilanjutkan ke kategori IVC.

5. Kategori IV C

Apabila antibiotik yang diberikan masih bersifat empiris meskipun telah tersedia pilihan antibiotik yang lebih spesifik, maka penggunaan tersebut termasuk dalam kategori IVD. Jika penggunaan antibiotik lolos dari evaluasi kategori IVD, maka selanjutnya dievaluasi pada kategori IIIA.

6. Kategori III A

Jika durasi pemberian antibiotik melebihi waktu yang direkomendasikan, maka penggunaan tersebut termasuk dalam kategori

IIIA. Jika penggunaan antibiotik lolos dari kategori IIIA, maka evaluasi dilanjutkan ke kategori IIIB.

7. Kategori III B

Apabila durasi pemberian antibiotik lebih singkat dari yang direkomendasikan, maka penggunaan tersebut termasuk dalam kategori IIIB. Jika penggunaan antibiotik lolos dari kategori IIIB, maka evaluasi dilanjutkan ke kategori IIA.

8. Kategori II A

Jika dosis antibiotik yang diberikan lebih tinggi atau lebih rendah dari dosis yang direkomendasikan, maka penggunaan tersebut termasuk dalam kategori IIA. Jika penggunaan antibiotik lolos dari kategori IIA, maka evaluasi dilanjutkan ke kategori IIB.

9. Kategori II B

Pemberian antibiotik dengan interval yang lebih pendek atau lebih panjang dari yang direkomendasikan termasuk dalam kategori IIB. Jika penggunaan antibiotik lolos dari kategori IIB, maka evaluasi dilanjutkan ke kategori IIC.

10. Kategori II C

Rute pemberian antibiotik yang tidak sesuai dengan rekomendasi termasuk dalam kategori IIC. Jika penggunaan antibiotik lolos dari kategori IIC, maka evaluasi dilanjutkan ke kategori I.

11. Kategori I

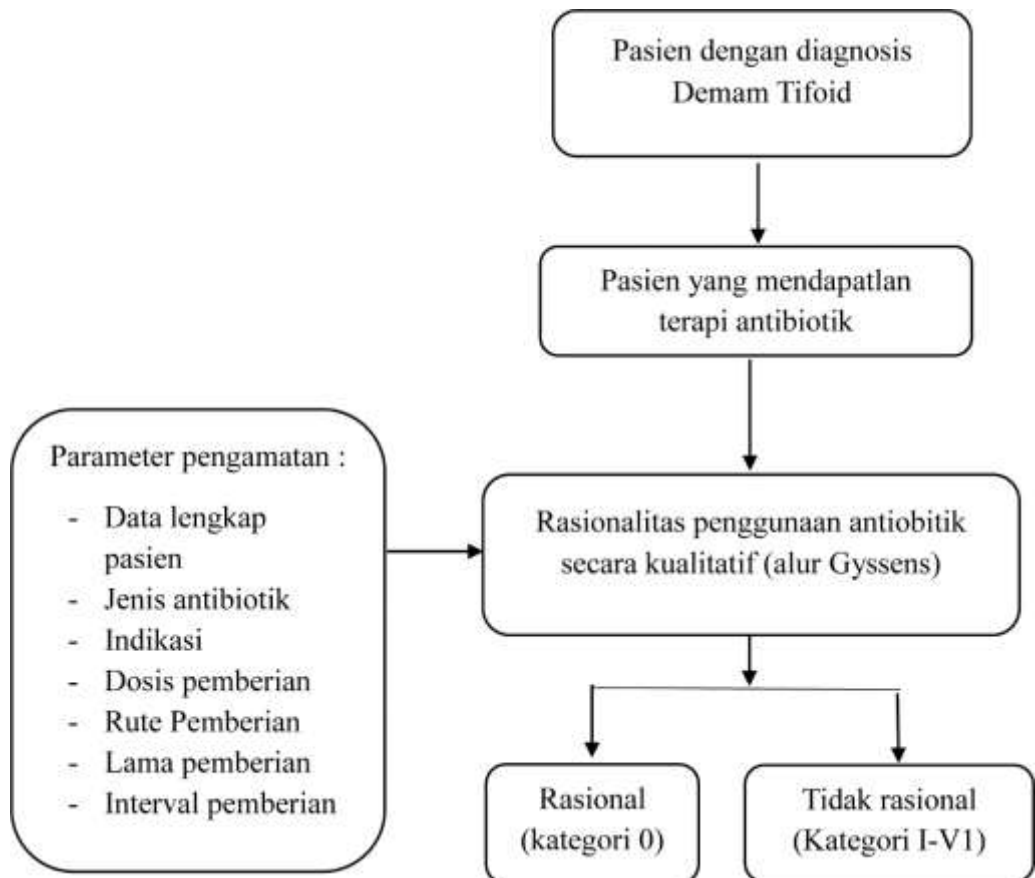
Waktu pemberian antibiotik yang tidak sesuai dengan interval yang direkomendasikan termasuk dalam kategori I. Jika penggunaan antibiotik lolos dari kategori I, maka evaluasi dinyatakan selesai.

