

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar belakang

Demam tifoid memiliki nama lain yaitu demam enterik.<sup>1</sup> Demam tifoid adalah infeksi akut yang terjadi pada saluran cerna tepatnya di usus halus.<sup>2</sup> Demam tifoid disebabkan oleh bakteri gram negatif *Salmonella enterica serovar typhi (S.typhi)* yang dapat hidup dalam air dan makanan dalam waktu yang cukup lama.<sup>3</sup> Manusia adalah reservoir pada *Salmonella typhi* untuk berkembang biak melalui makanan dan minuman yang telah terkontaminasi.<sup>4</sup> Manusia yang telah terinfeksi dapat menularkan kepada orang lain, ketika mereka buang air kecil atau buang air besar di toilet lalu tidak mencuci tangan hal ini yang menyebabkan bakteri tersebut tinggal di tangan manusia yang terinfeksi lalu tanpa disadari manusia tersebut menyentuh barang, makanan ataupun minuman yang menjadi wadah bakteri tersebut untuk menginfeksi orang lain.<sup>5</sup> Setelah manusia terinfeksi maka akan menimbulkan gejala demam yang meningkat setiap hari, sakit kepala, konstipasi, nyeri perut, myalgia, nausea, dan arthralgia.<sup>3</sup>

Demam tifoid masih menjadi masalah di negara berkembang terutama pada negara yang memiliki air yang tidak bersih dan tingkat hygiene yang buruk. Demam tifoid masih menjadi masalah dalam kesehatan di masyarakat.<sup>6</sup> Penyakit ini menjadi endemik di beberapa negara yaitu Asia, Afrika, dan Amerika. Tetapi ada beberapa negara yang menyumbang angka kejadian demam tifoid yang tinggi yaitu Bangladesh, China, India, Indonesia, Laos, Nepal, Pakistan, dan Vietnam.<sup>7</sup> *World Health Organization (WHO)* memprediksi setiap tahun demam tifoid terjadi sebanyak 11-20 juta kasus dan mengakibatkan 128.000-161.000 jiwa meninggal dunia.<sup>8</sup> Indonesia merupakan negara endemik dengan jumlah kasus 81.700 per 100.000 orang pada tahun 2008 menurut profil kesehatan Indonesia.<sup>9</sup> Berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Utara

tahun 2021 menyatakan bahwa demam tifoid termasuk 10 penyakit yang menyebabkan peningkatan angka pasien rawat inap di rumah sakit, hal ini dibuktikan dengan adanya rumah sakit yang diolah pemerintah dengan jumlah kasus mencapai 2.515 kasus dan rumah sakit swasta jumlah dengan kasus mencapai 9.035 kasus.<sup>10</sup> Pada anak yang berusia mulai dari 5 tahun sering beraktivitas di luar rumah akan membuat anak memiliki keinginan membeli makanan di sekitarnya tetapi makanan yang dibeli belum pasti memiliki tingkat *hygiene* yang baik. Pada usia ini imunitas tubuh anak belum terbentuk sempurna.<sup>11</sup>

Diagnosa secepat mungkin dan pemberian terapi untuk demam tifoid merupakan hal yang paling penting untuk mengurangi terjadinya komplikasi dan menurunkan angka kematian. Terapi yang dapat diberikan kepada pasien berupa pemberian antibiotik yang bertujuan untuk menghentikan perkembangan bakteri *Salmonella*.<sup>12</sup> Antibiotik yang menjadi pilihan pertama ialah Kloramfenikol, Ampisilin, dan Trimetoprim-sulfametoksazol (Kotrimoksazol).<sup>13</sup> Pada tahun 1948 kloramfenikol merupakan antibiotik utama yang digunakan untuk pengobatan demam tifoid tetapi beberapa tahun kemudian terjadi Multi-Drug Resistant (MDR) terhadap antibiotik tersebut.<sup>14</sup> Pengobatan lainnya dapat digunakan dengan antibiotik golongan Sefalosporin generasi ketiga yaitu Seftriakson dimana antibiotik ini dapat menurunkan demam dengan cepat dalam waktu pemberian obat lebih cepat dan aman digunakan untuk anak.<sup>15</sup>

Hasil dari penelitian yang dilakukan Dasopang *et al* tentang perbandingan efektivitas kloramfenikol dengan seftriakson sebagai terapi demam tifoid anak di Rumah Sakit Putri Hijau Kesdam i/bb Medan mendapatkan kesimpulan bahwa seftriakson lebih efektif dalam pengobatan demam tifoid anak dibandingkan kloramfenikol. <sup>16</sup>

Berdasarkan survei pendahuluan yang dilakukan di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan didapat jumlah data penderita demam tifoid pada anak pada tahun 2019 hingga 2021 berjumlah 337 penderita.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk membandingkan antibiotik yang lebih efektif untuk pengobatan demam tifoid pada anak di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan yang menjadi salah satu rumah sakit rujukan di Kota Medan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan penjelasan latar belakang tersebut yang menjadi rumusan masalah pada penelitian yang akan dilakukan adalah melihat *cost effectiveness* atau membandingkan manakah antibiotik yang memiliki kualitas yang baik dengan harga rendah. Antibiotik yang dibandingkan yaitu kloramfenikol dan seftriakson yang diberikan pada pasien demam tifoid pada anak di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

## **1.3 Hipotesis**

Penggunaan kloramfenikol lebih efektif dari pada seftriakson terhadap penderita demam tifoid pada anak.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui dan menganalisis perbandingan *cost effectiveness* antibiotik kloramfenikol dengan seftriakson pada demam tifoid anak di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui perbandingan nilai *ACER* pada tiap kelas perawatan di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

2. Untuk mengetahui perbandingan nilai *ICER* pada tiap kelas perawatan di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Peneliti**

Menambah pengetahuan dan pengalaman untuk melakukan penelitian serta menambah wawasan pada pengobatan demam tifoid anak dan menganalisis perbandingan *cost effectiveness* pada penggunaan kloramfenikol dan seftriakson di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

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

Menjadi informasi kepada institusi dan tenaga medis dalam memilih antibiotik yang efektif untuk demam tifoid pada anak.

