

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Landasan Teori

##### 1. Demam Tifoid

###### a. Definisi

Demam tifoid adalah penyakit infeksi akut yang biasanya mengenai saluran pencernaan dengan gejala demam lebih dari satu minggu, gangguan pencernaan dan gangguan kesadaran. Demam tifoid biasanya suhu akan meningkat pada sore atau malam hari, kemudian akan mengalami penurunan pada pagi hari (Lestari, 2016). Penyakit sistemik yang bersifat akut atau dapat disebut demam tifoid, mempunyai gejala dengan spectrum klinis yang bervariasi dari gejala ringan berupa demam, lemas serta batuk yang ringan sampai dengan gejala yang berat seperti gejala komplikasi (Sucipta, 2015).

###### b. Etiologi

Demam sering disebabkan karena infeksi. Penyebab demam selain infeksi juga dapat disebabkan karena keadaan toksemia, keganasan atau reaksi terhadap pemakaian obat. Pada dasarnya untuk mencapai ketepatan diagnosis penyebab demam dapat diperlukan hal-hal berikut : ketelitian pengambilan riwayat penyakit pasien, pelaksanaan pemeriksaan fisik, perjalanan penyakit dan evaluasi pemeriksaan laboratorium, serta penunjang yang lain secara tepat (Nurarif, 2015).

Demam terjadi apabila pembentukan panas melebihi pengeluaran. Demam dapat berhubungan dengan infeksi, penyakit kolagen, keganasan, penyakit metabolik maupun penyakit lain. Demam dapat disebabkan karena kelainan dalam otak atau zat

toksik yang mempengaruhi pusat pengaturan suhu, penyakit bakteri, tumor otak atau dehidrasi (Thobaroni, 2015).

Penyebab utama demam tifoid adalah bakteri *Salmonella thypi*. Bakteri *Salmonella thypi* adalah bakteri berupa basil gram negative, bergerak dengan rambut getar, tidak berspora, mempunyai tiga macam antigen yaitu antigen O, antigen H dan antigen VI (Lestari, 2016).

c. Patofisiologi

Patofisiologi demam thypoid disebabkan karena kuman masuk kedalam mulut melalui makanan atau minuman yang tercemar oleh salmonella. Sebagian kuman dapat dimusnahkan oleh asam hcl lambung dan sebagian lagi masuk ke dalam usus halus. Jika respon imunitas humoral mukosa (igA) usus kurang baik, maka basil salmonella akan menembus sel epitel (sel m) dan selanjutnya menuju lamina propia dan berkembang biak di jaringan limfoid plak nyeri ileum distal dan kelenjar getah bening. Basil tersebut masuk kedalam aliran darah (Lestari, 2016).

d. Tanda dan Gejala

1) Masa inkubai dapat berlangsung 7-21 hari, walaupun pada umumnya adalah 10-12 hari. Pada awal penyakit keluhan dan gejala penyakit diantaranya berupa (Haryono, 2012).

1. Anoreksia
2. Rasa malas
3. CSakit kepala bagian depan
4. Nyeri otot
5. Lidah kotor
6. Gangguan perut

## 2) Gambaran klasik demam tifoid (Gejala khas).

Menurut (Soedarto, 2015) gambaran klinis klasik yang sering ditemukan pada penderita demam tifoid dapat dikelompokkan pada gejala yang terjadi pada minggu pertama, minggu kedua, minggu ketiga dan minggu keempat yaitu sebagai berikut :

### 1. Minggu pertama (awal infeksi)

Demam tinggi  $> 40^{\circ}\text{C}$ , nadi lemah bersifat dikrotik, denyut nadi 80-100 per menit.

### 2. Minggu kedua

Suhu badan tetap tinggi, penderita mengalami delirium, lidah tampak kuning mengkilat, denyut nadi cepat, tekanan darah menurun.

### 3. Minggu ketiga

Keadaan pasien membaik jika suhu menurun, gejala dan keluhan berkurang, sebaliknya kesehatan pasien memburuk jika masih terjadi delirium, pergerakan otot yang terjadi secara terus menerus, tekanan perut meningkat.

