

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam tifoid

Demam tifoid merupakan suatu penyakit sistemik yang secara klasik disebabkan oleh *Salmonella Typhi*, namun dapat pula disebabkan oleh *S. Paratyphi A*, *S. Paratyphi B (Schoettmulleri)*, dan *S. Paratyphi C (Hirscheldii)*.¹ Penyakit infeksi pada demam tifoid menyerang saluran cerna dengan menyebabkan gejala demam yang lebih dari satu minggu, bisa juga menyebabkan gangguan kesadaran.² Masa inkubasi demam tifoid berkisar antara 7-14 hari , namun dapat mencapai 3-30 hari. Manifestasi klinis bergantung pada usia, makin tua umur anak makin berat mendekati umur gejala demam tifoid pada dewasa.¹

Faktor yang menyebabkan seseorang menderita demam tifoid, antara lain :

a. Host (penjamu)

Manusia merupakan organisme yang dapat terinfeksi oleh *Salmonella Typhi*. Faktor-faktor yang mempengaruhi diantaranya daya tahan tubuh , higienitas, umur, dan jenis kelamin.^{29,31}

b. Agent (bakteri)

Demam tifoid terjadi apabila jumlah *Salmonella Typhi* di dalam tubuh mencapai $10^5 - 10^9$. Vektor mekanik dari *Salmonella Typhi* adalah lalat

yang sangat berpengaruh terhadap penularan yaitu dengan memindahkan kuman dari satu makanan ke makanan lain.^{29,31}

c. *Enviroment* (Lingkungan)

Lingkungan dengan sanitasi yang buruk dan air bersih terbatas merupakan daerah dimana kasus demam tifoid masih banyak dijumpai. Kondisi perumahan yang padat, kawasan banjir, dan tempat pembuangan tinja manusia yang tidak memadai mendukung proses penyebaran demam tifoid.⁷

2.1.1 Etiologi demam tifoid

Etiologi demam tifoid yaitu kuman *Salmonella Typhi* termasuk dalam genus *Salmonella* yang tergolong famili *Enterobacteriaceae*. *Salmonella Typhi* merupakan kuman basil gram negatif, bergerak dengan rambut getar, tidak berspora, tidak berkapsul.⁸ Mempunyai sekurang-kurangnya 3 macam antigen yaitu antigen O (somatik, terdiri dari zat kompleks lipopolisakarida yang stabil terhadap panas), antigen H (flagella, protein yang labil terhadap panas) dan antigen Vi. *Salmonella Typhi* tahan terhadap berbagai bahan kimia, tahan beberapa hari atau minggu pada suhu kamar, bahan limbah, bahan makanan kering, bahan farmasi, dan feses. *S.Typhi* mati pada suhu 54.4⁰C dalam 1 jam, atau 60⁰C dalam 15 menit.⁸

2.1.2 Patogenesis demam tifoid

Untuk dapat menimbulkan infeksi diperlukan inokulum sebanyak 10⁵-10⁹ kuman *S. Typhi*. Keasaman lambung merupakan faktor penentu dari

suseptibilitas terhadap salmonella . Kuman melekat pada jonjot ileum lalu menembus epitel usus dan melewati plak Peyer. Kuman diangkat ke kelenjar getah bening usus dan disinilah kuman memperbanyak diri di dalam sel mononukleus, kemudian sel monosit yang mengandung kuman melalui saluran kelenjar limfe mesenterik, dan selanjutnya duktus limfatik kuman mencapai aliran darah dan terjadilah bakterimia pertama yang berlangsung singkat. Di dinding kandung empedu kuman berkembang dalam jumlah yang sangat banyak, kemudian bersama empedu disalurkan ke usus. Kemampuan hidup dari bakteri dalam makrofag disebabkan karena sifat ganas (*virulence trait*) yang disebut *phoP regulon*. Endotoksin yang beredar adalah komponen lipopolisakarida dari dinding bakteri diperkirakan sebagai penyebab panas dan gejala toksik dari demam enterik. Endotoksin yang diproduksi karena pengaruh sitokin dari makrofag adalah juga sebagai penyebab timbulnya gejala sistemik. Sebagai penyebab diare yang terjadi adalah toksin yang ada hubungannya dengan toksin kolera dan toksin yang labil terhadap panas dari *E.coli*. Imunitas yang bersifat seluler (*cell-mediated immunity*) adalah penting sebagai perlindungan terhadap demam tifoid. Jumlah limfosit-T yang rendah dijumpai pada demam tifoid yang berat. Penularan memperlihatkan adanya gangguan aktifitas seluler terhadap antigen *S.Typhi*. Pada penular, *S.Typhi* dalam jumlah besar melewati usus dan diekskresikan dalam feses tanpa masuk epitel usus.⁸