### **1.5.3 Institusi Universitas HKBP Nommensen**

Menjadi sumber informasi dan referensi untuk penelitian berikutnya yang berhubungan dengan penyakit yang sama dan diharapkan menjadi wadah universitas dalam memberikan informasi tentang perbandingan antibiotik yang efektif pada demam tifoid anak.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Demam Tifoid

##### 2.1.1 Definisi Demam Tifoid

Demam tifoid adalah infeksi sistemik akut yang memiliki nama lain yaitu demam enterik, tifus dan paratifus abdominalis yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella enterica serotype typhi* atau *paratyphi*. Pasien yang disebut dengan karier adalah seseorang yang masih memiliki *S.typhi* di dalam fekes atau urine setelah satu tahun pasca penyakit terjadi tanpa gejala klinis.<sup>17</sup>

##### 2.1.2 Epidemiologi

Demam tifoid masih menjadi masalah pada masyarakat di seluruh dunia terutama di negara berkembang yang memiliki kebersihan yang rendah dan kualitas air yang buruk seperti negara Asia, Afrika, Amerika Latin, Karibia dan Oseania, tetapi 80% kasus tinggi terjadi pada negara Bangladesh, China, India, Indonesia, Laos, Nepal, Pakistan, dan Vietnam.<sup>7</sup> Pada negara maju yang memiliki hygiene yang baik penularan ini bisa terjadi melalui orang yang bepergian ke negara endemik tersebut.<sup>5</sup>

*World Health Organization (WHO)* menyatakan jumlah kejadian demam tifoid setiap tahun diperkirakan yang terjadi 11-20 juta kasus dan diantaranya 128.000-161.000 jiwa meninggal.<sup>8</sup> Indonesia adalah negara yang masih memiliki kualitas sanitasi yang buruk tetapi di Indonesia demam tifoid jarang dijumpai pada wilayah endemis tetapi memiliki wilayah yang endemis dan banyak dijumpai kota dibandingkan desa. Di Indonesia ditemukan kasus sebesar 500/100.000 penduduk dan memiliki angka kematian sebesar 0,6-5 %.<sup>15</sup> Demam tifoid bisa terjadi di segala usia tetapi pada negara endemik anak-anak dan remaja muda lebih rentan.<sup>18</sup> Anak usia 5-14 tahun rentan terinfeksi, di usia ini anak-anak mulai melakukan aktivitas

di luar rumah seperti sekolah dan memiliki kebiasaan untuk mencoba jajanan yang ada di daerah sekolah. Hal ini dapat mengakibatkan kurangnya perhatian dalam menjaga kebersihan makanan atau minuman.<sup>19</sup>

### 2.1.3 Etiologi

*Salmonella typhi* adalah penyebab dari demam tifoid yang berasal dari *family enterobacteriaceae*, *genus salmonella*, *species enterica*, dan *subspecies typhimurium* yang merupakan bakteri gram negatif (berwarna merah muda), bentuk batang dengan ukuran  $2\ \mu\text{m} - 4\ \mu\text{m} \times 0,6\ \mu\text{m}$ . Bakteri ini berbentuk kapsul dan memiliki alat gerak berupa rambut getar (flagella).<sup>20</sup> Antigen yang dimiliki oleh bakteri tersebut terdiri dari 3 yaitu O (antigen somatik), H (antigen flagela) dan Vi (antigen yang hanya dimiliki serovar tertentu). Bakteri ini mampu bertahan diri pada pH 6-8. Bakteri tersebut dapat mati dalam panas  $54,4\text{c}$  sampai  $60\text{c}$  selama 15-20 menit, pasteurisasi, pendidihan dan klorinasi. Sumber penyebaran utama penyakit ini terjadi pada manusia. Bakteri ini dapat menyebar dengan cara fecal-oral (tinja-mulut) melalui air dan makanan yang telah terkontaminasi.<sup>21</sup> Jika manusia yang telah terinfeksi oleh bakteri lalu tidak menjaga kebersihan seperti tidak mencuci tangan setelah buang air kecil atau buang air besar kemudian mengambil makanan dan air yang tidak bersih menjadi penyebab bakteri tersebut terinfeksi manusia.<sup>6</sup> Penyebab lain yang menyebabkan penyebaran demam tifoid yaitu lingkungan yg buruk, sanitasi tidak baik, kualitas air yang kotor, temperatur, kepadatan penduduk dan ekonomi yang rendah.<sup>22</sup> Bakteri tersebut dapat bertahan hidup dalam beberapa bulan hingga tahun jika berada di tinja, mentega, susu, keju dan air beku. Penyebaran yang dilakukan oleh bakteri tersebut ada dua cara yaitu transmisi siklus pendek yaitu dengan makanan atau air yang telah terkontaminasi oleh pembuangan tinja di lingkungan terdekat dan penularan ini dibawa melalui hygiene dan sanitasi yang buruk pada transmisi siklus panjang terjadi kontaminasi persediaan air dalam masyarakat yang luas.<sup>23</sup>

#### 2.1.4 Patogenesis Dan Patofisiologi

Demam tifoid adalah penyakit yang menyebabkan infeksi pada saluran pencernaan yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Ada beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan infeksi yaitu penduduk yang padat, lingkungan tempat tinggal yang tidak bersih, memiliki aktivitas dengan penderita demam tifoid. Cara penularan penyakit ini melalui makanan, minuman atau air yang sudah terinfeksi oleh feses atau urin dari orang yang sedang sakit atau pembawa penyakit.<sup>12</sup>

Demam tifoid terjadi akibat *Salmonella typhi* yang masuk kedalam tubuh manusia melalui makanan. Jumlah bakteri yang dapat menginfeksi tubuh manusia sebanyak 1000 hingga 1.000.000 bakteri tetapi ini masih berhubungan dengan bagaimana kekebalan tubuh pada setiap orang. Berawal dari makanan yang telah terinfeksi lalu masuk kedalam lambung saat berada di lambung tepatnya berada di dinding mukosa makrofag yang akan memobilisasi sel T dan neutrofil dengan IL-8.<sup>24</sup> Beberapa kuman akan mati dikarenakan pH lambung. Ada beberapa bakteri yang masih bertahan lalu masuk kedalam usus halus dan berkembang biak. Jika respon imunitas humoral mukosa (iga) usus tidak baik maka bakteri akan menembus sel epitel terutama sel-M dan selanjutnya akan menuju ke lamina propria. Setelah berada di usus halus beberapa bakteri akan mengalami invasi dan berkembang biak yang berawal dari permukaan jaringan hingga menembus ke lapisan sel-sel epitel (terutama sel-M) dan selanjutnya ke lamina propria. Hal ini akan menyebabkan perdarahan atau perforasi pada usus halus. Bakteri yang berada di lamina propria akan difagosit oleh sel fagosit lalu bakteri akan dibawa ke peyer's patch yang berada di jaringan limfoid. Setelah berada di jaringan limfoid bakteri akan berkembang biak hingga masuk ke dalam aliran darah yang mengakibatkan bakteremia I (yang asimtomatik) hingga menuju ke sel retikuloendotel sistem kemudian bakteri akan masuk kedalam organ hati dan limpa yang paling utama.<sup>2512</sup>