### 4. Penderita yang keadaanya membaik akan mengalami penyembuhan.

Menurut (Kemenkes RI, 2006) gambaran klinis demam tifoid sangat beragam, dari gejala yang sangat ringan (sehingga tidak terdiagnosis) dan dengan gejala khas (sindrom demam tifoid) sampai dengan gejala klinis berat yang disertai komplikasi. Beberapa gejala klinis tifoid diantaranya adalah:

### 1. Demam

Demam merupakan gejala utama tifoid. Pada awal sakit,

kebanyakan penderita hanya mengalami demam yang samar-samar, suhu tubuh akan naik turun. Penderita akan mengalami demam intermitten, yaitu pagi suhu tubuhnya rendah atau normal sedangkan sore dan malam suhu tubuhnya akan lebih tinggi. Intensitas demam hari ke hari akan semakin tinggi disertai beberapa gejala tambahan seperti sakit kepala, nyeri otot, pegal-pegal, insomnia, mual dan muntah. Pada minggu kedua demam berubah menjadi demam kontinyu, yaitu demam tinggi terjadi terus menerus dan dapat kembali normal pada minggu ke-3.

## 2. Gangguan saluran pencernaan

Penderita demam tifoid umumnya mengalami bibir kering dan kadang pecah-pecah. Lidah terlihat kotor dan tertutup selaput putih. Ujung dan tepi lidah kemerahan dan tremor. Pada umumnya penderita sering mengeluh nyeri di bagian perut, terutama di bagian ulu hati, disertai mual dan muntah. Pada awal sakit biasanya penderita mengalami konstipasi namun kadang timbul diare di minggu-minggu berikutnya.

## 3. Gangguan kesadaran

Umumnya penderita mengalami penurunan kesadaran ringan. Bila klinis berat, tak jarang penderita sampai somnolen (kesadaran menurun) dan koma atau dengan gejala psikosis.

## 4. Hepatosplenomegali

Terjadi pembesaran hati dan/atau limpa. Hati terasa kenyal dan nyeri saat ditekan.

## e. Penatalaksanaan

### a) Terapi Non-Farmakologi

Terapi Non-Farmakologi adalah pengobatan yang dilakukan dengan cara menjalani pola hidup sehat seperti istirahat yang cukup, mengelola stress, aktivitas fisik dan diet rendah serta menghentikan pemakaian zat yang membahayakan tubuh (Dr susuilo, 2011).

1) Istirahat dan Perawatan

Tirah baring dan perawatan untuk mencegah komplikasi. Tirah baring adalah perawatan ditempat, termasuk makan, minum, mandi, buang air besar, buang air kecil akan membantu proses dalam penyembuhan. Dalam perawatan perlu dijaga kebersihan perlengkapan yang dipakai (Widodo, 2014)

2) Diet dan terapi penunjang

Diet merupakan hal penting dalam proses penyembuhan penyakit demam tifoid. Berdasarkan tingkat kesembuhan pasien. Seperti mengkonsumsi bubur saring, mengkonsumsi bubur kasar, dan ditingkatkan menjadi mengkonsumsi nasi. Pemberian bubur saring bertujuan untuk menghindari komplikasi dan pendarahan usus (Widodo, 2014).

b) Terapi Farmakologi

Terapi Farmakologi adalah terapi yang menggunakan obat-obatan tertentu.

a. Golongan obat *Proton Pump Inhibitor* (PPI).

*Proton pump inhibitor* (PPI) merupakan golongan obat yang digunakan untuk mengobati kelainan sekresi asam lambung dengan menghambat enzim  $H^+ / K^+ ATPase$  (Enzim yang dikenal sebagai pompa proton) secara selektif irreversible dalam sel-sel parietal (Goodman and Gilman, 2008).