12. Kategori 0

Penggunaan antibiotik yang termasuk dalam kategori 0 digolongkan sebagai penggunaan yang tepat, sedangkan penggunaan yang masuk dalam kategori I hingga VI dianggap tidak tepat.

L. Kerangka Konsep

Berikut ialah kerangka konsep penelitian berjudul Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Antibiotik pada Pasien Demam Tifoid di RSUD Dr. Gondo Suwarno pada Periode Januari – Juni 2025 yakni sebagai berikut :



Gambar 2. Skema kerangka konsep penelitian

M. Landasan Teori

Penggunaan antibiotik secara rasional merupakan prinsip fundamental dalam pengobatan infeksi bakteri, termasuk demam tifoid. Menurut WHO (2021), ketidaktepatan antibiotik yang digunakan mampu menjadi pemicu resistensi bakteri, meningkatkan biaya pengobatan, dan mengurangi efektivitas terapi. Kerangka konsep penelitian ini mengacu pada metode *Gyssens*, yang mengevaluasi rasionalitas antibiotik berdasarkan evaluasi penggunaan antibiotik dalam memberikan penilaian terhadap ketepatan antibiotik yang digunakan dengan mencakup waktu dan rute pemberian, interval, dosis, lama pemberian, spektrum dan harga, toksisitas, efektivitas yang menjadi dasar ketepatan pemilihan, dan ketepatan indikasi.

Selain itu, UU No. 44 Tahun 2009 yang memuat bahasan terkait Rumah Sakit dan Peraturan Menteri Kesehatan No. 72 Tahun 2016 menekankan pentingnya standar pelayanan kefarmasian, termasuk pemantauan penggunaan obat rasional untuk menjamin keamanan pasien dan efektivitas terapi. antibiotik lini pertama untuk demam tifoid adalah seftriakson, azitromisin, atau fluorokuinolon, tergantung pola resistensi lokal. Namun, penelitian (Susilawati, 2021) di RS Pendidikan Indonesia menemukan bahwa kloramfenikol masih sering digunakan secara tidak rasional meskipun resistensi terhadapnya tinggi. Permenkes No. 8 Tahun 2015 tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba juga menegaskan perlunya audit antibiotik rutin di rumah sakit untuk memastikan kepatuhan terhadap pedoman klinis. Teori Farmakoekonomi (Rascati, 2021) juga mendasari penelitian ini, karena antibiotik yang digunakan dengan tidak rasional mampu menjadi penyebab peningkatan biaya perawatan akibat perpanjangan masa rawat atau kegagalan terapi.