Bakteri akan tinggal pada sel fagosit dan berkembang biak di ruang sinusoid lalu masuk ke dalam sirkulasi darah dan terjadi bakteremia ke II dengan gejala sistemik. *S.typhi* memiliki beberapa mekanisme sehingga dapat terhindar dari serangan sistem imun seperti antigen polisakarida kapsul Vi, penggunaan makrofag sebagai kendaraan, dan gen *Salmonella pathogenicity island 2 (SPI-2)*.<sup>17</sup>

Selanjutnya pada saat berada di organ hati bakteri akan menuju ke kandung empedu dan menjadi banyak bersama dengan cairan empedu yang disekresikan secara intermitten ke dalam lumen usus. Bakteri yang telah disekresikan akan menginvasi ulang pada dinding usus yang akan dikeluarkan sebagian melalui feses dan sebagian berada di dalam darah ini akan menyebabkan proses bakteremia terulang kembali yang mengakibatkan aktifnya mediator inflamasi dimana akan menimbulkan beberapa gejala klinis seperti demam, malaise, mialgia, sakit kepala, sakit perut, instabilitas vaskuler, gangguan mental, dan koagulasi.<sup>17</sup> Pada *plague peyeri* makrofag hiperaktif akan menyebabkan reaksi hiperplasia jaringan. Perdarahan saluran cerna dapat terjadi akibat erosi pembuluh darah pada sekitar *plague peyer* yang sedang mengalami nekrosis dan hiperplasia akibat akumulasi sel-sel mononuklear pada dinding usus. Proses ini dapat berkembang sampai ke lapisan otot, serosa usus dan mengakibatkan perforasi.<sup>12</sup>

### **2.1.5 Gejala Klinis**

*Salmonella typhi* penyebab terjadinya demam tifoid yang memiliki masa inkubasi rata-rata 10-14 hari.<sup>17</sup> Masa inkubasi yaitu waktu saat paparan dan timbulnya gejala klinis. Demam tifoid menyebabkan infeksi pada saluran pencernaan oleh karena itu gejala yang timbul sebagian besar terjadi pada gastrointestinal. Tingkat keparahan demam tifoid tergantung dari seberapa banyak jumlah bakteri yang masuk ke dalam tubuh manusia dan beberapa faktor lain yaitu tingkat kekebalan tubuh, usia, dan saluran



gastrointestinal. Gejala yang timbul bervariasi dari yang ringan hingga ke berat setelah bakteri masuk ke dalam tubuh lalu gejala akan timbul umumnya setelah 1 sampai 2 minggu. Tetapi dapat disembuhkan dalam waktu 5-7 hari setelah terpapar.

Pada minggu pertama gejala yang timbul sama seperti penyakit akut pada umumnya demam tinggi yang semakin hari semakin meningkat atau *step ladder* dan akan meningkat dari sore ke malam hari dan suhu malam lebih tinggi dari pada suhu pagi hari (38-40°C).<sup>13</sup> Gejala lainnya berupa nyeri kepala, pusing, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, konstipasi atau diare, perasaan perut yang tidak enak, batuk dan epistaksis. Pada minggu kedua gejala yang ditimbulkan lebih jelas seperti demam, bradikardi relatif, lidah berselaput (pada bagian tengah lidah kotor dan di tepi hiperemis), hepatomegali, splenomegali, meteorismus, gangguan mental seperti somnolen, stupor, koma, delirium, atau psikosis. Beberapa orang mengalami ruam yang sering disebut dengan bintik-bintik mawar atau bintik kecil yang berwarna merah yang ada di dada tetapi jarang terjadi.<sup>12</sup> Jika hingga minggu ketiga diagnosa terlambat pasien bisa mengalami anoreksia dan penurunan berat badan. Kemungkinan perforasi usus akan terjadi yang akan memperburuk distensi abdomen dan peritonitis. Gejala lain yang jarang terjadi yaitu epigastrium berat yang akan terasa hingga ke punggung karena pankreatitis.<sup>1</sup>

#### **2.1.6 Pemeriksaan Penunjang**

Melakukan diagnosa klinis pasien tidak dapat hanya berdasarkan gambaran klinis yang dijumpai pada gejala demam tifoid sangat umum dijumpai seperti demam. Tanda dan gejala pada demam tifoid tidak kelihatan spesifik dan demam tifoid sulit dibedakan dengan demam akut lainnya seperti demam berdarah, malaria, dan influenza, penegakan diagnosis adalah hal yang harus dilakukan secepat mungkin untuk menentukan tindakan apa yang harus dilakukan selanjutnya dengan tepat

dan memastikan diagnosa yang benar. Mendapatkan diagnosa dengan cepat dapat menurunkan terjadinya angka kejadian komplikasi pada pasien.<sup>26</sup> Diagnosis pasien dapat dilakukan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang pada demam tifoid dibagi menjadi dua yaitu pemeriksaan *gold standard* dan pemeriksaan penunjang lainnya. Demam tifoid dapat ditegakkan jika salah satu pemeriksaan penunjang dilakukan yaitu :<sup>27</sup>

#### **a. Kultur Bakteri**

Umumnya pemeriksaan ini dijadikan pemeriksaan standar yang harus dilakukan pada pasien demam tifoid. Ada beberapa media untuk melakukan pemeriksaan ini yaitu darah, urin, tinja dan sumsum tulang. Pemeriksaan dengan menggunakan sampel sumsum tulang lebih akurat hasilnya (80%) tetapi karena ini tindakan invasif dan memberikan resiko yang tinggi tindakan dan memerlukan tenaga medis yang handal. Pada tinja hasil yang didapatkan hanya sebesar 30% dan dapat mensekresikan bakteri di dalam feses selama 3 bulan dalam fase penyembuhan dan pada urin hanya sebesar 1%. Pada darah dapat mendeteksi 40-70% pada pasien dan ini menjadi gold standar pada pemeriksaan demam tifoid. Jika hasil pemeriksaan negatif maka ada beberapa faktor yang menyebabkan hasil tidak akurat yaitu mendapatkan terapi antibiotik, ini dapat menyebabkan pertumbuhan bakteri yang berkurang atau terhambat. Volume darah yang kurang ideal normalnya 10-15 ml darah yang digunakan pada anak-anak hingga orang dewasa dan pada balita dibutuhkan 2-4 ml darah. Pada setiap 1 ml darah mengandung <10 bakteri oleh karena itu jika darah yg diambil terlalu sedikit maka hasil bisa negatif. Vaksinasi ini dapat membuat antibodi dalam tubuh yang dapat menekan bakteremia. Pengambilan darah dalam waktu setelah minggu pertama karena jumlah bakteri pada darah akan menurun dengan perkembangan penyakit.