Golongan obat PPI antara lain sebagai berikut :

- 1) Omeprazol
  - a. Indikasi : tukak lambung
  - b. Kontraindikasi : hipersensitif terhadap omeprazole
  - c. Efek samping : sakit kepala, diare, sakit perut, mual, pusing, kurang tidur (Ariani, 2018)
- 2) Lansoprazol
  - a. Indikasi : pengobatan ulkus lambung dan duodenum.
  - b. Kontraindikasi : hipersensitif terhadap lansoprazol
  - c. Efek samping : mulut kering, sulit tidur, mengantuk, penglihatan kabur (Ariani, 2018)
- 3) Pantopazole
  - a. Indikasi : pantopazole digunakan untuk pengobatan jangka pendek dari erosi dan ulserasi dari esophagus yang disebabkan oleh penyakit refluks gastroshophageal.
  - b. Efek samping : mual, muntah, sakit perut, diare atau sakit kepala (Ariani, 2018)
- 4) Esomeprazole
  - a. Indikasi : Pengobatan duodenum yang disebabkan oleh H.Pyloru, mencegah dari ulkus lambung kronis pada orang yang di NSAID terapi dan pengobatan ulkus gastrointestinal berhubungan dengan penyakit crohn.
  - b. Kontraindikasi : Hipersensitif terhadap substansi aktif

esomeprazole atau benzimidazol atau komponen lain.

- c. Efek samping : Sakit kepala, diare, mual, penurunan nafsu makan, mulut kering dan sakit perut (Ariani, 2018).

## 2. Terapi Antibiotik pada Demam Typhoid

Antibiotik adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri yang mampu menghambat pertumbuhan atau mematikan kuman, namun memiliki toksisitas yang rendah bagi manusia (Tjay T.H. and Rahardja K., 2015). Antibiotik merupakan salah satu senjata paling ampuh untuk memerangi infeksi yang mengancam jiwa pada hewan maupun manusia (*Antibiotic resistance threats in the United States*, 2019).

Antibiotik yang membunuh bakteri disebut bakterisidal, sedangkan antibiotic yang menghambat pertumbuhan bakteri disebut bakteriostatik (Etebu Ebimieowei and Ibemologi Arikekpar, 2016).

### 1. Pemberian Antibiotik

Tatalaksana demam tifoid tanpa komplikasi adalah berupa pemberian antibiotik golongan fluoroquinolone, diantaranya adalah ciprofl oxacin, ofl oxacin, dan pefloxacin. Pemberian antibiotik golongan fluoroquinolone pada demam tifoid cukup efektif, karena isolat dari bakteri Salmonella typhi tidak resisten terhadap golongan fluoroquinolone. Angka kesembuhan dari pemberian antibiotik golongan fluoroquinolone mencapai 98%, demam akan turun dalam 4 hari, dan angka fecal carrier dan kekambuhan kurang dari 2% (Bhan, M.K., Bahl, R., Bhatnagar, 2005).

#### A. Lini Pertama

- a. Kloramfenikol merupakan pilihan pertama dalam urutan

antibiotik, diberikan dengan dosis 50-100 mg/KgBB/hari secara interval dalam 4 dosis selama 10-14 hari.

- b. Ampicillin dan Amoxicillin dengan dosis dewasa : 3-4 gr/hr selama 14 hari. Anak-anak : 100 mg/KgBB/hr selama 10 hari.
- c. Kotrimokasol dengan dosis dewasa 2 X (160-800) selama 2 minggu. Anak-anak TMP 6-10 mg/KgBB/hr atau SMX 30-50 mg/Kg/hr selama 10 hari.

#### B. Lini Kedua

Pada lini kedua diberikan pada kasus-kasus demam tifoid yang disebabkan salmonella typhi yang resisten terhadap berbagai obat multi drug resistance (MDR), yang terdiri atas :

- a. Seftriakson dengan dosis 50-80 mg/KgBB per hari dosis tunggal selama 10 hari.
- b. Sefiksime dengan dosis 10-12 mg/Kg/BB per hari peroral dibagi dengan 2 dosis selama 14 hari.
- c. Siprofloksasin 10 mg/KgBB/hari dalam 2 dosis. Demam biasanya turun dalam 5 hari. Lama pemberian obat dianjurkan 2-10 hari.. penggunaan obat ini dianjurkan untuk kasus demam tifoid MDR.

