PERBEDAAN LAMA RAWAT INAP PASIEN DEMAM TIFOID USIA SEKOLAH BERDASARKAN GOLONGAN ANTIBIOTIK

PROPOSAL SKRIPSI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Rus Syifa Andinasari
030002300091

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JUNI 2026

Bidang Ilmu : Kedokteran Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

PERBEDAAN LAMA RAWAT INAP PASIEN DEMAM TIFOID USIA SEKOLAH BERDASARKAN GOLONGAN ANTIBIOTIK

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Rus Syifa Andinasari, NIM 030002300091

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JUNI 2026

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

Perbedaan Lama Rawat Inap Pasien Demam Tifoid Usia Sekolah Berdasarkan Golongan Antibiotik

Rus Syifa Andinasari

NIM 030002300091

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Rabu, Tanggal 1 Juli 2026

Pembimbing

Dr. dr. Tubagus Ferdi Fadillah, Sp.A., M.Kes, FISQua

NIK 2653/USAKTI

PENGESAHAN SKRIPSI

Judul:

PERBEDAAN LAMA RAWAT INAP PASIEN DEMAM TIFOID USIA SEKOLAH BERDASARKAN GOLONGAN ANTIBIOTIK

Rus Syifa Andinasari

NIM 030002300091

Telah diuji dan disahkan di hadapan **Dewan Penguji Proposal Skripsi**

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari ……., Tanggal…….2026

Ketua Penguji

Nama: …….

NIK: ……

Anggota Penguji I

Nama: …….

NIK: …….

Anggota Penguji II

Nama: ……

NIK: …….

Jakarta, …… 2026

Dekan

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Dr. dr. Yenny, Sp.FK

NIL: 2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama	: Rus Syifa Andinasari
NIM	: 030002300091
Program Studi	: S1 Pendidikan Dokter
Alamat Korespondensi	: Puri Artha Sentosa Blok A No. 28 Bojonggede, Kab. Bogor
Telepon/ mobile	: 082124080700
E-mail	: russyifaandinasari@gmail.com
Judul Skripsi	: Perbedaan Lama Rawat Inap Pasien Demam Tifoid Usia Sekolah Berdasarkan Golongan Antibiotik

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana semestinya.

Jakarta, 15 Juli 2026

Rus Syifa Andinasari
NIM 030002300091

DAFTAR ISI

HALAMAN

HALAMAN JUDUL…….....i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING……..ii
HALAMAN PENGESAHAN TIM PENGUJI DAN DEKAN……..iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN……...iv
DAFTAR ISI……v
DAFTAR TABEL……...…...vii
DAFTAR GAMBAR…….....viii
DAFTAR LAMPIRAN……...ix
DAFTAR ARTI SINGKATAN……...x
BAB I PENDAHULUAN…….……1
1.1 LATAR BELAKANG……..…….……..1
1.2 PERUMUSAN MASALAH……..…….…….2
1.3 TUJUAN……...……....2
1.3.1 Tujuan umum……...…….……....2
1.3.2 Tujuan khusus……...2
1.4 HIPOTESIS…...…….……...3
1.5 MANFAAT…...…….……....3
1.5.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan…….…3
1.5.2 Manfaat untuk Profesi……...3
1.5.3 Manfaat untuk Masyarakat……....3
BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI…..4
2.1 TINJAUAN PUSTAKA…….…4
2.1.1 Demam Tifoid…….……..4
2.1.2 Antibiotik pada Demam Tifoid……...……12
2.1.3 Usia Sekolah dan Demam Tifoid……...…….26
2.1.4 Lama Rawat Inap……...…….28
2.2 RINGKASAN PUSTAKA……...…….34
2.3 KERANGKA TEORI…….35

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL...…36
3.1. KERANGKA KONSEP……36
3.1.1 Variabel Penelitian……...36
3.2. DEFINISI OPERASIONAL…….…….37
BAB IV METODE…….…..……...40
4.1 DESAIN …….…….40
4.2 LOKASI DAN WAKTU……..……...…40
4.3 POPULASI DAN SUBJEK…….……...40
4.3.1 Populasi…..……40
4.3.2 Subjek…….……...40
4.4 BAHAN DAN INSTRUMEN PENELITIAN……..……....41
4.4.1 Bahan Penelitian……..……..41
4.4.2 Instrumen Penelitian……..……42
4.5 ANALISIS STATISTIK……..……42
4.5.1 Analisis Univariat……..……42
4.5.2 Analisis Bivariat……..……...……...42
4.5.3 Batas Kemaknaan Statistik…….……...42
4.6 ALUR KERJA PENELITIAN……..……...44
4.7 ETIKA PENELITIAN……..……...45
4.8 PENJADWALAN PENELITIAN…….……..46
DAFTAR PUSTAKA……48
LAMPIRAN……...53