## 1. Darah Tepi Perifer

Pemeriksaan ini dapat menunjukkan gambaran dari darah tepi pada pasien demam tifoid. Tetapi pemeriksaan ini tidak bisa dijadikan pemeriksaan yang spesifik yang menyatakan adanya infeksi *Salmonella typhi*, tetapi pemeriksaan ini bisa dijadikan pemeriksaan pendukung penentu diagnosa. Leukopenia sering dijumpai bisa juga terjadi leukositosis atau leukosit yang normal. Leukopenia dapat terjadi pada keadaan penyerta seperti perforasi tetapi leukositosis sering terjadi meskipun tidak disertai infeksi sekunder. Anemia juga sering terjadi pada demam tifoid karena perdarahan intra intestinal dan gambaran trombositopenia dan memiliki sifat yang reversibel. Hitungan jenis biasanya normal atau bergeser ke kiri. Pada pemeriksaan hitungan jenis leukosit besar kemungkinan dijumpai eosinofilia dan limfopenia, terutama pada fase lanjut. Pada pemeriksaan laju endap darah tidak memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas untuk menentukan diagnosa demam tifoid tetapi SGOT dan SGPT sering meningkat tetapi akan kembali normal setelah pasien kembali pulih oleh karena itu peningkatan tersebut tidak memerlukan penanganan khusus. Demam tifoid dapat ditandai dengan leukopenia dan limfositosis.<sup>28</sup>

## 2. Pemeriksaan Serologi

Pemeriksaan serologi merupakan pemeriksaan yang dilakukan untuk mendiagnosa demam tifoid, tetapi pemeriksaan ini bukan menjadi pemeriksaan *gold standar* tetapi kelebihan dari pemeriksaan ini memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang bagus. Pemeriksaan serologi terdiri dari beberapa yaitu uji widal dan uji tubex.

Uji widal ditemukan oleh *Georges Ferdinand Widal* pada tahun 1896. Uji widal dilakukan untuk mendeteksi antibodi *S.typhi* dalam serum penderita. Antibodi tersebut disebut sebagai aglutinin. *S.typhi* memiliki antibodi yaitu antigen O (sel somatik, yang tersusun dari kompleks lipopolisakarida yang disebut dengan endotoksin), antigen H (flagella), dan

antigen Vi (simpai kuman). Dari ketiga antigen tersebut hanya dua yang digunakan untuk pemeriksaan yaitu aglutinin O dan H pada Salmonella. Semakin tinggi titernya maka semakin besar terinfeksi kuman. Pemeriksaan widal memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah dan tidak memiliki batasan titer yang tepat untuk hasil positif dan batasan tersebut besar kemungkinan memiliki nilai yang berbeda di berbagai laboratorium. Pada uji widal sampel serum fase akut dan fase penyembuhan harus dikumpulkan dengan jarak 10 hari. Hasil positif ditentukan oleh peningkatan titer antibodi yang meningkat sebanyak 4 kali.<sup>28</sup>

Saat penderita yang telah terinfeksi bakteri tersebut maka tubuh penderita akan menghasilkan antibodi terhadap antigen bakteri tersebut. Antibodi yang terbentuk menjadi respon terhadap paparan antigen *S.typhi*. Pada umumnya antibodi O akan meningkat pada hari ke 6 sampai 8 dan antibodi H akan meningkat pada hari ke 10 sampai 12 sejak awal penyakit. Pada pasien yang telah sembuh aglutinin O masih tetap dijumpai setelah 4-6 bulan sedangkan aglutinin H akan menetap lebih lama yaitu 9-12 bulan. Oleh karena itu uji widal bukan tes untuk menentukan kesembuhan penyakit. Pemeriksaan widal memiliki sensitivitas 69% dan spesifisitas 83%.

Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil dari tes widal yaitu penggunaan antibiotik, gangguan pembentukan antibodi dan konsumsi kortikosteroid, waktu pengambilan darah, daerah endemik atau non-endemik, riwayat vaksinasi, reaksi anamnestic yaitu peningkatan titer aglutinin pada infeksi bukan demam tifoid akibat infeksi demam tifoid masa lalu atau vaksinasi, faktor teknik pemberian antar laboratorium, akibat aglutinasi silang, dan strain Salmonella yang digunakan untuk suspensi antigen.<sup>29</sup> Uji tubex merupakan salah satu dari uji serologi yang melihat aglutinasi kompetitif semi kuantitatif untuk mendeteksi adanya antibodi igm terhadap antigen lipopolisakarida (LPS) 09 dalam serum. Uji tubex ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dari uji widal tetapi

memiliki harga yang lebih mahal. Nilai sensitivitas pemeriksaan 56-100% dan spesifisitas 58%-100%. Hasil positif menunjukkan infeksi Salmonella serogroup D.<sup>28</sup>

Pemeriksaan ini menjadi pemeriksaan yang ideal dan dapat digunakan untuk pemeriksaan secara rutin karena proses pemeriksaan yang cepat, hasil yang akurat, mudah dan sederhana. Khususnya pada negara berkembang. Uji tubex ini sangat akurat untuk mendiagnosis infeksi akut karena hanya akan mendeteksi antibodi Ig M dan tidak mendeteksi Ig G dalam waktu beberapa menit (kurang lebih 2 menit). Hasil Ig M positif pada uji tubex menunjukkan infeksi Salmonella tetapi jika hasil negatif maka infeksi disebabkan oleh serotipe lain seperti *S.paratyphi A*. Hasil uji tubex dinyatakan berdasarkan skor.<sup>628</sup>

#### **2.1.7 Tatalaksana**

Tatalaksana yang akan diberikan ada dua cara pemberian yaitu terapi suportif dan medikamentosa. Terapi diberikan untuk mencegah terjadinya pengulangan penyakit, menghilangkan gejala, dan mencegah terjadinya komplikasi pada pasien.<sup>12</sup> Pada penderita demam tifoid di daerah endemik yang telah memiliki gambaran klinis yang jelas akan diberikan obat oral dan melakukan perawatan di rumah sakit.<sup>30</sup> Penggunaan antibiotik yang tidak teratur dan berlebihan pada pasien dapat mengakibatkan resistensi antimikroba.<sup>31</sup>

Tatalaksana paling umum yang diberikan yaitu pemberian cairan secara oral maupun intravena untuk menjaga hidrasi, makanan yang bergizi, pemberian antibiotik, dan transfusi darah jika diperlukan.<sup>22</sup> Pemilihan antibiotik yang digunakan untuk pengobatan demam tifoid yang sering yaitu antibiotik lini pertama yaitu kloramfenikol. Jika pengobatan dengan lini pertama dinilai tidak efektif maka dapat diberikan dengan antibiotik lain yaitu lini kedua berupa seftriakson. Pemilihan antibiotik juga tergantung

pada kerentanan kuman di daerah tertentu dan juga menyesuaikan keadaan pasien seperti pada anak-anak, orang dewasa, dan ibu yang sedang hamil.<sup>13</sup>

