

**LEMBAR PENGESAHAN**

**Judul : Perbandingan Efektivitas Ceftriaxone dan Ciprofloxacin Terhadap Lama Rawatan Pasien Demam Tifoid Di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan Tahun 2020-2022**

**Nama : Siska Lidya Sinaga**

**NPM : 20000057**

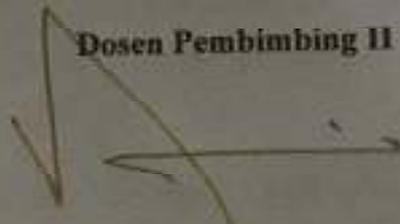
---

**Dosen Pembimbing I**



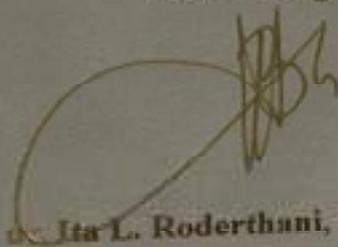
**dr. David M.T. Simangunsong, M.Kes**

**Dosen Pembimbing II**



**dr. Surjit Singh, Sp.F (K), DFM**

**Dosen Penguji**



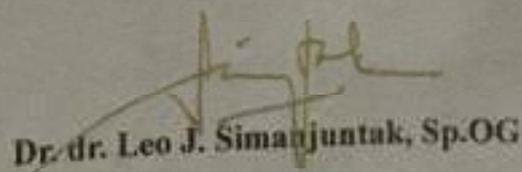
**dr. Ita L. Roderthani, Sp.THT-KL**

**Ketua PSSK Sarjana Kedokteran**



**dr. Ade Pryta R. Simaremare,  
M.Biomed**

**Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas HKBP Nommensen**



**Dr. dr. Leo J. Simanjuntak, Sp. OG**

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Demam tifoid adalah sebuah penyakit infeksi akut pada saluran pencernaan yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Penyakit ini ditularkan melalui kontak fecal-oral, dimana bakteri masuk ke dalam tubuh manusia melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi oleh bakteri tersebut.<sup>1</sup> Bakteri tersebut sangat menyukai iklim tropis, sehingga penyakit ini menjadi endemic di Indonesia.<sup>2</sup> Gejala klinis demam tifoid ditandai oleh adanya keluhan demam yang muncul pada sore atau malam hari. Karakteristik khas demam tifoid adalah demam yang terus-menerus atau kontinu dengan peningkatan suhu tubuh yang terjadi secara perlahan dan bertahap, sering disebut juga sebagai “*step ladder fever*”.<sup>3</sup>

Insiden demam tifoid biasanya diukur dengan jumlah kasus per 100.000 orang dalam setahun. Tingkat insiden demam tifoid sering digolongkan sebagai rendah, sedang, atau tinggi.<sup>4</sup> Kejadian demam tifoid cenderung lebih tinggi di negara-negara dengan pendapatan rendah dan menengah di wilayah Asia Tenggara-Selatan dan Afrika Selatan dibandingkan dengan negara-negara maju.<sup>5</sup> Menurut perkiraan *World Health Organization* (WHO), sekitar 9 juta orang menderita demam tifoid dan sekitar 110.000 orang meninggal setiap tahunnya akibat penyakit ini di seluruh dunia. Kelompok yang paling rentan termasuk anak-anak dan populasi yang tidak memiliki akses yang memadai terhadap air minum yang aman dan sanitasi yang layak.<sup>6</sup> Menurut Kementerian Kesehatan RI, demam tifoid merupakan penyakit endemic di Indonesia dan merupakan permasalahan kesehatan masyarakat. Berdasarkan analisis kasus di rumah sakit besar di Indonesia, terdapat kecenderungan peningkatan jumlah kasus infeksi demam tifoid dari tahun ke tahun. Rata-rata tingkat kesakitan akibat penyakit ini mencapai 500 per 100.000 penduduk, dengan tingkat kematian sekitar 0,6-5%.<sup>7</sup> Berdasarkan Laporan Kinerja Instansi Pemerintah (LKIP) Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Utara Tahun 2021,

demam tifoid menempati peringkat ke 5 dari 10 penyakit terbesar di Ruang Rawat Inap FKTL (Fasilitas Kesehatan Tingkat Lanjutan) Milik Pemerintah Provinsi Sumatera Utara dengan jumlah kasus mencapai 2.515. Sementara itu, di Ruang Rawat Inap FKTL Milik Swasta Provinsi Sumatera Utara demam tifoid berada di peringkat ke 3 dari 10 penyakit terbesar dengan jumlah kasus mencapai 9.035.<sup>8</sup>

Penggunaan antibiotik adalah metode terapi utama dalam mengobati demam tifoid, karena infeksi yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* pada dasarnya berhubungan dengan keberadaan bakteri dalam darah (bakteremia). Oleh karena itu, penting untuk menggunakan antibiotik secara empiris dan tepat dalam pengobatan demam tifoid, karena hal ini dapat mencegah komplikasi dan mengurangi angka kematian.<sup>9</sup> Kloramfenikol, ampisilin, dan kotrimoksazol adalah antibiotik lini pertama selama bertahun-tahun dalam pengobatan demam tifoid. Namun, seiring berjalannya waktu, muncul resistensi terhadap antibiotik tersebut yang dikenal sebagai *Multidrug Resistant Salmonella typhi* (MDRST). Setelah mengalami peningkatan kasus resistensi, sefalosporin generasi ketiga telah menjadi pilihan utama dalam terapi demam tifoid. Terutama, ceftriaxone dan cefotaxime sering digunakan sebagai antibiotik yang efektif dalam mengatasi infeksi demam tifoid.<sup>10</sup> Ceftriaxone memiliki kemampuan untuk menurunkan suhu tubuh dengan cepat, memiliki durasi pengobatan yang efektif singkat, dan dapat diberikan dalam dosis tunggal serta cukup aman untuk digunakan pada anak-anak.<sup>7</sup> Selain itu, ada juga antibiotik golongan quinolone yang telah dikembangkan pada awal tahun 1980 dengan penambahan atom fluor pada cincin quinolone, sehingga membentuk golongan antibiotik dengan sebutan fluoroquinolone.<sup>11</sup> Golongan quinolone memiliki efektivitas dalam mencegah kekambuhan dan komplikasi pada demam tifoid. Namun, penggunaannya tidak disarankan pada anak-anak karena dapat menyebabkan efek samping terhadap pertumbuhan tulang.<sup>7</sup> Fluoroquinolone seperti ciprofloxacin dan ofloxacin, telah menjadi pilihan yang disukai setelah munculnya strain bakteri *Salmonella typhi* yang resisten terhadap beberapa antibiotik (MDR).<sup>12</sup>