Golongan obat antibiotik antara lain :

- a. Kloramfenikol

Golongan antibiotik kloramfenikol terdiri dari dua yaitu :

- 1) Kloramfenikol

Mekanisme kerja kloramfenikol menghambat sintesis protein bakteri dengan mengikat secara terikat

ke submit 50s ribosom sehingga menghambat pembentukan ikatan peptida. Kloramfenikol merupakan antibiotic *broad-spectrum* yang berkhasiat bakteriostatik terhadap gram positif aerob maupun anaerob dan bakteri gram negatif. Kloramfenikol dapat bersifat bakterisid terhadap *H. influenza*, *Neisseria meningitides*, dan beberapa jenis Bacteroides. Kloramfenikol dianjurkan untuk infeksi tifus (*Salmonella typhi*) dan meningitis (*H. influenza*) (Tjay T.H. and Rahardja K., 2015).

## 2) Tiamfenikol

Tiamfenikol adalah antibiotik spectrum luas yang mempunyai cara kerja seperti kloramfenikol. Obat ini umumnya umumnya kurang efektif dibandingkan dengan *kloramfenikol*, tetapi terhadap *Pneumokokus*, *Haemophilus* dan *Mengokokus* efektivitasnya tetap sama dengan kloramfenikol. Obat ini diserap dengan baik pada pemberian peroral dan penetrasinya baik pada cairan Serebrospinal, tulang dan sputum sehingga mencapai kadar Bakteryerisid. Berbeda dengan dengan kloramfenikol, obat ini sebagian nesar diekresi utuh dalam urin (Rismarini, 2016).

Secara umum dapat diketahui bahwa tiamfenikol memiliki aktifitas bakteriostatik yang mengikat sub unit 50s ribosom untuk memblok peptidil transferase, sehingga memperlambat perpanjangan rantai peptide dan sintesis protein bakteri. Tiamfenikol merupakan antibakteri spectrum luas bereaksi terhadap bakteri gram positif dan bakteri gram negative. (Umum *et al.*, 2011).

## b. Penisilin

Terdapat beberapa golongan antibiotik penisilin diantaranya yaitu;

### 1) Amoksisilin

Amoksisilin merupakan suatu antibiotik semisintetik penisillin yang memiliki cincin  $\beta$ -laktam yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri yang disebabkan oleh mikroorganisme yang rentan. Amoksisilin termasuk antibiotik spektrum luas dan memiliki bioavailabilitas oral yang tinggi, dengan puncak konsentrasi plasma dalam waktu 1-2 jam sehingga pengonsumsiannya sering diberikan pada anak-anak dan juga orang dewasa (Kassaye & Genete, 2013).

Farmakodinamik Amoksisilin merupakan antibiotik b-laktam yang bersifat bakterisidal dengan cara menghambat pembentukan dinding sel bakteri dengan mengikat penicillin binding protein kemudian menghambat sintesis peptidoglikan pada dinding sel bakteri dan mempengaruhi permeabilitas membran sel (Lacy, F.C., Armstrong L., L., Goldman, P., M., dan Lance, L., 2008).

Farmakokinetik Amoksisilin diabsorpsi dengan cepat di saluran pencernaan. Waktu konsentrasi dalam plasma puncak sekitar 1-2 jam. Amoksisilin didistribusikan secara luas ke dalam jaringan tubuh dan cairan. Ikatan dengan protein plasma sekitar 20%. Amoxicillin memiliki waktu paruh selama 6 - 8 jam di dalam tubuh. Amoksisilin

dieksresikan melalui urine dan feses (60% sebagai obat yang tidak berubah) (Lacy, F.C., Amstrong L., L., Goldman, P., M., dan Lance, L., 2008).