Terapi antibiotik demam tifoid pada anak tanpa komplikasi<sup>12 32</sup>

**Tabel 1.1 Tatalaksana Demam Tifoid**

<b>Jenis antibiotik</b>	<b>Dosis</b>	<b>Cara pemakaian</b>	<b>Lama pemakaian</b>
Kloramfenikol	100 mg/kgbb/hari Dibagi 4 dosis	Oral atau Intravena	10-14 hari
Seftriakson	80 mg/kgbb/hari	Intramuskular atau Intravena	5 hari
Kotrimoksazol	4-6 mg/kgbb/hari	Oral	10 hari
Tiamfenikol	50 mg/kgbb/hari	Oral	5-7 hari
Ampisilin & Amoksilin	100 mg/kgbb/hari	Oral atau Intravena	10 hari
Sefiksिम	20 mg/kgbb/hari	Oral	10 hari

### 2.1.8 Komplikasi

Berkembangnya penyakit di dunia tanpa melakukan diagnosa yang tepat akan menyebabkan komplikasi dan jika komplikasi tidak segera ditangani maka akan menyebabkan kematian. Komplikasi akan terjadi pada minggu ke dua sampai minggu keempat yang tidak memiliki diagnosa dan pengobatan yang tepat.<sup>33</sup> Komplikasi yang terjadi bisa di beberapa sistem organ. Pada bagian intestinal yang terjadi ialah perdarahan dan perforasi pada usus. Perdarahan yang terjadi disebabkan oleh luka yang terjadi pada ileum terminalis dan menembus lumen usus dan mengenai pembuluh darah lalu jika perdarahan terus terjadi dan menembus dinding usus maka perforasi dapat terjadi. Komplikasi juga dapat terjadi pada bagian ekstraintestinal yaitu trombositopenia, hepatitis tifosa, pankreatitis tifosa dan miokarditis.<sup>12</sup>

### 2.1.9 Pencegahan

Demam tifoid merupakan penyakit yang disebabkan oleh sanitasi yang buruk dan air yang kurang bersih pencegahan demam tifoid harus dilakukan, karena dapat menurunkan angka kejadian demam tifoid oleh karena itu hal yang paling penting untuk mencegah terjadinya demam tifoid yaitu menjaga higiene pada makanan dan minuman, higiene pada pribadi dan lingkungan, sanitasi yang jorok dan persediaan air sehari-hari dan penggunaan vaksin.<sup>15</sup>

Vaksin yang digunakan untuk mencegah demam tifoid sebanyak tiga jenis. Vaksin pertama yaitu vaksin Ty21a yaitu vaksin yang dilemahkan dengan sediaan kapsul yang akan diberikan kepada anak yang berusia diatas 6 tahun. Vaksin ini akan diberikan kembali setiap 2 tahun jika pasien terkena paparan lanjutan dan 5 tahun sekali jika pasien tidak terkena paparan.<sup>34</sup> Vaksin kedua yaitu vaksin TCV atau vaksin konjugat tifoid. Vaksin ini diberikan dengan sediaan injeksi yang akan diberikan secara intramuskular yang akan diberikan pada anak usia lebih dari 6 bulan hingga 45 tahun.<sup>35</sup> Dan terakhir vaksin ke ketiga yaitu vaksin ViPS atau vaksin polisakarida tidak terkonjugasi. Vaksin ini memiliki sediaan injeksi yang akan diberikan dengan cara intramuskular pada anak yang berusia lebih dari 2 tahun dan akan diberi ulang setiap 3 tahun.<sup>15</sup> Ada 3 pilar yang menjadi program pencegahan demam tifoid yaitu mengobati secara sempurna pasien dan karier tifoid, mengatasi faktor penyebab air bakteri ke manusia atau sebaliknya dan proteksi pada orang yang memiliki resiko terinfeksi.<sup>12</sup>

## 2.2 Kloramfenikol

Kloramfenikol merupakan antibiotik spektrum luas yang dihasilkan secara sintesis bakteri *Streptomyces venezuelae* pada tahun 1948. Kloramfenikol merupakan antibiotik spektrum luas yang digunakan untuk melawan bakteri gram-positif, gram negatif dan anaerob. Kloramfenikol bekerja dengan cara menghambat sintesis protein dan mencegah

pembentukan protein bakteri. Tetapi antibiotik tersebut memiliki efek samping yang berat yaitu toksisitas sumsum tulang dan sindrom bayi abu-abu.<sup>36</sup> Kloramfenikol memiliki sifat bakteristatik pada konsentrasi yang lebih tinggi dapat mengubah sifat menjadi bakterisid terhadap kuman tertentu. Kloramfenikol bekerja untuk menghambat sintesis protein kuman. Dosis pada anak yang diberikan sebanyak 100 mg/ kgbb/hari dibagi dalam 4 dosis secara intravena ataupun oral yang diberikan selama 10 hingga 14 hari. Dalam waktu 24 jam kloramfenikol yang telah diberikan secara oral telah diekskresikan melalui ginjal. Efek samping yang terjadi yaitu anemia aplastik akibat gangguan sumsum tulang, reaksi alergi berupa urtikaria, diare, depresi, delirium dan sindrom gray yang terjadi pada bayi yang mendapatkan dosis tinggi sebanyak 200 mg/kgbb. Oleh karena itu kloramfenikol tidak dapat diberikan kepada neonatus, dan juga pasien yang memiliki gangguan faal hati.<sup>36</sup> Kloramfenikol juga memiliki kelebihan yaitu efikasi yang baik berupa demam akan turun rata-rata 4-5 hari setelah pengobatan dimulai, mudah didapat dan memiliki harga yang murah. Dibanding dengan antibiotik yang lain kloramfenikol dapat menurunkan demam dengan cepat.<sup>37</sup>

### **2.3 Seftriakson**

Seftriakson merupakan antibiotik generasi ketiga dari sefalosporin. Antibiotik ini merupakan golongan beta laktam yang dapat diberikan dengan cara intravena atau intramuskular. Cara kerja pada seftriakson adalah bakteri akan mensintesis dinding sel yang diperkuat oleh ikatan silang unit peptidoglikan melalui protein peningkat penisilin. Cincin beta-laktam akan mengikat protein pengikat penisilin dan menghambat aktivitasnya yang akan menyebabkan tidak dapat mensintesis dinding sel yang membuat bakteri mati. Seftriakson pada umumnya memiliki toksisitas yang rendah. reaksi yang paling umum terjadi yaitu mual, muntah, nafsu makan berkurang dan sakit perut. Seftriakson juga memiliki dampak yang buruk tetapi jarang terjadi yaitu reaksi hipersensitivitas berupa gatal-gatal



dan pembengkakan. Anemia hemolitik imun yang diinduksi oleh obat, kekurangan vitamin K, nefrotoksisitas dan kolitis pseudomembran.<sup>38</sup>