Pada penelitian di RSUP dr. M Djamil Padang menunjukkan bahwa efektivitas antibiotik golongan sefalosporin yaitu ceftriaxone pada pasien dewasa 60% dan dari lama rawatan yang dibutuhkan 9-13 hari.<sup>13</sup> Penelitian di RSUD Provinsi NTB menunjukkan bahwa golongan sefalosporin sebanyak 23 resep (76,3%) yang terdiri dari cefixime 3 resep (10%), ceftriaxone 19 resep (63%), cefotaxime 1 resep (3,31%) dan berdasarkan durasi penggunaan antibiotik selama masa perawatan inap, perawatan dengan durasi 2 dan 3 hari menunjukkan persentase tertinggi dalam populasi (23,4%).<sup>14</sup> Pada penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Putri Hijau Kota Medan menunjukkan bahwa jumlah pasien terbanyak ditemukan pada penggunaan ceftriaxone dengan lama rawat inap selama 4 hari sebanyak 35 pasien (28,9%). Sementara itu, pasien yang menerima pengobatan ciprofloxacin memiliki durasi rawat inap paling banyak adalah 7 hari sebanyak 17 pasien (14%) dan 8 hari sebanyak 17 pasien (14%).<sup>15</sup>

Berdasarkan survey pendahuluan yang dilakukan di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan didapatkan jumlah data rekam medis pasien demam tifoid pada periode 2020-2022 sebanyak 825 orang.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk membandingkan efektivitas ceftriaxone dan ciprofloxacin terhadap lama rawatan pasien demam tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Medan yang merupakan salah satu rumah sakit rujukan di Kota Medan yang menjadi fokus penelitian ini.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana perbandingan efektivitas antibiotik ceftriaxone dan ciprofloxacin dalam mengurangi lama rawatan pasien demam tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan periode 2020-2022?

## **1.3. Hipotesis**

H<sub>0</sub> : Terapi antibiotik ceftriaxone lebih efektif daripada terapi antibiotik ciprofloxacin dalam mengurangi lama rawatan pasien demam tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

Ha : Terapi antibiotik ciprofloxacin lebih efektif daripada terapi antibiotik ceftriaxone dalam mengurangi lama rawatan pasien demam tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

#### **1.4. Tujuan Penelitian**

##### **1.4.1. Tujuan Umum**

Untuk menganalisis perbandingan efektivitas antibiotik ceftriaxone dan ciprofloxacin dalam mengurangi lama rawatan pada pasien demam tifoid yang dirawat inap di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

##### **1.4.2. Tujuan Khusus**

1. Untuk menganalisis rerata lama rawatan pasien demam tifoid yang mendapatkan terapi antibiotik ceftriaxon.
2. Untuk menganalisis rerata lama rawatan pasien demam tifoid yang mendapatkan terapi antibiotik ciprofloxacin.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1. Bagi Peneliti**

Penelitian ini dapat digunakan sebagai sarana untuk pembelajaran, membantu meningkatkan pemahaman dan pengetahuan tentang efektivitas penggunaan antibiotik ceftriaxone dan ciprofloxacin pada pasien demam tifoid berdasarkan lama rawat inap.

##### **1.5.2. Bagi Institusi RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan**

Diharapkan bahwa temuan dari penelitian ini dapat memberikan kontribusi berupa informasi dan evaluasi yang berguna bagi RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan dalam memahami sejauh mana efektivitas penggunaan antibiotik ceftriaxone dan ciprofloxacin pada pasien demam tifoid berdasarkan lama rawat inap.

### **1.5.3. Bagi Institusi Universitas HKBP Nommensen Medan**

Penelitian yang signifikan dapat meningkatkan reputasi Institusi Universitas HKBP Nommensen dalam bidang penelitian kedokteran dan kesehatan. Temuan ini juga dapat dijadikan sebagai referensi yang berharga untuk penelitian selanjutnya terkait efektivitas penggunaan antibiotik ceftriaxone dan ciprofloxacin pada pasien demam tifoid berdasarkan lama rawat inap.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Demam Tifoid**

##### **2.1.1. Definisi**

Demam tifoid adalah sebuah infeksi akut yang terjadi di usus halus dengan gejala demam yang berlangsung lebih dari satu minggu. Kondisi ini menyebabkan masalah pada pencernaan dan bisa menurunkan tingkat kesadaran. Demam tifoid adalah penyakit infeksi yang bersifat sistemik dan akut. Penyakit ini disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Gejala klinis dari demam tifoid meliputi demam yang berlangsung lama, adanya bakteri dalam darah (bakterimia), serta invasi dan perkembangan bakteri dalam sel-sel fagosit mononuklear di organ-organ seperti hati, limpa, kelenjar limfe, usus, dan peyer's patch.<sup>16</sup> Demam tifoid adalah suatu infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Selain itu, ada juga bakteri lain seperti *Salmonella enterica* serovar paratyphi A, B, dan C yang dapat menyebabkan penyakit mirip dengan demam tifoid yang disebut demam paratifoid. Keduanya, demam tifoid dan paratifoid termasuk dalam kategori demam enterik. Di daerah endemic, sekitar 90% dari kasus enterik merupakan demam tifoid.<sup>17</sup>

Berdasarkan definisi diatas, demam tifoid adalah jenis infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Bakteri ini menyerang organ-organ dalam sistem pencernaan seperti usus halus, hati, limpa, dan kelenjar limfe. Gejala khas dari demam tifoid adalah adanya demam yang naik turun selama lebih dari 1 minggu.