2.1.3 Gejala klinis demam tifoid

Demam tifoid pada anak memiliki manifestasi klinis yang tidak khas. Diare atau konstipasi, muntah, nyeri perut, sakit kepala, batuk.³ Masa inkubasi berkisar antara 7-14hari.² Gejala klinis yang dapat ditemukan antara lain :

a. Demam

Pada kasus-kasus yang khas , demam berlangsung selama 3 minggu. Bersifat febris remiten dan suhu tidak berapa tinggi. Selama minggu pertama , suhu tubuh berangsur-angsur meningkat setiap hari, biasanya menurun pada pagi hari dan meningkat lagi pada sore dan malam hari. Dalam minggu kedua, penderita terus berada dalam keadaan demam. Dalam minggu ketiga, suhu badan berangsur-angsur turun dan normal kembali pada akhir minggu ketiga.²

b. Gangguan pada saluran cerna

Pada mulut terdapat nafas berbau tidak sedap. Bibir kering dan pecah-pecah (ragaden). Lidah tertutup oleh selaput putih kotor (*coated tongue*), ujung dan tepinya kemerahan, jarang disertai tremor. Dapat ditemukan konstipasi,akan tetapi mungkin pula ditemukan normal,bahkan dapat terjadi diare.²

c. Gangguan kesadaran

Umumnya keadaan kesadaran penderita menurun yaitu apatis sampai somnolen. Jarang terjadi sopor, koma atau gelisah.²

2.1.4 Pemeriksaan demam tifoid

Sebelum diagnosis ditegakkan , ada beberapa pemeriksaan yang harus dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis.²

1. Pemeriksaan yang berguna untuk menyokong diagnosis

a. Pemeriksaan darah tepi

Pada pemeriksaan darah tepi dapat ditemukan gambaran leukopenia, limfositosis relatif dan aneosinofillia pada permulaan sakit. Mungkin didapatkan anemia dan trombositopenia ringan.²

2. Pemeriksaan laboratorium untuk membuat diagnosis

a. Biakan empedu

Basil *Salmonella Typhi* dapat ditemukan dalam darah penderita umumnya dalam minggu pertama sakit. Selanjutnya lebih sering ditemukan dalam urin dan feses dan mungkin akan tetap positif dalam waktu yang lama. Oleh karena itu, pemeriksaan yang positif dari contoh darah digunakan untuk menegakkan diagnosis , sedangkan pemeriksaan negatif dari urin dan feses dua kali berturut-turut digunakan untuk menentukan bahwa penderita telah benar-benar sembuh dan tidak menjadi pembawa kumam (karier).²

b. Pemeriksaan widal

Dasar pemeriksaan ini adalah reaksi aglutinasi yang terjadi bila serum penderita dicampur dengan suspensi antigen *Salmonella Typhi*. Pemeriksaan yang positif ialah bila terjadi reaksi aglutinasi. Dengan cara mengencerkan tertinggi yang masih bisa menimbulkan reaksi aglutinasi. Untuk membuat diagnosis yang diperlukan ialah titer zat anti terhadap antigen O. Titer bernilai 1/200 atau lebih dan atau menunjukkan kenaikan yang progresif digunakan untuk membuat diagnosis. Titer tersebut mencapai puncaknya bersamaan dengan penyembuhan penderita. Titer terhadap antigen H tidak diperlukan untuk diagnosis karena dapat tetap tinggi setelah mendapat imunisasi atau bila penderita telah lama sembuh. Tidak selalu pemeriksaan widal positif menunjukkan pasien menderita demam tifoid.²

2.1.5 Diagnosa demam tifoid

Diagnosis pasti demam tifoid bila ditemukan kuman *S.Typhi* dari darah, urin, tinja, sumsum tulang, cairan duodenum. Berkaitan dengan patogenesis, maka kuman lebih mudah ditemukan di dalam darah dan sumsum tulang di awal penyakit, sedangkan pada stadium berikutnya di dalam urin dan tinja.⁴ Biakan darah dalam minggu pertama memperlihatkan *S.Typhi* positif pada 40-60% kasus, sedangkan biakan urin dan feses adalah positif setelah minggu pertama. Waktu pengambilan darah paling baik ialah pada saat demam tinggi

atau sebelum pemakaian antibiotik, karena 1-2 hari setelah diberi antibiotik kuman sudah sukar ditemukan di dalam darah.⁴ Biakan sumsum tulang merupakan biakan yang paling sensitif yaitu positif pada 85-90% dan kurang dipengaruhi oleh pemberian antibiotik sebelumnya. Hasil biakan atau kultur ini memerlukan waktu beberapa hari, oleh karena itu perlu pemeriksaan yang lebih cepat yaitu pemeriksaan imunologi dengan menggunakan antibodi monoklonal.¹

2.1.6 Penatalaksanaan demam tifoid

Pada dasarnya patogenesis infeksi *S.Typhi* berhubungan dengan keadaan bakteremia, maka pengobatan antibiotik merupakan pengobatan utama (pendekatan imunologis) sebagai suatu terapi kausatif. Secara umum dasar pemilihan antibiotik berdasarkan pada jenis bakteri penyebab. Maka pada demam tifoid antibiotik yang dipilih adalah antibiotik yang sensitif terhadap *Salmonella Typhi*.¹⁷

Antibiotik lini pertama yang dianjurkan antara lain :

1. Kloramfenikol

Kloramfenikol sebagai lini pertama diberikan dengan dosis 50-100mg/kg/BB/hari secara intravena dalam 4 dosis selama 10 – 14 hari. Kloramfenikol cepat mensterilkan darah dan pada umumnya dalam 7 hari suhu tubuh menjadi normal, dan pemberian diteruskan selama 14 hari atau

sampai 5-7 hari bebas panas. Perhatian khusus pada kasus dengan leukopenia (tidak dianjurkan pada leukosit < 2000/ul) dan dosis maksimal adalah 2 gram perhari. Pada pemberian kloramfenikol sering timbul relapsus, dan perlu diwaspadai adanya efek sampingnya.^{4,8,17}