Efek samping amoksilin yaitu reaksi alergi dapat ditimbulkan oleh semua antibiotik dengan melibatkan system imun tubuh hospes, terjadinya tidak tergantung pada besarnya dosis obat. Manifestasi gejala dan derajat beratnya reaksi dapat bervariasi.

### c. Sefalosporin

Golongan antibiotik sefalosporin terbagi menjadi 4 kelompok yaitu:

#### 1) Seftriakson

Seftriakson merupakan antibiotic golongan sefalosporin generasi ketiga. Antibiotik ini memiliki aktivitas yang sangat kuat untuk melawan bakteri gram negatif dan gram positif dan beberapa anaerob lain termasuk streptococcus Pneumoniae, Haemophiluse influenza, dan Pseudomonas (Maradiya *et al.*, 2010).

Farmakokinetika seftriakson mengikuti farmakokinetika non linier (bergantung dosis), terkait protein plasma 85 hingga 95%. Absorpsi seftriakson disaluran cerna buruk, oleh karena itu diberikan secara parental. Konsentrasi plasma sekitar 40 dan 80 ug/mL, telah dilaporkan 2 jam setelah injeksi 1M 0,5 dan 1 g seftriakson. T<sub>1/2</sub> eliminasi seftriakson tidak tergantung pada dosis dan bervariasi antara 6 sampai 9 jam, tetapi dapat

diperpanjang pada neonates  $t_{1/2}$  eliminasi tidak berubah pada pasien dengan gangguan ginjal, tetapi mengalami penurunan terutama ketika ada gangguan hati sekitar 33 hingga 67% seftriakson diekresikan dalam urin, terutama oleh filtrasi glomerulus, sisanya diekresikan dalam empedu dan akhirnya ditemukan dalam feses (Sean, 2009).

## 2) Sefotaksim

Sefotaksim adalah antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang mempunyai khasiat bakteriasidal, bekerja dengan menghambat sintesis mukopeptida pada dinding sel bakteri. Sefotaksim memiliki aktivitas spektrum yang lebih luas terhadap organisme gram positif dan gram negative. (Liu J.T. *et al.*, 2014).

Farmakokinetik sefotaksim yaitu Sefotaksim memiliki waktu paruh dalam plasma sekitar 1 jam, dan obat hendaknya diberikan 4 sampai 8 jam untuk infeksi yang serius. Pada injeksi intravena sefotaksim rata-rata konsentrasi puncak plasma dicapai dalam konsentrasi bervariasi antara 1 sampai 3 ug/ml setelah 4 jam. Sekitar 40% sefotaksim dalam sirkulasi dilaporkan berkaitan dengan protein plasma. Sefotaksim dan desacetylcefotaxime secara luas didistribusikan dalam jaringan dan cairan tubuh. Konsentrasi sefotaksim dan desacetylcefotaxime relative tinggi pada empedu dan 20% dari dosis yang diberikan ditemukan dalam feses.

Sefotaksim sebagian masuk dalam metabolisme hati menjadi desacetylcefotaxime dan metabolit inaktif. Eliminasi sefotaksim terutama melalui ginjal dan sekitar 40 sampai 60% dari dosis ditemukan tidak berubah di urin dalam jangka 24 jam dan sisanya sebanyak 20% diekskresikan sebagai metabolit desacetyl. Probenesid akan berkompetensi dengan sefotaksim dalam hal sekresi melalui tubulus ginjal yang akan mengakibatkan konsentrasi plasma sefotaksim dan metabolit desacetyl menjadi lebih tinggi dan lebih lama. Sefotaksim dan metabolitnya dapat dihilangkan dengan hemodialysis (Goodman dan Gilman, 2010).

### 3) Sefiksim

Sefiksim adalah suatu antibiotik sefalosporin generasi ketiga yang dapat diberikan secara oral. Obat ini stabil terhadap berbagai jenis betalaktamase dan mempunyai spektrum antibakteri menyerupai spektrum sefotaksim. Sefiksim digunakan untuk terapi otitis media akut, bronkitis akut, infeksi saluran kemih oleh kuman yang sensitif.