Demam tifoid adalah penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi*, dengan gejala utama demam tinggi, sakit kepala, lemas, dan gangguan pencernaan. Penularannya terjadi melalui makanan atau air yang terkontaminasi, dan jika tidak ditangani dengan tepat, dapat menyebabkan komplikasi serius seperti perdarahan usus atau sepsis. Pengobatan utama demam tifoid adalah terapi antibiotik, di mana pemilihan obat harus mempertimbangkan sensitivitas bakteri, efektivitas klinis, dan pola resistensi setempat. Beberapa antibiotik yang umum digunakan antara lain kloramfenikol (meski penggunaannya telah menurun karena resistensi), fluoroquinolon (seperti ciprofloxacin), sefalosporin generasi

ketiga (seperti ceftriaxone), dan azitromisin sebagai alternatif (Diyana, 2021).

Rasionalitas penggunaan antibiotik sangat penting untuk memastikan terapi yang efektif dan menghindari resistensi. Parameter evaluasi meliputi ketepatan indikasi, pemilihan obat, dosis, durasi pengobatan, serta pemantauan efek samping. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional, seperti pemberian tanpa indikasi jelas, dosis tidak tepat, atau durasi terlalu pendek, dapat mempercepat munculnya resistensi bakteri. Pedoman pengobatan dari WHO, IDSA, dan Kemenkes RI merekomendasikan antibiotik tertentu berdasarkan pola resistensi lokal. Evaluasi penggunaan antibiotik dapat dilakukan melalui analisis resep, *Drug Use Evaluation* (DUE), atau uji sensitivitas antibiotik. Dengan demikian, penelitian ini bertujuan menilai rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid di RSUD Dr. Gondo Suwarno untuk memastikan terapi yang optimal dan mencegah resistensi.

Metode *Gyssens* adalah metode evaluasi kualitatif yang digunakan untuk menilai apakah penggunaan antibiotik telah sesuai dengan prinsip rasionalitas. Evaluasi dilakukan dengan mengkaji beberapa aspek penting seperti ketepatan indikasi, jenis obat, dosis, interval pemberian, rute pemberian, serta durasi pengobatan. Hasil evaluasi diklasifikasikan ke dalam tujuh kategori mulai dari kategori 0 (penggunaan yang tepat) hingga kategori VI (tidak dapat dievaluasi karena data tidak lengkap) (*Gyssens*, 2005). Metode ini banyak digunakan di berbagai penelitian evaluasi penggunaan antibiotik di rumah sakit, karena sistematis dan dapat mengidentifikasi berbagai aspek ketidaktepatan dalam terapi antibiotik. Dalam praktiknya, penggunaan metode *Gyssens* memerlukan data rekam medis yang lengkap, termasuk diagnosis, hasil laboratorium, dan rincian terapi antibiotik yang digunakan. Dengan evaluasi ini, institusi pelayanan kesehatan dapat mengembangkan intervensi untuk memperbaiki pola peresepan antibiotik dan menurunkan angka resistensi (Yusuf et al., 2021; Sundariningrum et al., 2020).

Penelitian mengenai evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik dengan metode *Gyssens* telah dilakukan di berbagai rumah sakit di Indonesia dan memberikan gambaran yang bervariasi terkait pola dan rasionalitas penggunaan antibiotik. Penelitian yang dilakukan oleh Megawati *et al.*, (2023) di RSUP DR. Sitanala mengevaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik pada 60 pasien anak demam tifoid rawat inap

periode 2019–2021. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa 53,33% penggunaan antibiotik dikategorikan rasional (kategori 0), sementara 46,67% sisanya tidak rasional. Kategori ketidakterrasionalan terbesar adalah IIb (durasi terlalu singkat) sebesar 30,51%, diikuti IIA (dosis tidak tepat) 20,34%, I (waktu pemberian tidak tepat) 18,64%, IVC (ada alternatif lebih murah) 11,86%, dan kategori V (antibiotik tidak diperlukan) 1,67%. Antibiotik yang paling banyak digunakan adalah Ceftriaxone (82,54%), diikuti oleh Cefotaxime (14,29%) dan Cefixime (3,17%), dengan rute pemberian dominan secara intravena (96,83%). Hasil ini menunjukkan bahwa meskipun sebagian besar penggunaan antibiotik telah rasional, masih diperlukan perbaikan dalam hal durasi, dosis, dan efisiensi biaya terapi antibiotik.