2. Ampisillin / Amoksisillin dan Kotrimoksazol

Ampisillin / Amoksisillin dan Kotrimoksazol juga dapat diberikan sebagai lini pertama selain kloramfenikol. Amoksisillin diberikan dengan dosis 100mg/kgBB/hari secara per oral atau iv selama 10 hari. Kotrimoksazol diberikan 6mg/kgBB/hari selama 10 hari. Kedua antibiotik tersebut menurunkan demam lebih lama dibandingkan kloramfenikol.^{4,8,17}

Antibiotik lini kedua yang dianjurkan:

1. Seftriakson

Obat lini kedua yang digunakan adalah Seftriakson (Sefalosporin generasi III), dosis yang digunakan yaitu 80mg/kgBB/hari. Seftriakson dapat diberikan secara intravena , intramuskular maupun per-infus dengan lama pengobatan selama 5 hari. Seftriakson mempunyai afinitas tinggi ke dalam sel terutama kandung empedu dan mempunyai efikasi tinggi terhadap bakteri *Enterobacteriaceae*. Penyembuhan sampai 90% juga dilaporkan pada pengobatan 3–5 hari.^{4,8,17}

2. Sefiksim

Sefiksim merupakan obat lini kedua selain seftriakson. Sefiksim diberikan dengan dosis 10 – 12mg/kgBB/hari secara per oral, dibagi dalam 2 dosis selama 14 hari. Sefiksim merupakan alternatif pengganti seftriakson yang cukup handal.^{4,8,17,32} Sefiksim sebagai antibiotik sefalosporin generasi ketiga mempunyai beberapa sifat khususnya pada demam tifoid anak :¹⁷

a. Aktivitas bakterisid sefiksim tergantung dari waktu tercapainya konsentrasi dalam serum diatas MIC, sebagai akibatnya perlu ditentukan dosis sefiksim untuk memperhatikan mempertahankan kadar di atas ambang optimal.

b. Sefiksim dapat menembus jaringan dengan baik, dapat melakukan penetrasi ke tempat inflamasi dan makrofag yang terinfeksi, sehingga di tempat inflamasi akan tercapai konsentrasi di atas MIC. Pada anak kadar sefiksim tertinggi dalam plasma 4,04 ug/ml yang dicapai dalam waktu 3,2 jam, sedangkan rerata *half-life* waktu eliminasi adalah 3,91 jam.

c. Sefiksim efektif terhadap bakteri gram negatif termasuk *S.Typhi* dengan kadar MIC90 <0,25 (range 0,06-0,5 ug/ml).

d. Secara in vitro, sefiksim efektif untuk *S.Typhi* yang telah resisten terhadap amoksisilin.

3. Sefotaksim

Sefotaksim adalah golongan sefalosporin generasi ketiga. Obat ini sangat aktif terhadap berbagai kuman gram-positif maupun gram-negatif. Waktu paruh di dalam plasma sekitar 1 jam dan diberikan setiap 6 sampai 12 jam. Metabolitnya ialah desasetilsefotaksim yang kurang aktif. Dosis obat yang digunakan untuk anak adalah 50-200 mg/kgBB/jam sedangkan untuk neonatus adalah 100 mg/kg/jam dalam 2 dosis.¹⁶

4. Florokinolon

Florokinolon dilaporkan memiliki angka penyembuhan mendekati 100% dalam kesembuhan klinis dan bakteriologis, obat ini dapat diberikan secara oral. Namun demikian, obat ini masih kontroversial dalam pemberian untuk anak mengingat adanya pengaruh buruk terhadap pertumbuhan kartilago. Sampai saat ini florokinolon tidak digunakan pada anak.^{4,8,17}

4. Siprofloksasin / ofloksasin

Siprofloksasin diberikan 10mg/kgBB/hari dalam 2 dosis, sedangkan ofloksasin 10-15 mg/kgBB/hari dalam 2 dosis, sudah dipakai untuk pengobatan. Demam umumnya turun dalam 5 hari. Lama pemberian obat dilaporkan bervariasi antara 2-10 hari. Penggunaan obat ini hanya dianjurkan pada kasus demam tifoid dengan MDR. Penelitian di Vietnam pada 326 anak dengan demam tifoid yang diberikan siprofloksasin atau ofloksasin dan dievaluasi selama 2 tahun tidak didapatkan adanya gangguan dalam percepatan pertumbuhan linear.⁴

5. Azitromisin dan Aztreonam

Dengan pemberian 5-7 hari telah dicoba dalam beberapa penelitian dengan hasil baik, berupa penurunan demam sebelum hari ke 4.

Aztreonam juga diuji pada beberapa kasus demam tifoid pada anak dengan hasil baik, namun tidak dianjurkan sebagai pengobatan lini pertama.⁴

Pengobatan suportif akan sangat menentukan pengobatan demam tifoid dengan antibiotik, sehingga keberhasilan pengobatan antibiotik tidak terlepas dari pengobatan suportif. Pengobatan suportif antara lain :¹⁷

1. Pemberian cairan dan koloid

Pengobatan suportif yang terpenting adalah pemberian cairan dan kalori. Anak yang menderita demam tinggi serta nafsu makan yang menurun, apalagi disertai muntah atau diare, sangat mudah mengalami dehidrasi. Oleh karena itu perhitungan jumlah cairan yang masuk perlu diperhatikan. Pemberian cairan dapat dilakukan melalui sonde lambung apabila tidak terjadi komplikasi.