##### **2.1.2. Epidemiologi**

Demam tifoid merupakan infeksi sistemik yang menyebabkan dampak besar terhadap kesehatan dan kematian di daerah dengan sumber daya rendah. Orang-orang yang tinggal di wilayah tanpa akses ke fasilitas sanitasi yang memadai dan terpapar air serta makanan yang terkontaminasi tinja memiliki resiko tertinggi

untuk terinfeksi. Pentingnya akses tepat waktu ke terapi antimikroba yang efektif untuk mencegah komplikasi serius seperti perforasi usus dan kematian. Resistensi antimikroba yang semakin berkembang pada *Salmonella typhi* menjadi perhatian serius yang memungkinkan akan mempengaruhi hasil klinis yang lebih buruk. Meskipun beberapa wilayah telah mencapai kemajuan dengan meningkatkan fasilitas air dan sanitasi, masalah demam tifoid masih menjadi perhatian serius di seluruh dunia, kecuali Oseania, karena angka kejadian yang tinggi.<sup>18</sup>

Pada tahun 2015, tercatat sekitar 17 juta kasus demam tifoid dan paratifoid dilaporkan di berbagai belahan dunia. Kebanyakan dari kasus tersebut terjadi di Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Afrika Sub-Sahara. Dampak biologis dan insidensi yang paling signifikan terjadi di wilayah-wilayah tersebut. Kasus yang tidak mendapatkan pengobatan adekuat menyebabkan sekitar 178.000 kematian global pada tahun yang sama.<sup>19</sup>

Indonesia termasuk negara di Asia yang endemis demam tifoid. Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2010, demam tifoid dan paratifoid menempati peringkat ke-3 sebagai penyakit terbanyak pada pasien yang dirawat inap di rumah sakit. Terdapat sekitar 41.081 pasien yang terdiagnosis menderita demam tifoid dengan jumlah pria sebanyak 19.706 pasien dan wanita sebanyak 21.375 pasien. Tercatat 274 pasien meninggal dunia akibat penyakit ini.<sup>20</sup>

### **2.1.3. Etiologi**

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi* dari Genus *Salmonella*. Bakteri ini memiliki bentuk batang dengan ukuran  $2 \mu\text{m}$  hingga  $4 \mu\text{m} \times 0,6 \mu\text{m}$ , sifat gram negatif (berwarna merah muda), tidak membentuk spora, bersifat motil (bergerak dengan menggunakan flagella), serta berkapsul. Selain itu, bakteri ini dapat bertahan hidup selama beberapa minggu di lingkungan alam seperti air, es, sampah, dan debu. Bakteri ini dapat mati melalui pemanasan suhu  $60^{\circ}\text{C}$  selama 15-20 menit, proses pasteurisasi, pendidihan, dan khlorinasi.<sup>21</sup> *Salmonella typhi* memiliki 3 jenis antigen yaitu antigen O (antigen somatic) yang terdapat di lapisan luar tubuh kuman dan memiliki struktur

lipopolisakarida atau endotoksin, antigen H (antigen flagella) yang ada di flagella, fimbriae, atau pili kuman dan memiliki struktur protein, serta antigen Vi yang terdapat pada kapsul kuman yang berfungsi melindungi kuman dari fagositosis.<sup>22</sup>

Penyakit ini dapat dengan mudah menyebar dari individu ke individu lainnya jika mereka tidak menjaga kebersihan diri dan lingkungan. Penularan dapat terjadi secara langsung jika bakteri ini terdapat dalam feses, urine, atau muntahan penderita yang dapat menularkan penyakit kepada orang lain. Selain itu, penularan juga bisa terjadi secara tidak langsung melalui konsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi. Faktor lain yang dapat mempengaruhi penyebarannya ialah polusi udara, kondisi sanitasi umum, kualitas air, suhu, kepadatan penduduk, dan tingkat kemiskinan.<sup>16</sup>

#### **2.1.4. Patogenesis**

*Salmonella typhi* mengalami serangkaian proses setelah memasuki tubuh, dimulai dengan penularan melalui konsumsi makanan dan minuman yang terkontaminasi melalui jalur fecal-oral. Setelah itu, tubuh akan merespon dengan mekanisme pertahanan, termasuk respon imun yang melibatkan proses lokal dan sistemik, spesifik dan non-spesifik, serat humoral dan seluler.<sup>21</sup>

*Salmonella typhi* masuk ke saluran pencernaan dan mencapai usus halus dimana ada 2 mekanisme non-spesifik, yaitu motilitas usus dan flora normal berupa bakteri anaerob. Motilitas usus melibatkan peristaltic usus yang bertindak sebagai kekuatan fisik untuk menghanyutkan kuman keluar. Ketika berada di usus halus kuman akan menembus mukosa usus melalui proses pengikatan mikroba pada epitel dan menghancurkan sel-sel epitel yang dikenal sebagai sel M (*Microfold cells*) yang menyebabkan sel-sel epitel mengalami deskuamasi, setelah itu, kuman akan menembus epitel mukosa usus, masuk ke lamina propia, menetap, dan berkembang biak. Kuman akan mulai berkembang biak dalam sel mononuclear sebelum akhirnya menyebar ke dalam aliran darah.<sup>21</sup>

Setelah melewati lambung, bakteri *Salmonella typhi* akan menembus lapisan usus dan berkembang biak di dalam sel makrofag. Kemudian bakteri masuk

ke kelenjar getah bening dan memasuki aliran darah, menyebabkan bakterimia pertama tanpa gejala. Bakteri ini menyebar ke organ seperti hati dan sumsum tulang serta melepaskan bakteri dan racun ke aliran darah, memicu bakterimia kedua. Sebagian bakteri dari hati kembali ke usus kecil dan menginfeksi lagi, sebagian diekskresikan lewat tinja. Masa inkubasi *Salmonella typhi* berkisar 12-36 jam. Selama masa inkubasi ini bisa timbul gejala seperti demam, nyeri perut, dan kadang diare.<sup>23</sup>

Infeksi *Salmonella typhi* dimulai ketika bakteri dapat bertahan melalui asam lambung dan mencapai usus halus. Di dalam usus halus, bakteri akan menembus sel epitel usus, selanjutnya memasuki sel M, dan akhirnya mencapai *peyer's patch*. Setelah berkontak dengan sel M, infeksi bakteri akan menyebar lebih cepat dan mencapai *Antigen Presenting Cells* (APCs) dimana sebagian akan difagositosis dan dinetralisasi.<sup>23</sup>