Selanjutnya, penelitian oleh Sukmawati *et al.*, (2020) di salah satu rumah sakit pemerintah di Provinsi Bali mengevaluasi penggunaan antibiotik pada pasien dewasa demam tifoid secara retrospektif dengan metode *Gyssens* dan ATC/DDD. Dari 40 peresepan antibiotik yang dianalisis, hanya 40% penggunaan dikategorikan rasional, sementara 60% tidak rasional. Kategori ketidaksesuaian terbesar berada pada kategori IIIa (durasi pemberian terlalu lama) sebesar 40%, diikuti oleh IIB (interval pemberian tidak tepat), IIIB (durasi terlalu singkat), IVA (ada alternatif lebih efektif), dan IVB (ada alternatif lebih aman) masing-masing sebesar 5%. Antibiotik yang paling banyak digunakan adalah Ceftriaxone (60%), Levofloxacin (35%), dan Azithromycin (5%). Selain itu, kuantitas penggunaan Ceftriaxone mencapai 83,8 DDD/100 patient days, melampaui standar WHO. Temuan ini menunjukkan bahwa walaupun penggunaan antibiotik sudah mengarah ke terapi empiris, namun implementasi rasionalitas masih perlu diperkuat terutama dalam hal durasi dan alternatif antibiotik.

Adapun penelitian oleh Suhada *et al.*, (2022) di RSUD Kabupaten Karawang mengevaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik pada 14 pasien anak demam tifoid menggunakan indikator WHO, yaitu tepat indikasi, tepat obat, tepat dosis, dan tepat pasien. Penelitian ini menunjukkan bahwa 100% penggunaan antibiotik sudah tepat indikasi dan tepat pasien, sedangkan ketepatan obat dan dosis masing-masing mencapai 85,71%. Antibiotik yang paling sering digunakan adalah Chloramphenicol (42,85%), diikuti oleh Cefotaxime, Cefixime, Thiamphenicol, dan Ceftriaxone (masing-masing 14,28%). Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa penggunaan antibiotik di RSUD

Lombok Utara sebagian besar telah sesuai dengan standar pelayanan medik, meskipun ketepatan dalam pemilihan antibiotik dan dosis masih perlu ditingkatkan.

Penelitian yang dilakukan oleh Fauziah *et al.* (2024) di RSU Kota Tangerang Selatan mengevaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid rawat inap menggunakan metode *Gyssens*. Dari 84 rekam medis pasien, ditemukan bahwa 75% penggunaan antibiotik tergolong rasional (kategori 0), sedangkan 25% tidak rasional (kategori IVa – ada alternatif antibiotik yang lebih efektif). Antibiotik yang paling sering digunakan adalah Cefixime dan Ceftriaxone dari golongan sefalosporin generasi ketiga, dengan pemberian antibiotik dominan melalui rute intravena (93%). Temuan ini menunjukkan bahwa meskipun mayoritas pasien menerima terapi antibiotik yang sesuai, masih diperlukan edukasi kepada tenaga medis terkait optimalisasi pemilihan antibiotik agar sesuai dengan pedoman terapi dan mencegah resistensi.

Selanjutnya, penelitian oleh Yasir & Melianti (2023) di RS Pertamina Bintang Amin Bandar Lampung juga menggunakan metode *Gyssens* untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik pada 54 pasien anak dengan demam tifoid. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa 38,9% resep antibiotik tergolong rasional (kategori 0), sedangkan 61,1% termasuk tidak rasional (kategori IIA – dosis tidak tepat). Antibiotik yang digunakan antara lain Cefixime (oral), Cefotaxime, dan Ceftriaxone (injeksi), dengan pemberian dominan secara parenteral. Ketidaktepatan dosis terutama disebabkan oleh perbedaan pendekatan dokter dalam menentukan dosis, baik berdasarkan usia maupun berat badan. Penelitian ini menegaskan pentingnya penyesuaian dosis berdasarkan parameter farmakokinetik dan kondisi individual pasien untuk menjamin efektivitas terapi dan mencegah resistensi.