2. Antipiretik

Para ahli menganjurkan pemberian antipiretik dilakukan apabila demam lebih dari 39⁰C, kecuali pada anak dengan riwayat kejang demam dapat diberikan antipiretik lebih awal.

3. Diet

Diet pada anak yang menderita demam tifoid tidak terlalu ketat bila dibandingkan dengan dewasa. Makanan tidak berserat dan mudah dicerna dapat diberikan. Dengan demikian pemberian makanan setelah demam reda dapat segera diberikan makanan yang lebih padat dengan kalori cukup.

2.2 Antibiotik

2.2.1 Definisi

Antibiotik merupakan zat kimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme yang mempunyai kemampuan, dalam larutan encer, untuk menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme. Istilah ini sebelumnya digunakan terbatas pada zat yang dihasilkan oleh mikroorganisme, tetapi menggunakan istilah ini meluas meliputi senyawa sintetik dan semisintetik dengan aktivitas kimia yang mirip.⁹ Akan tetapi, istilah antibiotik sebenarnya mengacu pada zat kimia yang dihasilkan oleh satu macam organisme, terutama fungi, yang menghambat pertumbuhan atau membunuh organisme yang lain.^{16,33}

2.2.2 Penggunaan Antibiotik

Beberapa hal penting mengenai antibiotik yang perlu diketahui sebelum memilih dan menggunakannya yaitu sifat aktifitasnya, spektrum, mekanisme kerja, pola resistensi, efek samping. Prinsip pemberian antibiotik adalah untuk mencegah, mengobati, serta menanggulangi terjadinya infeksi bakteri.¹²

Berdasarkan atas indikasinya penggunaan antibiotik dapat digolongkan menjadi antibiotik untuk terapi definitif, terapi empiris dan terapi profilaksis. Terapi definitif diberikan setelah dipastikan dengan hasil kultur bakteri, uji sensitivitas, tes serologi dan tes lainnya. Terapi empiris diberikan pada kasus infeksi yang belum diketahui jenis kumannya, terapi empiris ini diberikan berdasar dari data epidemiologi kuman yang ada. Sedangkan terapi profilaksis diberikan untuk pencegahan pada pasien yang rentan terkena infeksi dan diberikan antibiotik yang berspektrum sempit dan spesifik.¹¹

Hasil studi di Indonesia , Pakistan dan India menunjukkan bahwa lebih dari 70% pasien diresepkan antibiotik dan dari data tersebut didapatkan 90% pasien mendapat suntikan antibiotik yang sebenarnya tidak diperlukan. Peresepan dan penggunaan antibiotik yang berlebihan memacu timbulnya resistensi kuman terhadap antibiotik.¹⁰ Resistensi antibiotik merupakan suatu fenomena alamiah yang telah menjadi masalah global di seluruh dunia. Semakin sering antibiotik yang digunakan, bakteri akan semakin sering terpapar antibiotik, sehingga resistensi lebih cepat terjadi. Oleh karena itu perkembangbiakan bakteri sangat cepat, maka resistensi pun cepat menyebar.²⁰

2.2.2.1 Faktor yang mempengaruhi penggunaan antibiotik

Di negara berkembang faktor-faktor yang mempengaruhi penggunaan antibiotik antara lain, faktor pembuat resep, pembuat obat, dan pasien. Penggunaan obat oleh pembuat resep dipengaruhi oleh beberapa hal, antara lain :^{14,15,20,21}

a. Tingkat pengetahuan tentang Penggunaan Antibiotik yang Tepat (PAT)

Faktor pengetahuan merupakan faktor intrinsik dari pembuat resep dan merupakan faktor utama yang mempengaruhi rasionalitas persepean. Faktor pengetahuan ini meliputi tentang penyakit infeksi, mikroorganisme penyebab penyakit, dan terapi antimikrobial. Rendahnya tingkat pengetahuan mungkin disebabkan oleh kurangnya pendidikan tentang penggunaan antibiotik akibatnya dapat terjadi suatu salah diagnosis dan kesulitan untuk membedakan infeksi bakterial atau infeksi viral.

b. Ketersediaan sarana diagnostik dan pemeriksaan penunjang

Tersedianya sarana diagnostik dan pemeriksaan penunjang yang memadai akan mengarahkan diagnosis dan terapi menjadi lebih tepat.

c. Permintaan pasien

Permintaan pasien dalam memperoleh antibiotik dapat mempengaruhi dokter dalam pembuatan resep. Namun, faktor permintaan pasien ini tidak sebesar faktor dari pembuat resep.

d. Promosi obat

Faktor promosi ini dipengaruhi oleh pihak farmasi yang memberikan insentif untuk penggunaan beberapa jenis antibiotik atau selebaran informasi tentang obat yang diproduksi. Hal ini menyebabkan peningkatan akses pembuat resep terhadap penggunaan antibiotik tertentu.

e. Ketersediaan obat

Ketersediaan obat yang terbatas dapat mempengaruhi pembuat resep beralih pada jenis obat lain yang mungkin kurang tepat bila dibandingkan dengan obat pilihan utama.

f. Tingkat dan frekuensi supervisi

Pengawasan oleh atasan dapat meningkatkan rasionalitas penggunaan antibiotik maupun justru sebaliknya. Supervisi dapat dilihat berdasar tingkat pengawasannya apakah ketat atau tidak ketat dan frekuensi supervisi pada tiap kasus.