Sefalosporin diindikasikan pada pasien yang resistensi terhadap kloramfenikol dan antibiotik lainnya untuk pengobatan demam tifoid lainnya. Kelebihan pada obat ini yaitu memiliki angka kekambuhan yang rendah, cepat menurunkan suhu tubuh, dapat diberikan dengan dosis tunggal dan aman untuk anak. Dosis yang diberikan untuk anak 80 mg/kgbb/hari secara intramuskular dan intravena diberikan selama 5 hari.<sup>37</sup>

## **2.4 Farmakoekonomi**

Farmakoekonomi adalah deskripsi dan analisis biaya terapi obat pada sistem pelayanan kesehatan dan masyarakat atau farmakoekonomi bisa juga disebut dengan proses identifikasi, pengukuran dan membandingkan biaya, risiko dan manfaat dari program kesehatan yang diberikan. Farmakoekonomi berfungsi untuk mengidentifikasi, mengukur dan membandingkan biaya dan konsekuensi dari produk dan pelayanan farmasi.<sup>39</sup>

Farmakoekonomi merupakan cabang ekonomi kesehatan yang bekerja untuk menimbang biaya dan manfaat dari intervensi tertentu dan membandingkan dengan alternatif analog. Analisis ini berfungsi untuk memaksimalkan manfaat untuk pasien, pembayaran layanan kesehatan dan masyarakat untuk mengingat sumber daya yang sudah terbatas. Secara umum intervensi kesehatan yang baru akan lebih mahal daripada yang sudah ada dari awal oleh karena itu pembuat keputusan seperti tenaga medis harus dapat mempertimbangkan apakah intervensi baru lebih baik atau tidak dan penggunaan sumber daya yang terbatas secara efisien.<sup>40</sup>

Farmakoekonomi adalah ilmu yang membahas tentang perilaku dan kesejahteraan individu, perusahaan dan pasar terkait dengan pemakaian obat, pelayanan dan program yang memfokuskan pada biaya (input) dan konsekuensi (outcome) dari penggunaannya.

Ada beberapa tipe analisis farmakoekonomi dasar yaitu *Cost-Minimization Analysis (CMA)*, *Cost-Effectiveness Analysis (CEA)*, *Cost-Utility Analysis (CUA)*, dan *Cost-Benefit Analysis (CBA)*.<sup>39</sup>

*Cost-Minimization Analysis* atau analisis minimalis (CMA) biaya ialah jenis intervensi yang paling sederhana yang digunakan untuk membandingkan dua atau lebih intervensi pada bidang kesehatan, obat yang memberikan hasil yang serupa. Karena hasil pengobatan diasumsikan sama, yang hanya ingin dibandingkan yaitu biaya. Metode ini tidak dapat dilakukan jika obat-obatan tersebut tidak memiliki hasil jika intervensi yang berbeda. Contoh jika antibiotik baru dikenal memiliki tingkat kesembuhan yang tinggi untuk mengurangi infeksi telinga bagian dalam tetapi memiliki harga yang lebih mahal dengan antibiotik yang lama. Oleh karena hal ini tidak tepat jika dipilih antibiotik yang baru, hanya karena harga yang lebih murah.<sup>41</sup>

*Cost-Effectiveness Analysis* atau analisis efektivitas biaya (CEA) mengukur hasil dalam satuan natural (misal mmhg, kadar kolesterol, hari bebas gejala, year of life saved). Keuntungan metode ini hasil lebih mudah diukur jika membandingkan *Cost-Utility Analysis (CUA)*, dan *Cost-Benefit Analysis (CBA)*. Contoh antihistamin generasi pertama (Difenhidramin) dan generasi kedua Antihistamin (Fexofenadine) keduanya digunakan untuk meredakan alergi dan gejala pilek, tetapi antihistamin generasi pertama lebih mungkin menyebabkan pasien Menjadi mengantuk.<sup>41</sup>

*Cost-Utility Analysis* atau analisis utilitas biaya (CUA) untuk beberapa perbandingan seperti evaluasi agen kemoterapi, ukuran efektivitas unit klinis utama adalah jumlah tahun kehidupan yang diperoleh karena pengobatan. Tetapi hanya mengukur panjang hidup pasien karena perawatan tidak memperhitungkan kualitas atau utilitas tahun-tahun itu.<sup>41</sup>

*Cost-Benefit Analysis* atau analisis manfaat (CBA) merupakan analisis yang diturunkan dari teori ekonomi yang menghitung dan membandingkan surplus biaya suatu intervensi kesehatan dengan manfaatnya. Oleh karena itu surplus biaya dan manfaat dikategorikan kedalam suatu moneter (misal

Rupiah, US Dollar). Kelebihan dari metode ini satu-satunya teknik yang dapat digunakan untuk membandingkan internal suatu program. Bila suatu surplus memiliki manfaat yang positif, maka program tersebut harus dilaksanakan.<sup>40</sup>

### ***2.5 Cost Effectiveness Analysis***

Analisis efektivitas biaya atau CEA adalah metode analisis farmakoekonomi yang digunakan untuk membandingkan biaya dan hasil pengobatan (*outcomes*) yang relatif dari dua atau lebih intervensi kesehatan dan hasil CEA akan diukur menggunakan pengukuran dalam bentuk moneter (rupiah). CEA akan menilai membandingkan dua atau lebih jenis obat dari kategori dengan kegunaan yang sama seperti kloramfenikol dengan seftriakson tetapi memberikan besar hasil pengobatan yang berbeda dan membandingkan dua atau lebih terapi yang hasil pengobatan dapat diukur dengan unit alamiah yang sama, meskipun memiliki mekanisme kerja yang berbeda. Hasil dari CEA akan dilakukan uji perhitungan rasio yaitu *Average Cost-Effectiveness Ratios (ACER)* dan *Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)*. Suatu obat dinyatakan *cost effective* jika memiliki nilai yang semakin rendah pada biaya yang dikeluarkan tetapi efektivitas semakin tinggi maka terapi tersebut merupakan pilihan yang baik.<sup>40</sup>