Kegagalan dalam pembentukan lesi patologis akan mengakibatkan pertumbuhan abnormal dan penyebaran bakteri di dalam jaringan yang terinfeksi. Beberapa bakteri mampu melewati dan mencapai folikel limfoid, dimana bakteri akan berinteraksi dengan sel mononuclear, termasuk sel T limfosit yang memiliki fungsi yang serupa dengan *Dendritic Cells* (DC). DC akan menghadirkan bakteri kepada sel-sel sistem kekebalan yang akan memicu aktivasi limfosit T dan limfosit B. Limfosit T dan limfosit B akan keluar dari limfonodus dan mencapai hati serta limpa melalui sistem retikuloendotelial. Di dalam organ-organ ini bakteri akan dihancurkan melalui mekanisme fagositosis oleh sel-sel makrofag. *Salmonella typhi* memiliki kemampuan untuk bertahan dan berkembang biak dalam sel fagositosis mononukleus dalam berbagai kondisi.<sup>23</sup>

Pada tahap awal infeksi, tergantung pada jumlah bakteri, faktor virulensi bakteri, dan respons imun dari inang, bakteri akan keluar dari sel-sel inang dan masuk ke dalam aliran darah. Tahap bakterimia penyakit demam tifoid akan ditandai oleh penyebaran bakteri *Salmonella typhi* ke berbagai organ, termasuk hati, limpa, sumsum tulang, kantong empedu, dan *peyer's patch* di terminal ileum. Di hati, *Salmonella typhi* akan merangsang aktivasi sel Kupffer. Sel Kupffer memiliki

sifat mikrobisidal dan akan menonaktifkan bakteri melalui proses oksidasi radikal bebas seperti nitric oxide, yang aktif dalam lingkungan dengan tingkat pH asam. Bakteri yang berhasil bertahan akan menyerang hepatosit dan menyebabkan kematian sel melalui mekanisme apoptosis.<sup>23</sup>

#### **2.1.5. Gejala Klinis**

Penting untuk melakukan diagnosis sedini mungkin agar bisa memberikan perawatan yang sesuai dan mengurangi risiko komplikasi. Salah satu gejala klinis yang pasti terjadi pada demam tifoid adalah demam. Demam ini cenderung meningkat secara perlahan menjelang sore hingga malam hari, dan kemudian turun saat siang hari. Suhu tubuh bisa mencapai tingkat yang tinggi (39-40°C) dan tetap stabil pada minggu kedua infeksi. Masa inkubasi demam tifoid berkisar antara 7 hingga 14 hari (dengan rentang 3 hingga 60 hari). Gejala demam tifoid pada umumnya bersifat non-spesifik, seperti demam, sakit kepala, hilang nafsu makan, nyeri otot dan sendi, mual, nyeri perut, dan masalah konstipasi. Pada anak-anak dan individu dengan HIV yang terinfeksi demam tifoid, seringkali terjadi keluhan diare. Pemeriksaan fisik dapat menunjukkan gejala seperti demam tinggi, denyut jantung yang melambat relatif, lidah yang tampak kotor, pembesaran hati (hepatomegali), nyeri tekan pada perut, pembesaran limpa (splenomegali), atau munculnya bintik merah (*rose spot*). *Rose spot* adalah sekumpulan lesi merah muda berdiameter 2 hingga 4 mm yang sering ditemukan di daerah perut dan dada. Tanda *rose spot* ini hadir pada sekitar 5 hingga 30% kasus, tetapi tidak selalu terlihat pada pasien dengan warna kulit gelap. Gejala klinis yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella paratyphi* cenderung lebih ringan dibandingkan dengan gejala yang diakibatkan oleh bakteri *Salmonella typhi*.<sup>24</sup>

#### **2.1.6. Pemeriksaan Penunjang**

Mendeteksi demam tifoid secara dini dan memberikan perawatan yang sesuai adalah kunci untuk mendapatkan hasil yang cepat dan optimal serta mencegah komplikasi. Pentingnya pemahaman mengenai gambaran klinis penyakit ini menjadi krusial dalam upaya mendeteksinya secara awal. Dalam beberapa

situasi tertentu, pemeriksaan tambahan dari laboratorium dapat diperlukan untuk membantu memastikan diagnosis.<sup>25</sup>

Pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk mendiagnosis tifus mencakup:

#### 1) Pemeriksaan Darah Tepi

Hasil pemeriksaan hematologi pada demam tifoid tidak menunjukkan ciri khas yang spesifik. Namun, dalam beberapa minggu setelah menderita penyakit ini, bisa terdeteksi anemia yang memiliki karakteristik normokromik dan normositer. Anemia ini bisa disebabkan oleh berbagai faktor seperti pengaruh sitokin dan mediator yang mengakibatkan depresi sumsum tulang, hambatan pada tahap pematangan eritrosit, atau bahkan kerusakan langsung pada eritrosit. Selain itu, anemia juga bisa terjadi karena perdarahan yang terjadi di saluran pencernaan.<sup>26</sup>

Jumlah leukosit biasanya rendah, berkaitan dengan demam dan tingkat toksisitas penyakit, dengan variasi yang luas. Leukopenia, yang jarang terjadi di bawah  $2500/\text{mm}^3$ , biasanya muncul dalam 1 hingga 2 minggu setelah timbulnya penyakit. Leukositosis dapat mencapai  $20.000\text{-}25.000/\text{mm}^3$ , yang mengindikasikan kemungkinan adanya abses pyogenik. Trombositopenia bisa menjadi tanda penyakit yang berat dan adanya gangguan pembekuan darah di dalam pembuluh darah.<sup>26</sup>

#### 2) Pemeriksaan Biakan Kuman atau Kultur Darah

Diagnosis utama demam tifoid adalah mengisolasi bakteri *S.typhi*. Isolasi bakteri penyebab demam tifoid bisa dilakukan dengan mengambil sampel dari berbagai bagian tubuh. Hasil positif biasanya ditemukan dalam 40-60% kasus ketika biakan darah diambil. Sensitivitas biakan darah paling tinggi terjadi selama minggu pertama penyakit, tetapi masih mungkin positif hingga minggu kedua, meskipun kadang-kadang hasil positifnya sulit ditemukan setelah itu. Pemeriksaan biakan feses dan urin dapat memberikan hasil positif pada akhir minggu pertama, tetapi

biasanya memiliki tingkat sensitivitas yang lebih rendah. Di beberapa negara, rendahnya sensitivitas biakan darah dapat dipengaruhi oleh penggunaan antibiotik. Biakan darah juga cenderung kurang sensitif dibandingkan dengan biakan sumsum tulang karena jumlah bakteri yang ada dalam darah biasanya lebih sedikit.<sup>26</sup>