Peresepan antibiotik dapat dipengaruhi oleh beberapa hal, antara lain adalah pengaruh dari supervisi, teman sejawat, produsen farmasi, pasien/keluarga pasien, perawat, ketersediaan obat, diskusi dengan sejawat, diskusi dengan supervisor dan diskusi ilmiah. Namun demikian, berdasarkan studi intervensi yang dilakukan di Bangsal Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode Desember 2003 – November 2004 didapatkan hasil sebagian besar dokter anak di Bangsal Anak rumah sakit tersebut (77,3%0) mengaku sangat dipengaruhi oleh supervisi dalam menetapkan peresepan antibiotik; meskipun demikian hanya 40,9% dokter yang merasa mendapatkan supervisi langsung mengenai penggunaan antibiotik. Adapun pengaruh sejawat, produsen farmasi, ketersediaan obat, keluarga pasien, dan perawat, pada umumnya tidak dianggap sebagai faktor yang berpengaruh.⁴² Oleh karena beberapa faktor tersebut, pengaruh supervisi

terhadap persebaran antibiotik dalam kelas perawatan yang berbeda dapat menyebabkan adanya perbedaan penggunaan antibiotik dari segi kuantitas.

2.2.2.2 Optimalisasi penggunaan antibiotik

Untuk wilayah Asia Tenggara , WHO merekomendasikan 12 bentuk intervensi untuk meningkatkan penggunaan obat secara rasional yaitu, koordinasi kebijakan penggunaan obat secara multidisipliner, pembuatan pedoman terapi dan pembuatan resep, pembuatan *personal drug*, pembentukan komite obat dan terapi di rumah sakit dan wilayah setempat, pelatihan farmakoterapi berdasarkan masalah selama pembelajaran pre-klinik , edukasi yang berkesinambungan, pengawasan, evaluasi dan umpan balik, pemberian informasi tentang obat dari pihak yang independen, edukasi tentang penggunaan obat terhadap masyarakat umum, menghindari pemberian intensif tertentu, regulasi yang sesuai, dan anggaran dana yang sesuai pemerintah untuk menjamin ketersediaan obat dan staf.¹⁴ Secara umum strategi-strategi tersebut dapat dikelompokkan dalam empat bentuk variasi, yaitu edukasi, manajerial, finansial dan regulasi.

a. Strategi edukasi

Edukasi pada petugas kesehatan sangat penting dilakukan baik semasa pendidikan maupun selama bekerja. Pada tahun 2005 Halloway mengajukan beberapa strategi edukasi untuk meningkatkan rasionalitas penggunaan obat, salah satunya adalah pelatihan untuk para pembuat resep

dengan cara pembelajaran selama pre-klinik, edukasi berkelanjutan dalam bentuk seminar dan *workshop*, diskusi dan pengawasan serta konsultasi. Edukasi melalui media, baik berupa poster, radio, televisi, dan selebaran-selebaran dapat berpengaruh tidak hanya bagi petugas kesehatan tetapi juga masyarakat umum. Pemilihan obat oleh petugas kesehatan tergantung dari faktor pengetahuan, kondisi tempat bekerja, akses informasi, hubungan dengan teman sejawat, dan adanya pengawasan (*monitoring*). Sementara pemilihan obat oleh pasien dipengaruhi oleh tingkat pengetahuan, akses informasi, dan faktor sosial budaya setempat.¹⁴

b. Strategi manajerial

Strategi manajerial dapat dilakukan dalam bentuk pembuatan daftar obat esensial, formulir permintaan penggunaan antibiotik, dan kontrol persediaan obat. Formulir permintaan penggunaan antibiotik akan lebih efektif bila dilengkapi dengan edukasi berupa saran atau rekomendasi durasi dan frekuensi penggunaan obat terkait. Di negara berkembang, seringkali penggunaan daftar obat esensial terhambat oleh masalah persediaan obat karena kurangnya pengaturan stok obat.³⁴

c. Strategi finansial

Kebijakan untuk menaikkan harga obat dari harga normal akan menurunkan konsumsi obat yang berlebih. Akan tetapi sering kali kebijakan untuk membuat harga obat menjadi lebih mahal justru berdampak pada para penjual obat untuk melakukan promosi obat secara

berlebihan. Sebaliknya kebijakan untuk membuat harga obat lebih terjangkau akan beresiko untuk meningkatkan terjadinya polifarmasi dan penggunaan obat yang berlebih.³⁴

d. Strategi regulasi

Regulasi akan memberikan hasil yang lebih baik bila dikombinasikan dengan edukasi, kemudahan akses untuk konsultasi, dan kerjasama yang baik dengan pihak farmasi.²⁵ Regulasi mencakup kebijakan untuk membatasi penjualan obat di pasar. Negara dengan kebijakan farmasi yang ketat dengan sistem regulasi yang baik memiliki kualitas persepsian yang lebih efektif dari segi biaya. Salah satu dampak negatif dari regulasi yang harus diwaspadai adalah timbulnya penjualan obat yang direstriksi oleh pasar gelap.³⁴