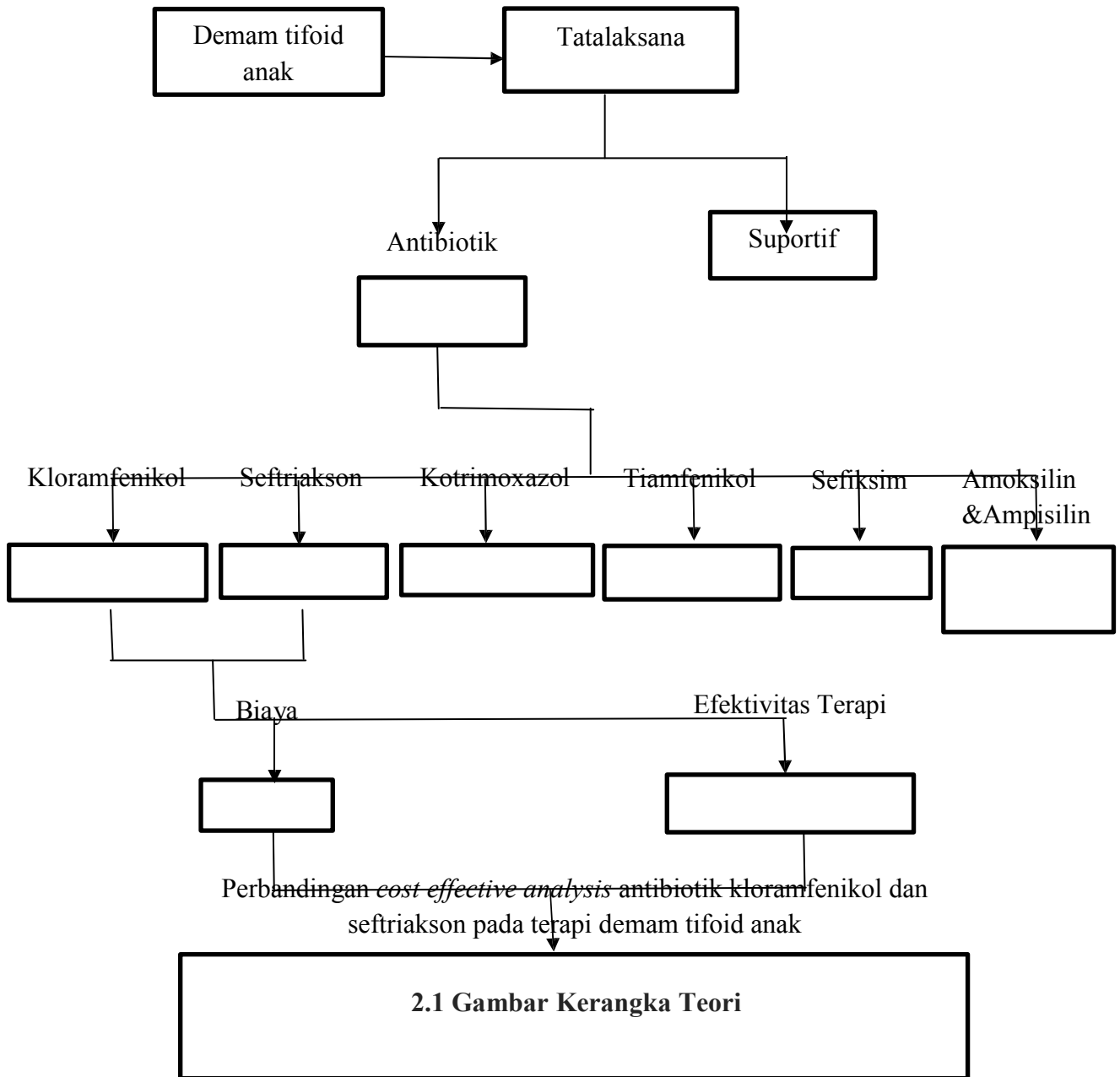
*Average Cost-Effectiveness Ratios (ACER)* bertujuan untuk menggambarkan rasio efektivitas dengan biaya rerata pengobatan yang dapat dihitung dengan menggunakan rumus.<sup>40</sup>

$$\text{ACER} = \frac{\text{Biaya Rerata} - \text{Biaya Rerata} \text{ (r000000)}}{\text{Efektivitas Rerata} - \text{Efektivitas Rerata} \text{ (r000000)}}$$

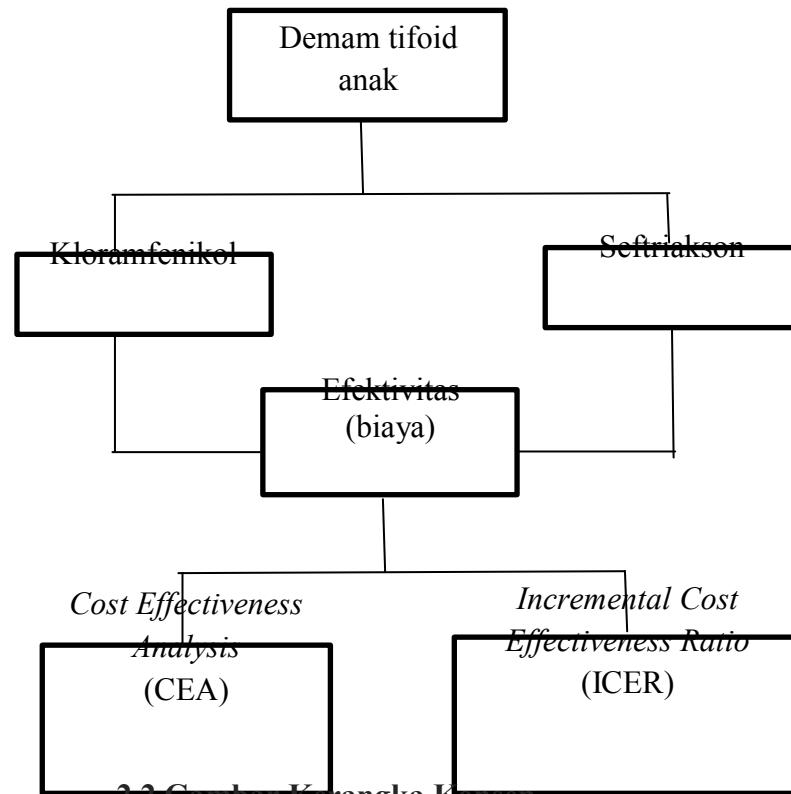
*Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)* bertujuan untuk mengetahui besar biaya tambahan pada setiap perubahan satu unit efektivitas dengan biaya.<sup>40</sup>

$$\text{ICER} = \frac{\text{Biaya} - \text{Biaya} \text{ (r000000)} - \text{Biaya} \text{ (r000000)}}{\text{Efektivitas} - \text{Efektivitas} \text{ (r000000)} - \text{Efektivitas} \text{ (r000000)}}$$

2.6 Kerangka Teori



## 2.7 Kerangka Konsep



2.2 Gambar Kerangka Konsep

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Penelitian ini dilakukan dengan cara observasional analitik dengan metode purposive sampling. Data yang digunakan yaitu data sekunder yang berasal dari rekam medis yang saya dapatkan dari petugas data rekam medis di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan. Analisis yang digunakan berupa perbandingan efektivitas terapi yang diberikan dan biaya yang digunakan (*Cost Effectiveness Analysis*) yang menggunakan Kloramfenikol dan Seftriakson pada demam tifoid anak di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

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

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

Penelitian dilaksanakan di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan yang berada di Jalan Professor H.M Yamin Sh. No.47, Perintis, Kota Medan, Sumatera Utara.