### 3) Uji Serologis

#### a. Widal

Pemeriksaan Widal adalah sebuah metode untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen O dan H dari bakteri *Salmonella typhi* yang telah digunakan selama lebih dari satu abad. Pemeriksaan Widal memiliki tingkat sensitivitas dan spesifitas yang terbatas, dan jika digunakan sebagai satu-satunya tes di daerah endemik, dapat menghasilkan diagnosis berlebih (overdiagnosis). Tingkat antibodi O mulai meningkat pada hari ke-6 hingga ke-8 setelah gejala muncul, sementara antibodi H meningkat pada hari ke-10 hingga ke-12 setelah onset gejala.<sup>26</sup>

#### b. Tubex tf

IgM anti *Salmonella typhi* adalah uji serologi lain yang digunakan untuk membantu dalam mengkonfirmasi diagnosis demam tifoid. Tes ini mengidentifikasi antibodi anti-*Salmonella typhi* O9 dalam serum pasien. Hasil positif dari uji ini menunjukkan adanya infeksi oleh *Salmonella* serogroup D. Respon imun terhadap antigen O9 terjadi dengan cepat, sehingga deteksi antibodi anti-O9 melalui uji IgM anti *Salmonella typhi* dapat dilakukan lebih awal, yaitu pada hari ke-4 hingga ke-5 untuk infeksi primer dan hari ke-2 hingga ke-3 untuk infeksi sekunder. Selain itu, uji IgM anti *Salmonella typhi* adalah tes yang relatif sederhana dan memberikan hasil dalam waktu singkat (lima menit), meskipun biayanya lebih tinggi dibandingkan dengan uji Widal.<sup>27</sup>

c. Tes Typhidot

Tes Typhidot adalah uji yang dapat menemukan antibodi IgM dan IgG yang ada dalam protein membran luar dari *Salmonella typhi*. Hasil positif dalam tes Typhidot biasanya muncul 2-3 hari setelah terjadinya infeksi, dan ini memungkinkan untuk mengidentifikasi dengan khusus antibodi IgM dan IgG yang mengenali antigen *Salmonella typhi*.<sup>21</sup>

### 2.1.7. Tatalaksana

Terapi awal pada pasien demam tifoid melibatkan penggunaan antibiotik. Penggunaan antibiotik ini diharapkan memberikan dampak yang positif. Namun, penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat mengakibatkan dampak negatif, seperti resistensi antibiotik yang semakin meningkat dan potensi timbulnya efek samping.<sup>28</sup>

Pilihan utama antibiotik bergantung pada pola kerentanan kuman *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* di wilayah tertentu. Terapi *frist-line* original mencakup penggunaan kloramfenikol, ampicilin, dan trimethoprim-sulfametoksazol. Antibiotik-antibiotik ini efektif melawan kuman yang sensitif, tetapi sering kali terdapat resistensi terhadap pengobatan ini. Golongan antibiotik yang paling efektif adalah fluoroquinolones, dengan tingkat kesembuhan mencapai 98%, tingkat kekambuhan dan pembawa kuman dalam tinja kurang dari 2%, dan salah satu obat yang paling efektif adalah ciprofloxacin.<sup>29</sup>

Sebagian besar pasien dengan kasus yang tidak rumit bisa dirawat di rumah dengan antibiotik oral dan obat penurun demam. Namun, jika pasien mengalami muntah berkelanjutan, diare, dan perut membuncit, mereka harus dirawat di rumah sakit dan menerima perawatan pendukung bersama dengan antibiotik yang diberikan melalui suntikan, seperti sefalosporin generasi ketiga atau fluoroquinolone, bergantung pada sensitivitas antibiotik di daerah setempat. Durasi terapi adalah selama 10 hari atau sampai 5 hari setelah demam mereda.<sup>29</sup>

### 2.1.8. Komplikasi

#### Komplikasi Intestinal

##### 1) Perdarahan Intestinal

Pada plak peyeri usus yang terinfeksi, terutama di illeum terminalis, dapat terbentuk luka berbentuk lonjong yang memanjang sepanjang sumbu usus. Jika luka tersebut menembus lumen usus dan mencapai pembuluh darah, perdarahan dapat terjadi. Selain itu, jika luka menembus dinding usus, hal ini bisa menyebabkan perforasi. Perdarahan dapat terjadi baik karena faktor luka maupun Koagulasi Intravaskuler Diseminata (KID), atau bahkan kedua faktor tersebut bisa berperan bersama. Sekitar 25% penderita demam tifoid mengalami perdarahan ringan yang tidak memerlukan transfusi darah. Namun, perdarahan yang hebat dapat terjadi hingga pasien mengalami syok. Secara klinis, perdarahan darurat yang memerlukan tindakan bedah dapat didiagnosis jika terjadi perdarahan sebanyak 5 ml/kgBB/jam dan faktor hemostasis dalam batas normal. Jika penanganan terlambat dilakukan, angka kematian cukup tinggi, berkisar antara 10-32%, bahkan ada yang melaporkan angka kematian hingga 80%. Jika transfusi darah tidak dapat mengimbangi volume perdarahan, maka pilihan tindakan bedah perlu dipertimbangkan.<sup>30</sup>

##### 2) Perforasi Usus

Perforasi biasanya terjadi pada sekitar 3% dari pasien yang sedang dirawat dan gejalanya sering muncul pada minggu ketiga, meskipun kadang-kadang dapat terjadi pada minggu pertama. Selain gejala umum demam tifoid yang umumnya terjadi, pasien yang mengalami perforasi akan mengeluhkan nyeri perut yang sangat parah, terutama di daerah kuadran kanan bawah, yang kemudian menyebar ke seluruh perut dan disertai dengan tanda-tanda ileus. Bunyi usus yang melemah dapat ditemukan pada sekitar 50% pasien, dan kadang-kadang tidak ada suara perut karena adanya udara bebas di dalam perut. Tanda-tanda lain dari perforasi meliputi detak jantung yang cepat, penurunan tekanan darah, dan dalam beberapa kasus, syok. Leukositosis dengan pergeseran ke kiri dalam hitungan darah dapat menunjukkan kemungkinan terjadinya perforasi.<sup>30</sup>

### Komplikasi Ekstra-Intestinal

#### 1) Hepatitis Tifosa

Pembengkakan hati dari tingkat ringan hingga sedang dapat terjadi pada hepatitis tifosa. Hepatitis tifosa bisa timbul pada pasien yang mengalami malnutrisi dan memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah.<sup>30</sup> Pada demam tifoid, hepatitis tifosa ditandai dengan peningkatan kadar enzim transaminase yang tidak begitu mencolok dan kemungkinan munculnya ikterus dengan atau tanpa peningkatan kadar transaminase.<sup>31</sup>