2.2.2.3 Penggunaan antibiotik pada anak

Pada kasus infeksi, anak memiliki resiko lebih tinggi untuk mendapatkan efek lebih merugikan bila dibandingkan dengan dewasa. Hal ini disebabkan oleh beberapa faktor yaitu sistem imun anak yang belum berfungsi secara sempurna bila dibandingkan pada dewasa sehingga menyebabkan anak ini lebih beresiko tinggi, pola perilaku anak yang lebih mudah terpapar oleh infeksi bakteri dan respon terhadap pemberian obat pada anak seperti absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat termasuk antibiotik belum sama bila dibandingkan dengan respon pada

dewasa disebabkan karena tingkat maturitas organ yang berbeda sehingga dapat terjadi perbedaan respon terapeutik atau efek sampingnya.^{14,27}

Hal – hal yang perlu diperhatikan adalah dosis obat yang tepat pada anak , cara pemberian, indikasi, kepatuhan, jangka waktu yang tepat dan dengan memperhatikan keadaan patofisiologi pasien secara tepat,diharapkan dapat memperkecil efek samping yang akan terjadi.²³

Penggunaan antibiotik demam tifoid
Bangsai Anak RSUP. Dr Kariadi Semarang

Tabel 2. Algoritma penggunaan antibiotik pada anak di Bangsal Anak RSUP Dr. Kariadi (dikutip dari Pedoman Penggunaan Antibiotik pada Anak)¹⁸

No	Diagnosis	Kuman penyebab	Tujuan pemberian	Rekomendasi antibiotik	Dosis	Frekuensi	lama	cara	Keterangan
1	Demam typhoid	<i>Salmonella Typhi</i>	Empiris	Lini 1: Kloramfenikol (jika hari ke-5 masih panas Ganti dengan Seftriakson	100mg PerKgBB Perhari Maksimal 1500mg	4 kali	10-14 hari	IV PO (lihat KU pasien)	Berdasarkan: - Anamesa - Pemeriksaan fisik - Darah rutin - Widal - Serologi (IgM Salmonella)
	Typhoid tanpa komplikasi		Definitif	Kloramfenikol	100mg PerKgBB Perhari	4 kali	10-14 hari	IV	Kultur Darah (Salmonella positif)

No	Diagnosis	Kuman penyebab	Tujuan pemberian	Rekomendasi antibiotik	Dosis	Frekuensi	lama	cara	Keterangan
	Typhoid dengan komplikasi perforasi		Empiris (pasien kiriman RS lain, sudah mendapat terapi lini 1) switching	Lini 2 : Seftriakson Kloramfenikol Penambahan Metronidazol	80mg PerKgBB Perhari 100mg PerKgBB Perhari 15-30 PerKgBB Perkali	1 kali 4 kali 3 kali	5 hari 5 hari 10 hari	IV PO IV	

2.2.2.4 Penggunaan antibiotik yang rasional

Penggunaan antibiotik secara rasional merupakan salah satu langkah utama untuk memperlambat progresivitas tingkat resistensi bakteri dan mencegah penyebaran bakteri yang telah resisten terhadap antibiotik.¹⁹ WHO menekankan empat faktor utama dalam penggunaan obat yang rasional yaitu indikasi, dosis, durasi, dan biaya.¹⁴

Penggunaan obat yang rasional menurut Kriteria WHO:¹⁴

a. Sesuai dengan indikasi penyakit

Dalam hal ini dibutuhkan ketepatan dalam anamnesa dan pemeriksaan fisik maupun penunjang sehingga menghasilkan suatu diagnosis yang sebenarnya.

b. Dosis yang tepat

Dosis diberikan sesuai dengan umur, berat badan, kronologis penyakit atau bahkan kaitannya dengan penyakit lain yang diderita sehingga memunculkan suatu interaksi obat.

c. Cara pemberian dengan interval waktu yang tepat

d. Lama pemberian yang tepat

e. Obat yang diberikan harus efektif dengan mutu terjamin

f. Tersedia setiap saat dengan harga terjangkau

g. Meminimalkan efek samping dan alergi obat.

Pemilihan terapi antibiotik yang sesuai dan rasional akan lebih mudah dilakukan apabila bakteri patogen yang mendasari penyakit telah diketahui. Akan tetapi, sering kali terapi yang diberikan berupa terapi empirik yang belum diketahui hasil kultur kuman penyebab infeksi. Dalam kasus tersebut, perlu diterapkan suatu pedoman standar untuk pemakaian antibiotik yang dibuat berdasarkan pemetaan kuman di lokasi setempat.

Pada kasus demam tifoid perlu diperhatikan beberapa kriteria dalam pemilihan antibiotik secara empiris. Kriteria tersebut antara lain :¹⁷

- Memiliki spektrum sempit
- Mampu menembus jaringan dengan baik
- Mempunyai afinitas yang tinggi untuk menuju organ sasaran
- Cara pemberian yang dapat mudah diterima oleh anak
- Tidak mudah terjadi resistensi
- Mempunyai efek samping minimal
- Terbukti mempunyai efikasi secara klinis

Sebagai panduan akhir, pengobatan empiris harus dikonfirmasi dengan hasil biakan dan uji resistensi terhadap *S.Typhi*.