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

Penelitian ini dilakukan pada tanggal 7 Desember sampai 23 Desember 2022.

#### **3.3 Populasi Penelitian**

Populasi terjangkau penelitian ini adalah seluruh pasien yang menderita demam tifoid anak di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan pada tahun 2019-2021 dengan jumlah populasi yaitu 337 pasien.

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

Pada penelitian ini cara pemilihan besar sampel yang digunakan yaitu metode purposive sampling yang didasari pada kriteria inklusi dan

eksklusi. Data yang saya gunakan berupa data sekunder oleh karena itu rincian data yang bisa saya dapatkan dari petugas rekam medis di rumah sakit tersebut. Data yang akan saya gunakan yaitu pada pasien berusia 7 - 15 tahun. Jika pasien tersebut pasien BPJS saya akan memastikan memiliki data lengkap mengenai rincian biaya yang telah digunakan. Jika saya mendapati pasien Umum saya akan meminta kepada petugas rekam medis untuk rincian biaya yang telah dilakukan. Sampel yang didapat sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yaitu berjumlah 66 pasien.

#### **3.4.1 Kriteria Inklusi**

- a. Penderita demam tifoid anak yang telah dirawat inap di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan dari tahun 2019-2021
- b. Penderita demam tifoid anak yang diberikan tatalaksana kloramfenikol atau seftriakson
- c. Penderita demam tifoid dengan usia 7 - 15 tahun
- d. Penderita demam tifoid yang dinyatakan sembuh oleh dokter

#### **3.4.2 Kriteria Eksklusi**

- a. Penderita demam tifoid anak yang memiliki penyakit penyerta lainnya
- b. Penderita demam tifoid anak yang memiliki terapi antibiotik kombinasi
- c. Penderita demam tifoid yang memiliki data rekam medik yang tidak lengkap
- d. Penderita demam tifoid yang meninggal dunia
- e. Penderita demam tifoid yang tidak mengalami perubahan antibiotik

#### **3.5 Teknik Pengambilan Sampel**

Teknik pengambilan sampel yang akan digunakan dengan cara purposive sampling, yaitu menggunakan jumlah populasi yang memiliki kriteria inklusi dan eksklusi yang akan dijadikan sampel penelitian hingga besar sampel terpenuhi.



### 3.6 Metode Pengumpulan Data

Penelitian ini menggunakan data sekunder dengan cara pengumpulan data secara retrospektif dengan mengambil data rekam medis pasien demam tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

### 3.7 Cara Kerja

1. Melakukan pengajuan surat permohonan izin untuk penelitian kepada Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen dan kepala RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan
2. Mengajukan permohonan izin untuk melakukan penelitian ke RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan untuk melakukan penelitian
3. Peneliti akan melakukan pengambilan data rekam medis yaitu melakukan pencatatan data rekam medis yang lengkap dan biaya perawatan pasien demam tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.
4. Peneliti akan melihat data yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi
5. Data rekam medis yang diperoleh akan dilakukan *Cost Effectiveness Analysis* atau CEA yang dilakukan analisis dengan menggunakan perhitungan dari ACER (*Average Cost Effectiveness Ratio*) dan ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*).
6. Melaporkan hasil penelitian

### 3.8 Definisi Operasional

Tabel 3.3 Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara ukur	Hasil ukur	Skala ukur
<b>Demam tifoid</b>	Infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri <i>Salmonella serotype typhi (s.typhi)</i>	Rekam medis	Meninjau hasil rekam medis	-	Nominal
<b>Usia</b>	Waktu sejak dilahirkan sampai dilaksanakan penelitian yang memiliki pengukuran dengan tahun	Rekam medis	Meninjau hasil rekam medis	Anak usia 6 – 15 tahun	Ordinal
<b>Jenis antibiotik</b>	Antibiotik adalah zat kimia yang diperoleh dari fungsi dan bakteri yang mempunyai manfaat untuk menghentikan atau menghambat pertumbuhan kuman.	Rekam medis	Meninjau hasil rekam medis dengan jenis antibiotik kloramfenikol dan seftriakson	Kloramfenikol Dan seftriakson	Numerik
<b>CEA (Cost Effectiveness Analysis)</b>	Metode analisis ekonomi yang digunakan untuk membandingkan biaya dan hasil relatif dari dua atau lebih intervensi kesehatan.	Rekam Medis	Meninjau hasil rekam medis	Nilai CEA	Numerik
<b>ACER (Average Cost Effectiveness Ratio)</b>	Intervensi kesehatan yang dapat memberikan nilai tertinggi dengan pengeluaran	Rekam medis	Meninjau hasil rekam medis	Nilai ACER	Numerik

	biaya yang minim.				
<b>ICER (Incremental Cost effectiveness Ratio)</b>	Perbandingan kenaikan biaya pada terapi berupa penambahan terapi atau perubahan terapi tetapi memberikan efek obat yang bagus	Rekam medis	Meninjau hasil rekam medis	Nilai IC	Numerik

### 3.9 Analisis Data

#### 3.9.1 Analisis Univariat

Analisis univariat yang digunakan pada penelitian ini adalah menggambarkan distribusi sampel berdasarkan umur pasien dengan penggunaan antibiotik kloramfenikol dan seftriakson dan distribusi sampel berdasarkan efektivitas menurut data yang telah didapatkan melalui rekam medis pada RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan. Analisis dibuat dalam bentuk narasi dan tabel.

#### 3.9.2 Analisis Bivariat

Data pada penelitian yang telah diperoleh kemudian diolah sehingga didapatkan hasil sebagai berikut :

1. Jumlah pasien yang menggunakan terapi antibiotik kloramfenikol dan seftriakson.
2. Rata-rata lama rawat inap yang menggunakan antibiotik kloramfenikol dan seftriakson.
3. Rata-rata total biaya perawatan pasien yang mendapatkan terapi antibiotik kloramfenikol, dan seftriakson.
4. Perbandingan efektifitas terapi antibiotik kloramfenikol dan seftriakson pada pasien demam tifoid anak.

5. Perbandingan nilai ACER pada tiap kelas perawatan 1, 2, dan 3 pada RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.
6. Perbandingan ICER pada kelas perawatan 1 dan 2 pada RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.