#### 2) Pankreatitis Tifosa

Pankreatitis dapat dipicu oleh mediator pro inflamasi seperti virus, bakteri, cacing, atau zat-zat farmakologi. Penanganan pankreatitis serupa dengan penanganan pankreatitis pada umumnya yang melibatkan pemberian antibiotik intravena seperti ceftriaxone atau kuinolon.<sup>30</sup>

#### 3) Miokarditis

Pada pasien yang mengalami miokarditis akibat infeksi *Salmonella typhi* gejalanya biasanya tidak menunjukkan masalah kardiovaskular, namun bisa meliputi keluhan nyeri dada, gagal jantung kongestif, gangguan irama jantung, syok kardiogenik, dan perubahan pada hasil elektrokardiogram. Komplikasi ini muncul karena kerusakan pada jaringan mikrokardium oleh *Salmonella typhi*.<sup>30</sup>

#### 4) Neuropsikiatrik

Manifestasi neuropsikiatrik yang dapat muncul mencakup delirium dengan atau tanpa kejang, semi-koma atau koma, *Parkinson rigidity/transient parkinsonism*, sindrom otak akut, mioklonus generalisata, meningismus, skizofrenia, sitotoksik, mania akut, hipomania, ensefalomielitis, meningitis, polineuritis perifer, sindrom Guillain-Barre, dan psikosis.<sup>30</sup>

### 2.1.9. Pencegahan

Secara umum, untuk mengurangi risiko terinfeksi oleh *Salmonella typhi*, setiap orang perlu memperhatikan kualitas makanan dan minuman yang mereka konsumsi. Bakteri *Salmonella typhi* dalam air dapat mati jika dipanaskan hingga

57°C selama beberapa menit atau melalui proses iodinasi/klorinasi. Ketika berbicara tentang makanan, memanaskan makanan hingga mencapai suhu 57°C selama beberapa menit dan pastikan pemanasan merata dapat membunuh kuman *Salmonella typhi*. Tingkat endemisitas suatu negara atau daerah dipengaruhi oleh infrastruktur air bersih dan sistem pengelolaan limbah yang baik, serta kesadaran individu terhadap praktik kebersihan pribadi. Imunisasi aktif juga dapat membantu mengurangi angka kasus demam tifoid.<sup>31</sup>

## 2.2. Golongan Sefalosporin

Sefalosporin bekerja dengan cara yang mirip dengan antibiotik beta-laktam yaitu dengan menghambat pembentukan dinding sel bakteri, terutama peptidoglikan. Peptidoglikan adalah kerangka luar bakteri yang memberikan struktur dan bentuk pada sel serta melindunginya dari kerusakan. Struktur ini berikatan silang dalam tahap terakhir sintesis dinding sel bakteri dengan bantuan enzim yang terletak di dalam membran (seperti transpeptidase, karboksipeptidase, dan endopeptidase), yang secara bersama-sama disebut sebagai *Penicillin-binding proteins* (PBP).<sup>32</sup>

Cincin beta-laktam pada antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga memiliki struktur yang mirip dengan bagian "D-Ala-D-Ala" yang terdapat pada substrat alami Penicillin-Binding Proteins (PBP). Kesamaan struktur ini memungkinkan sefalosporin generasi ketiga berikatan dengan PBP dan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Ketika antibiotik sefalosporin secara struktural terikat pada situs aktif PBP di dalam dinding sel bakteri, hal ini mengakibatkan inhibisi aktivitas enzimatis PBP dan mengganggu proses sintesis peptidoglikan. Hasilnya adalah ketidakmampuan untuk membentuk dinding sel yang berfungsi dengan baik, yang selanjutnya menyebabkan kematian sel bakteri melalui lisis osmotik.<sup>32</sup>

Hingga saat ini, sefalosporin generasi ketiga yang telah terbukti efektif dalam mengobati demam tifoid adalah ceftriaxone. Ceftriaxone memiliki kemampuan untuk menurunkan suhu tubuh dengan cepat, memiliki durasi

pengobatan yang singkat, dapat diberikan dalam dosis tunggal, dan relatif aman digunakan pada anak-anak. Sampai saat ini, sefalosporin generasi ketiga yang telah terbukti efektif untuk pengobatan demam tifoid adalah ceftriaxone. Dosis untuk dewasa adalah 2-4 gr/hari selama 3-5 hari, sedangkan dosis untuk anak adalah 80 mg/kg BB/hari, dengan pemberian dalam dosis tunggal selama 5 hari.<sup>7,30</sup>

### **2.3. Golongan Quinolone**

Quinolone adalah jenis antibiotik yang bersifat bakterisida, yang berarti mereka secara langsung membunuh sel-sel bakteri. Mereka berinteraksi dengan enzim topoisomerase tipe II, yang disebut DNA girase, dan juga topoisomerase IV pada bakteri, mengganggu fungsinya, dan mengubahnya menjadi enzim beracun yang menyebabkan kerusakan permanen pada untai ganda kromosom bakteri. Topoisomerase DNA merupakan komponen kunci dalam fungsi normal bakteri, seperti replikasi DNA, transkripsi, rekombinasi, dan perubahan struktur DNA yang padat. Enzim ini bekerja dengan cara memutuskan sementara untai tunggal dan ganda DNA, membantu mengatasi tekanan torsi dan simpul yang terjadi pada kromosom bakteri selama proses normal asam nukleat. Antibiotik kuinolon menjaga kompleks enzim-DNA dalam keadaan terbuka dengan menghambat ligasi DNA. Ketika girase dan topoisomerase IV menyebabkan kerusakan pada kromosom bakteri untuk menjalankan fungsi normalnya, ini menghasilkan fragmentasi kromosom bakteri. Ketika pemutusan untai DNA melebihi kemampuan sel untuk memperbaikinya, ini mengakibatkan kematian sel.<sup>33</sup>