Absorpsi sefiksim melalui oral berjalan lambat dan tidak lengkap. Bioavailabilitas absolut sekitar 40% sampai 50%. Dalam bentuk suspensi obat ini diserap lebih baik dari bentuk tablet. Kadar tinggi terdapat pada empedu dan urin. Sefiksim diekskresi terutama melalui ginjal. Ekskresi melalui empedu sekitar 10% dari dosis. Obat ini dimetabolisme. waktu paruh eliminasi dalam serum

antara 3 sampai 4 jam, dapat memanjang pada kelainan fungsi ginjal. Obat ini tidak bisa dikeluarkan dari tubuh dengan hemodialysis atau dialisis peritoneal (Gunawan, 2016).

#### 4) Sefadroksil

Sefadroksil merupakan antibiotik yang bekerja pada membrane atau dinding sel bakteri. Berbeda dengan golongan  $\beta$ -laktam yang kerjanya dapat dihambat oleh aktivitas enzim  $\beta$ -laktamase, antibiotik golongan sefalosporin lebih stabil terhadap banyak bakteri penghasil  $\beta$  laktamase, sehingga memiliki spektrum yang lebih luas (Chambers, 2010). Dinding sel bakteri tersusun dari suatu polimer polisakarida dan polipeptida yang saling berikatan-silang dan kompleks, yang disebut sebagai peptidoglikan. Polisakarida ini mengandung gula amino yang berselang seling. Obat sefadroksil memotong aliran silang tersebut dengan peptide didekatnya. Ikatan silang tersebut menyebabkan dinding sel menjadi kaku, ikatan ini juga menghambat reaksi transpeptidase, menghentikan penghasilan peptidoglikan, dan bakteri mati. (Chambers, 2010).

#### d. Fluoroquinolon

Golongan antibiotik fluoroquinolon terdiri dari :

##### 1) Siprofloksasin

Siprofloksasin adalah agen generasi kedua, salah satu obat sintetik derivate quinolone. Mekanisme kerja obat ini adalah menghambat

aktivitas DNA gyrase bakteri, bersifat bakterisidal dengan spektrum luas terhadap bakteri gram-positif maupun gram-negatif. Siprofloksasin efektif digunakan untuk infeksi saluran kemih, urethritis, demam tifoid dan paratifoid, infeksi saluran nafas, infeksi jaringan lunak serta osteomyelitis (Rieuwpassa *et al.*, 2011).