2.3 Evaluasi penggunaan antibiotik

Penilaian mengenai rasionalitas penggunaan antibiotik memuat dua aspek penting untuk dievaluasi yaitu kuantitas (jumlah antibiotik yang digunakan) dan

kualitas (ketepatan, indikasi, dosis, lama pemberian, dan pemilihan jenis antibiotik).²⁰

2.3.1 Kualitas penggunaan antibiotik

Penilaian kualitas penggunaan antibiotik dapat dilakukan dengan melihat rekam medik dengan pendekatan secara retrospektif. Beberapa hal yang dinilai dari penggunaan antibiotik secara kualitas antara lain indikasi, ketepatan dosis, lama pemberian, pilihan jenis dan lain lain.^{14,26,30}

Penilaian kualitas ini dilakukan menurut kriteria Gyssens yang akan dibagi dalam beberapa kategori sebagai berikut :

- Kategori 0 : penggunaan tepat / rasional
- Kategori 1 : tidak tepat waktu pemberian (*timing*)
- Kategori IIA : tidak tepat dosis
- Kategori IIB : tidak tepat interval
- Kategori IIC : tidak tepat cara pemberian
- Kategori IIIA : pemberian yang terlalu lama
- Kategori IIIB : pemberian yang terlalu singkat
- Kategori IVA : ada antibiotik lain yang lebih efektif
- Kategori IVB : ada antibiotik lain yang kurang toksik
- Kategori IVC : ada antibiotik lain yang lebih murah
- Kategori IVD : ada antibiotik lain yang lebih spesifik

Penggunaan kriteria Gyssens dalam penilaian kualitas antibiotik menggunakan *flowchart* standar. *Review* dengan menggunakan *flowchart* dapat dilakukan oleh *reviewer* (orang yang ahli dalam penggunaan antibiotik)

atau dengan cara membandingkan data penggunaan antibiotik dengan pedoman yang berlaku. Pengukuran dilakukan untuk mendapatkan hasil berupa presentase penggunaan antibiotik yang tepat atau tidak tepat berdasar indikasi, pemilihan jenis, dosis dan durasi.²⁰

2.3.2 Kuantitas penggunaan antibiotik

Penggunaan antibiotik yang tidak bijak dapat disebabkan oleh beberapa hal, salah satunya ketidaktepatan diagnosis.²⁴ Penelitian yang dilakukan oleh tim AMRIN , 84% pasien mendapatkan antibiotik dan hanya 34% saja yang sesuai dengan indikasi pemakaian antibiotik.²²

Kuantitas penggunaan antibiotik ini dapat diukur secara retrospektif yaitu dilakukan pada saat pasien pulang dari rumah sakit. Seluruh resep antibiotik yang telah diterima pasien akan disaring dan kemudian dicatat nama obat, frekuensi, durasi dan indikasi penggunaan antibiotik di form penggunaan antibiotik. Dari data tersebut dapat dihitung jumlah maksimal peresepan antibiotik dengan cara mengalikan dosis, frekuensi, dan durasi. Jumlah minimal penggunaan antibiotik dihitung dengan menjumlahkan seluruh dosis antibiotik yang diberikan. Ini merupakan jumlah yang dapat dianggap sebagai dosis antibiotik yang diberikan kepada pasien.²⁸

Kuantitas penggunaan antibiotik juga dapat diukur secara prospektif dengan mengamati antibiotik apa yang diberikan pada pasien setiap hari sampai pasien tersebut keluar dari rumah sakit. Pada studi AMRIN menggunakan

pendekatan secara retrospektif karena waktu lebih pendek dibandingkan pendekatan secara prospektif.¹⁹

Untuk memperoleh data yang standar, WHO, 2011, merekomendasikan pengukuran kuantitas antibiotik dengan *Defined Daily Doses* (DDD) dan berdasarkan sistem klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC).

DDD menyatakan rata-rata dosis pemeliharaan yang dianjurkan untuk suatu obat per hari yang digunakan atas indikasi pada orang dewasa. Kuantitas penggunaan antibiotik dinyatakan dalam DDD/1000 pasien-hari atau DDD/100 pasien-hari untuk pengukuran di rumah sakit. Kuantitas penggunaan dianalisa dengan membandingkan angka kejadian (pasien yang dirawat) pada populasi yang masuk kriteria dalam suatu periode penelitian (angka kejadian/100 pasien hari) dengan angka DDD/100 pasien hari.^{6,13,36}

Perhitungan DDD dapat juga menggunakan *Antibiotic Consumption Calculator* (ABCcalc), yang telah digunakan oleh negara-negara di eropa.

DDD ditujukan untuk indikasi pada orang dewasa. Untuk memperkirakan prevalensi penggunaan obat pada anak tidak mungkin dengan menggunakan data penjualan kasar yang ada di DDD tetapi jika tersedia dosis harian yang telah ditentukan dan indikasinya dalam suatu populasi anak, dapat digunakan dan dibandingkan dengan nilai- nilai DDD. Jika suatu kelompok anak sulit untuk diidentifikasi, dapat digunakan nilai DDD secara umum sebagai alat untuk mengukur perbandingan secara keseluruhan.⁶

Kuantitas penggunaan antibiotik dinyatakan dalam DDD 100 pasien setiap harinya.