Pada awal tahun 1980, diperkenalkan kelompok quinolone yang baru dengan penambahan atom fluor pada cincin quinolone, sehingga dikenal sebagai fluoroquinolone. Perubahan struktur ini meningkatkan kemampuan antibiotik dalam menghambat pertumbuhan bakteri, memperluas rentang spektrum antibakterinya, meningkatkan penyerapan dalam saluran pencernaan, dan memperpanjang durasi kerja obat tersebut. Fluoroquinolone bekerja dengan menghambat aktivitas enzim topoisomerase IV dan DNA-girase yang penting bagi bakteri untuk berkembang biak dan menyebabkan kerusakan pada kromosom bakteri.<sup>11</sup>

Antibiotik golongan fluoroquinolone, seperti ciprofloxacin adalah pengobatan yang sangat efektif untuk demam tifoid yang disebabkan oleh isolat yang tidak menunjukkan resistensi terhadap fluoroquinolone. Terapi ini memiliki tingkat kesembuhan klinis mencapai 98%, waktu penurunan demam selama 4 hari, dan tingkat kekambuhan serta pembawa kuman dalam tinja kurang dari 2%. Fluoroquinolone memiliki kemampuan penetrasi jaringan yang sangat baik, mampu membunuh *Salmonella typhi* yang ada dalam sel-sel monosit/makrofag, dan mencapai konsentrasi yang tinggi di dalam kantong empedu dibandingkan dengan antibiotik lainnya. Meskipun demikian, penggunaan fluoroquinolone tidak disarankan pada anak-anak karena dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan dan kerusakan pada sendi.<sup>34</sup>

#### **2.4. Lama Hari Rawat**

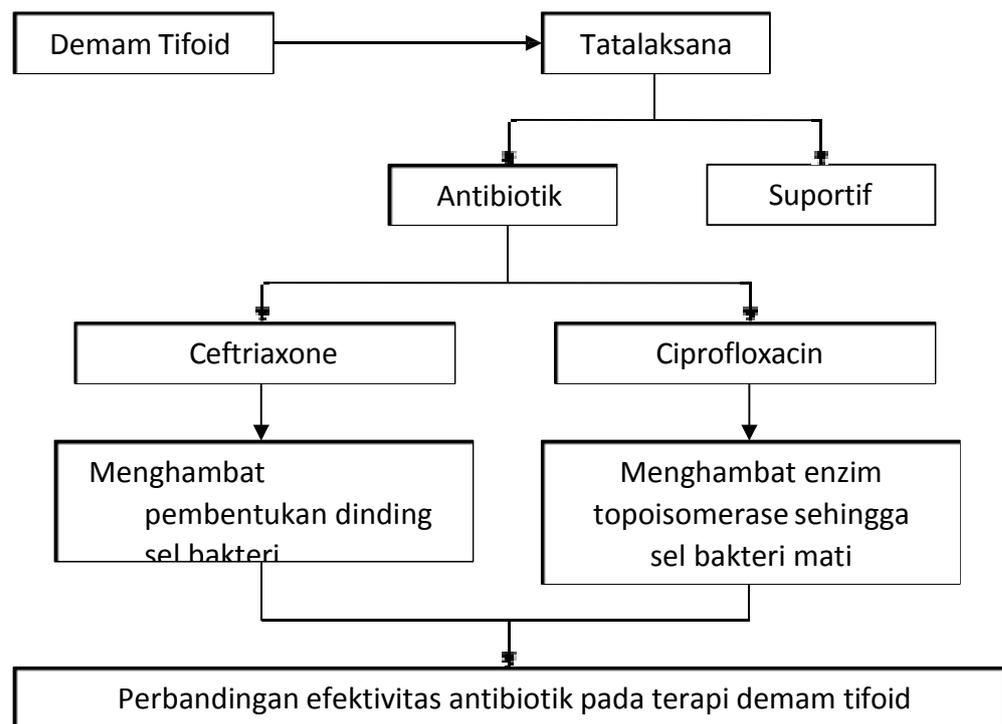
*Length of Stay (LOS)* yang merupakan lamanya seorang pasien dirawat inap selama suatu periode perawatan, diukur dalam hari. Cara menghitung lama rawat adalah dengan mencari selisih antara tanggal pasien pulang (baik keluar hidup atau meninggal) dengan tanggal pasien masuk rumah sakit. Biasanya, informasi ini terdokumentasi dalam formulir ringkasan masuk dan keluar di Rekam Medik.<sup>35</sup>

Pasien dengan kondisi yang bersifat kronis akan membutuhkan lama hari rawat yang lebih lama daripada pasien dengan kondisi yang bersifat akut. Demikian pula, ketika seorang pasien mengalami beberapa penyakit sekaligus, lama hari rawatnya cenderung lebih panjang dibandingkan dengan pasien yang hanya mengalami satu penyakit.<sup>35</sup>

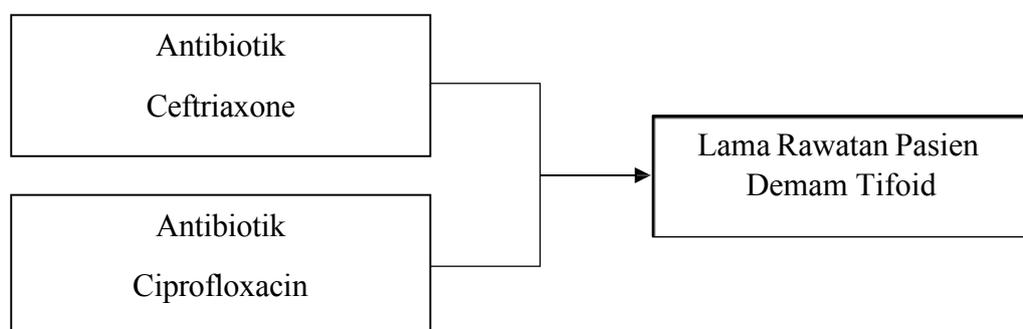
Nilai *AvLOS* atau rata-rata lama rawat inap pasien yang ideal berada dalam kisaran 3-12 hari. Jika *AvLOS* melebihi kisaran ini, kemungkinan disebabkan oleh adanya pasien dengan kondisi kronis, penurunan kualitas perawatan, atau keterlambatan dalam penanganan medis oleh staf medis rumah sakit. Dampak dari lama hari rawat yang terlalu panjang termasuk peningkatan biaya perawatan bagi pasien atau keluarganya, pengurangan ketersediaan pelayanan kesehatan rumah sakit seperti tingkat *Bed Occupancy Ratio (BOR)* atau angka penggunaan tempat

tidur yang meningkat, tingkat *Bed Turn Over* (BTO) atau angkat perputaran tempat tidur yang rendah, dan *Turn Over Interval* (TOI) atau tenggang perputaran tempat tidur yang memanjang. Hal ini akan berdampak pada peningkatan biaya operasional rumah sakit.<sup>36</sup>

## 2.5. Kerangka Teori



## 2.6. Kerangka Konsep



## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan suatu penelitian analitik komparatif dengan desain *cross-sectional study* menggunakan metode *purposive sampling*. Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien yang saya peroleh dari petugas data rekam medis di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan. Analisis dalam penelitian ini membandingkan efektivitas 2 jenis antibiotik yaitu, ceftriaxone dan ciprofloxacin terhadap lama rawatan pasien demam tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

#### **3.2. Tempat dan Waktu Penelitian**

##### **3.2.1. Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Pirngadi yang terletak di Jalan Prof. H.M Yamin, SH No. 47, Kec. Medan Timur, Kel. Perintis, Kota Medan, Sumatera Utara.