### 3. Efektifitas Antibiotik pada Demam Tifoid

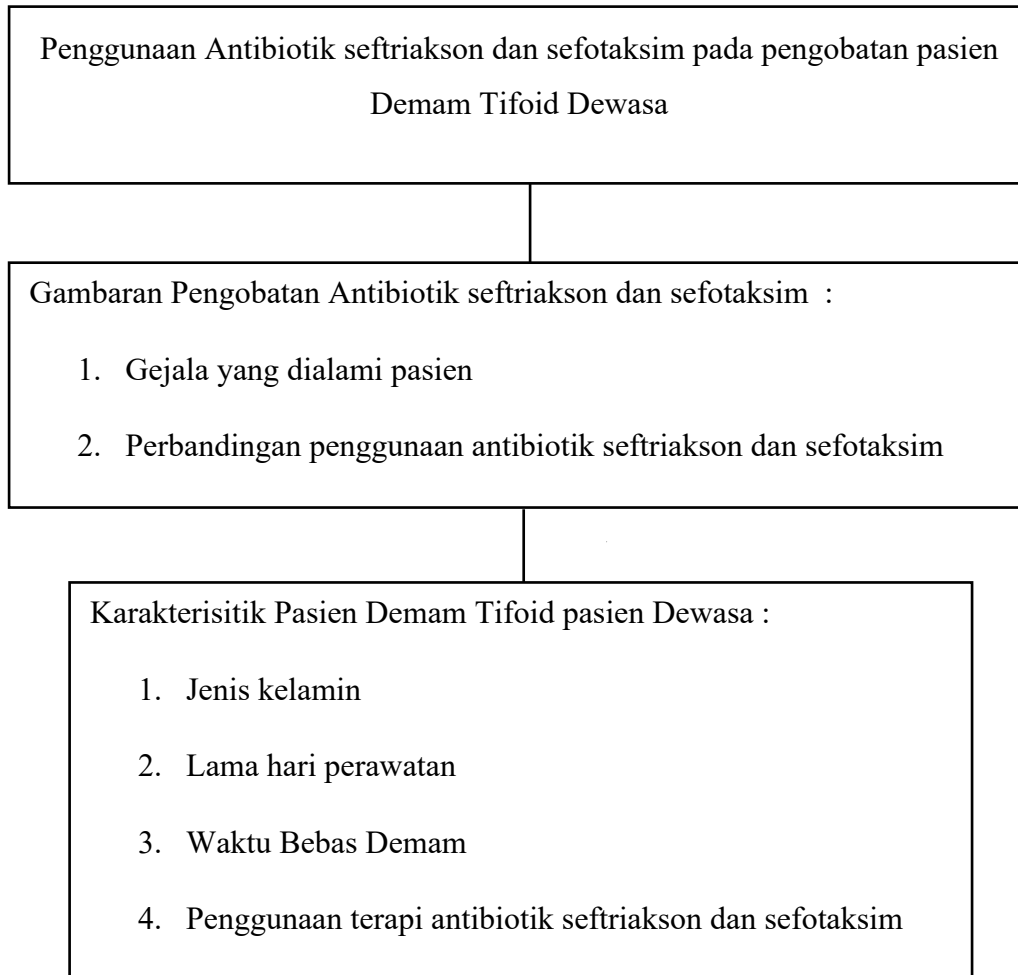
Antibiotik merupakan salah satu obat yang digunakan untuk mengatasi penyakit yang disebabkan oleh bakteri termasuk bakteri *Salmonella typhi*. Terapi pertama penggunaan antibiotik untuk pasien demam tifoid adalah kloramfenikol, alternatif kedua yaitu golongan sefalosporin dan golongan fluoroquinolon (Jannah,R.D, 2016). Menurut WHO tahun 2011 penggunaan antibiotik harus tepat karena untuk menghindari masalah resistensi antibiotik yaitu keadaan dimana bakteri menjadi kebal terhadap antibiotik, sehingga perlu dilakukan evaluasi pola penggunaan antibiotik seperti dosis, rute pemberian dan lama pemberian.

Terdapat dua macam antibiotik yang digunakan yaitu antibiotik jenis seftriakson dan sefotaksim. Seftriakson dan sefotaksim adalah antibiotik golongan sefalosporin generasi III yang mempunyai khasiat bakteriasidal dan bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan cara berikatan dengan satu atau lebih ikatan protein-penisilin (*Penicillin-binding proteins*). Hasilnya akan memberikan efek antimikroba dengan mengganggu sintesis peptidoglikan (komponen struktural utama dari dinding sel bakteri), bakteri akhirnya melisis karena sel-dinding autolitik enzim berlanjut sementara praktikan dinding sel ditangkap (Katzung,

2012a).

Efektivitas antibiotik dapat dilihat berdasarkan lama hari rawat inap pasien di rumah sakit dan untuk menjamin efektivitasnya maka pemberian obat harus rasional, yang berarti perlu dilakukan diagnosis yang akurat, memilih obat yang tepat dengan dosis, cara pemberian, interval, serta lama pemberian yang tepat. Penerapan rasionaitas obat digunakan Pedoman Pelayanan Medis (PPM) sebagai panduan dalam pemilihan obat, dosis, dan interval. Pilihan antibiotik untuk terapi demam tifoid berdasarkan PPM adalah kloramfenikol, amoksisilin, kotrimoksazol, seftriakson dan sefiksime (Rizka et al., 2014).

## B. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2. 1 Kerangka Konsep Penelitian