Cara perhitungan :^{6,13,36}

DDD per 100 hari rawat inap :

$$\frac{\text{jumlah gram AB Yang terjual dalam setahun}}{\text{Standar DDD WHO dalam gram}} \times \frac{100}{(\text{populasi} \times 365)}$$

Atau dapat dinyatakan sebagai berikut :^{6,13}

DDD per 100 pasien per hari:

$$\frac{\text{jumlah gram AB yang digunakan oleh pasien}}{\text{standar DDD WHO dalam gram}} \times \frac{100}{\text{totalLOS}}$$

Cara pengukuran :

- Mengumpulkan data semua pasien yang menerima terapi antibiotik
- Mengumpulkan lamanya waktu perawatan pasien rawat inap (total LOS, LOS semua pasien)
- Menghitung jumlah dosis antibiotik (gram) selama dirawat.
- Menghitung DDD 100 pasien setiap harinya

Contoh kasus:³⁶

(DDD Ampisilin = 2gram ; Seftriakson = 2gram)

Px	Rejimen antibiotik	LOS	TOTAL	DDD
1	Ampisillin 3 x 1 gr (10hr)	15 hari	30 gr	30 / 2 =15
2	Ampisillin 4 x 500mg (5hr)	10 hari	10 gr	10 / 2 = 5
3	Ampisillin 2 x 1 gr (10 hari)	10 hari	20 gr	20 / 2 = 10

Px	Rejimen antibiotik	LOS	TOTAL	DDD
4	Seftriakson 1 x 2 gr (5 hari)	10 hari	10 gr	$10 / 2 = 5$
	TOTAL	45 hari		Ampi = 30 Seftriakson = 5
	DDD(100 pasien per hari)			Ampi = $30/45 \times 100 = 66,6$ Seftriakson = $5/45 \times 100 = 11,1$

Berikut adalah hasil yang bisa diperoleh dari pengukuran kuantitas penggunaan antibiotik :

- a. Presentasi pasien yang mendapatkan pengobatan antibiotik selama dirawat di rumah sakit.
- b. Jumlah penggunaan antibiotik yang dinyatakan dalam *Defined Daily Doses* (DDD) per 100 pasien setiap harinya.^{6,13}

Sistem Klasifikasi ATC

Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) merupakan sistem yang dikombinasikan dengan metode DDD. Sistem ini mengklasifikasikan obat ke dalam grup yang berbeda berdasarkan organ atau sistem dimana mereka bekerja dan berdasarkan kandungan kimia, farmakologikal dan terapi.^{6,13}

Terdiri dari 5 tingkat hirarki:

1. satu kelas anatomi utama
2. dua subkelas terapi

3. satu subkelas kimia-terapi
4. satu subkelas senyawa kimia

Sistem Klasifikasi ATC penggunaan antibiotik pada demam tifoid :^{13,33}

1. Kloramfenikol, tiamfenikol

Kode ATC kloramfenicol : J01BA01

Kode ATC tiamfenikol : J01BA02

J : Antiinfeksi untuk penggunaan sistemik

J01 : Antibakteri untuk penggunaan sistemik

J01B : AMPHENICOLS

J01BA : Amphenicols

DDD Kloramfenikol (oral atau parenteral) = 3 gram

DDD Tiamfenikol= 1,5 gram

2. Ampisilin, Amoksisilin

Kode ATC Ampisillin : J01CA01

Kode ATC Amoksisillin : J01CA04

J : Antiinfeksi penggunaan sistemik

J01 : Antibakteri penggunaan sistemik

J01C : Antibakterial betalactam, penisillin

J01CA : Penisillin spektrum luas

DDD Ampisillin = 2 gram

DDD Amoksisillin = 1 gram

3. Sefiksim , Seftriakson, Sefotaksim

Kode ATC Sefiksim : J01DD08

Kode ATC Seftriakson : J01DD04

Kode ATC Sefotaksim : J01DD01

J : Antiinfeksi penggunaan sistemik

J01 : Antibakterial penggunaan sistemik

J01D : Antibakteri beta lactam yang lain

J01DD: Sefalosporin generasi 3

DDD Sefiksim = 0,4 gram

DDD Seftriakson = 2 gram

DDD Sefotaksim = 4 gram

4. Ofloksasin, Ciprofloksasin

Kode ATC Ofloksasin : J01MA01

Kode ATC Ciprofloksasin : J01MA02

J : Antiinfeksi penggunaan sistemik

J01 : Antibakteri penggunaan sistemik

J01M : Antibakteri Quinolon

J01MA : Fluoroquinolones

DDD Ofloksasin : 0,4 gram

DDD Ciprofloksasin : 1 gram (oral) ; 0,5 (parenteral)

5. Azithromisin

Kode ATC Azithromisin : J01FA10

J : Antiinfeksi penggunaan sistemik

J01 : Antibakteri penggunaan sistemik

J01F : Makrolida, lincosamide, streptogaminc

J01FA: Macrolida

DDD Azithromisin : 0,5 gram (parenteral), 0,3 gram (oral)