##### **3.2.2. Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan selama periode bulan November - Desember 2023.

#### **3.3. Populasi Penelitian**

Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien yang didiagnosis menderita demam tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan pada tahun 2020-2022.

#### **3.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel**

Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah metode *purposive sampling* yang didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang digunakan bersifat sekunder yang diperoleh dari petugas rekam medis di RSUD Dr. Pirngadi

Kota Medan. Sampel dipilih sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini.

### 3.5. Kriteria Inklusi

- Rekam medis pasien demam tifoid berusia 19-44 tahun.
- Rekam medis pasien demam tifoid yang menerima terapi antibiotik ceftriaxone dan ciprofloxacin sebagai terapi utama.
- Rekam medis pasien demam tifoid dengan catatan lengkap dan tersedia untuk dianalisis.
- Rekam medis pasien demam tifoid yang telah sembuh berdasarkan indikasi dokter di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

### 3.6. Kriteria Eksklusi

- Rekam medis pasien demam tifoid disertai dengan komplikasi berupa perforasi usus, hepatitis tifosa, pankreatitis tifosa, miokarditis, neuropsikiatrik.

### 3.7. Estimasi Besar Sampel

Dengan mencari minimal besar sampel menggunakan rumus analitik komparatif numerik tidak berpasangan.

$$n_1 = n_2 = \left( \frac{Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left( \frac{1.96\sqrt{2 \times 0.8 \times 0.2} + 0.84\sqrt{0.9 \times 0.1 + 0.7 \times 0.3}}{0.9 - 0.7} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = 62 \text{ sampel}$$

$$n = n_1 + n_2$$

$$= 124 \text{ sampel}$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan

$n_1$  = Jumlah sampel kelompok pertama

$n_2$  = Jumlah sampel kelompok kedua

$Z\alpha$  = Kesalahan tipe 1 (1,96)

$Z\beta$  = Kesalahan tipe 2 (0,84)

$P_1$  = Proporsi tipe 1 (0,9)

$P_2$  = Proporsi tipe 2 (0,7)

$P_1 - P_2$  = Selisih minimal proporsi kesembuhan (0,2)

$$P = \frac{(P_1 + P_2)}{2} = \frac{(0,7 + 0,9)}{2} = 0,8$$

$$Q = 1 - P = 1 - 0,8 = 0,2$$

$$Q_1 = 1 - P_1 = 1 - 0,9 = 0,1$$

$$Q_2 = 1 - P_2 = 1 - 0,7 = 0,3$$

### 3.8. Prosedur Kerja

#### 3.8.1. Metode Pengumpulan Data

Penelitian ini menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien demam tifoid yang dirawat inap di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan. Data tersebut mencakup informasi tentang demografis pasien, hasil tes laboratorium yang mengkonfirmasi demam tifoid, jenis antibiotik yang diberikan (ceftriaxone dan ciprofloxacin) dan lama rawatan pasien.

#### 3.8.2. Cara Kerja

1. Peneliti akan menyusun surat permohonan izin penelitian yang akan diajukan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Nommensen dan kepala RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.
2. Peneliti akan mengajukan permohonan izin penelitian ke RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

3. Peneliti akan memeriksa data rekam medis pasien seperti nama, usia, dan jenis kelamin.
4. Peneliti akan melakukan pengambilan data rekam medis pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi.
5. Peneliti akan mengambil data rekam medis pasien yang menggunakan antibiotik ceftriaxone dan ciprofloxacin.
6. Peneliti akan mencatat durasi lama rawatan pasien.
7. Setelah itu, peneliti akan melakukan analisis data yaitu membandingkan terapi antibiotik ceftriaxone dan ciprofloxacin terhadap lama rawatan pasien demam tifoid.
8. Hasil penelitian akan dilaporkan setelah selesai melakukan penelitian.

### 3.9. Definisi Operasional

**Tabel 3. 1** Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Demam Tifoid	Diagnosis pasien mengalami demam tifoid	Rekam medis	Mencatat hasil rekam medis	Ya atau Tidak	Nominal
Usia	Usia pasien saat masuk rawat inap	Rekam medis	Mencatat hasil rekam medis	Tahun	Rasio
Jenis Kelamin	Jenis kelamin pasien yang	Rekam medis	Mencatat hasil rekam medis	Laki-laki atau Perempuan	Nominal

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
	dirawat inap				
Jenis Antibiotik	Jenis antibiotik yang digunakan oleh pasien	Rekam medis	Mencatat hasil rekam medis	Ceftriaxone atau Ciprofloxacin	Nominal
Lama Rawat Inap	Durasi waktu dari awal perawatan hingga pasien sembuh atau dinyatakan selesai rawatan	Rekam medis	Menghitung selisih antara tanggal awal perawatan dan tanggal pasien sembuh/selesai rawatan	Hari	Rasio

### 3.10. Analisis Data

#### 3.10.1. Analisis Univariat

Analisis univariat pada penelitian ini akan dilakukan untuk menggambarkan karakteristik sampel pasien, termasuk distribusi usia, jenis kelamin, dan rata-rata lama rawatan pada antibiotik ceftriaxone dan ciprofloxacin dalam mengatasi demam tifoid menurut data rekam medis yang diambil dari RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

### **3.10.2. Analisis Bivariat**

Analisis perbandingan lama rawatan antara pasien yang mendapatkan terapi antibiotik ceftriaxone dengan ciprofloxacin menggunakan SPSS yaitu Uji T-test.