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ringkasan pustaka……...34
Tabel 2. Definisi operasional variabel penelitian……..……37
Tabel 3. Penjadwalan pelaksanaan penelitian……..…….…....46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Distribusi global insidensi demam tifoid berdasarkan jumlah kasus per 100.000 penduduk per tahun 4
Gambar 2. Perjalanan infeksi *Salmonella* dan terjadinya karier jangka panjang... 6
Gambar 3. Kerangka teori penelitian 35
Gambar 4. Kerangka konsep penelitian 36
Gambar 5. Alur kerja 44

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy table* univariat..... 53
Lampiran 2. *Dummy table* bivariat 54
Lampiran 3. Tabel lembar pengumpulan data penelitian..... 54

DAFTAR ARTI SINGKATAN

AMR : *Antimicrobial Resistance*
CI : *Confidence Interval*
ESBL : *Extended-Spectrum Beta-Lactamase*
FDA : *Food and Drug Administration*
HIV : *Human Immunodeficiency Virus*
IgA : *Immunoglobulin A*
MDR : *Multidrug-Resistant*
MRSA : *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*
MSSA : *Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus*
NPV : *Negative Predictive Value*
PCR : *Polymerase Chain Reaction*
PHBS : Perilaku Hidup Bersih dan Sehat
RCT : *Randomized Controlled Trial*
ROC : *Receiver Operating Characteristic*
RSAB : Rumah Sakit Anak dan Bunda
RSAU : Rumah Sakit Angkatan Udara
RSUD : Rumah Sakit Umum Daerah
RSU : Rumah Sakit Umum
SK : Surat Keputusan
SPSS : *Statistical Package for the Social Sciences*
TMP-SMX : *Trimethoprim-Sulfamethoxazole*
UKS : Usaha Kesehatan Sekolah
WHO : *World Health Organization*
XDR : *Extensively Drug*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Demam tifoid adalah penyakit infeksi sistemik akut yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*, ditularkan melalui konsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi.[1] Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2019 diperkirakan terdapat 9 juta kasus demam tifoid di seluruh dunia setiap tahunnya, dengan angka kematian mencapai 110.000 kasus per tahun.[2] Indonesia termasuk negara dengan insidens tinggi, berkisar antara 350 hingga 810 per 100.000 penduduk dengan prevalensi 1,60%.[3] Kelompok usia sekolah merupakan kelompok yang paling rentan, karena aktivitas di luar rumah yang tinggi, kebiasaan jajan sembarangan, serta higienitas diri yang belum optimal.[4] Pada pasien demam tifoid yang memerlukan rawat inap, terapi antibiotik merupakan tata laksana utama untuk mengatasi infeksi dan mencapai perbaikan klinis.[5,6] Keberhasilan terapi tersebut dapat dinilai melalui lama rawat inap, sebagai indikator klinis penting karena dapat menggambarkan keberhasilan terapi pasien.[7]

Sebagian besar kasus demam tifoid diberikan tatalaksana antibiotik sebagai terapi utama.[8] Golongan antibiotik yang digunakan dalam tata laksana demam tifoid meliputi amfenikol (kloramfenikol), penisilin (amoksisilin dan ampisilin), sulfonamida dan antagonis asam folat (kotrimoksazol), dan sefalosporin generasi ketiga (seftriakson, sefotaksim, sefoperazon).[5,9] Data dari Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Budhi Asih Jakarta Timur tahun 2023 menunjukkan dominasi penggunaan sefalosporin generasi ketiga pada pasien anak demam tifoid, dengan seftriakson menjadi antibiotik yang paling banyak diresepkan.[10] Pada demam tifoid, seftriakson termasuk terapi lini kedua, tetapi tetap banyak digunakan karena memiliki spektrum yang luas, resistensi yang relatif jarang, indeks terapeutik yang tinggi, serta efek samping yang minimal.[11]

Penelitian Rampengan NH tahun 2013 dan Nurhanif M, *et al*. tahun 2020 menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan pada lama rawat inap di antara antibiotik diteliti.[12,13] Sebaliknya, penelitian Puspitasari G, *et al.* tahun 2023 dan

Zalfa S, *et al.* tahun 2024 menemukan perbedaan lama rawat inap yang bermakna antar antibiotik.[14,15]

Inkonsistensi hasil penelitian tersebut, dikombinasikan dengan sedikitnya studi yang berfokus secara khusus pada usia sekolah, menjadi *research gap* yang perlu dijawab. Penelitian Rampengan NH tahun 2013, Nurhanif M, *et al.* tahun 2020, serta Zalfa S, *et al.* tahun 2024 melibatkan rentang usia pediatri yang luas, sehingga hasil penelitian belum menggambarkan luaran terapi pada kelompok usia sekolah dan hasilnya kurang tepat untuk dijadikan acuan tata laksana spesifik pasien demam tifoid usia sekolah.[12,13,15] Selain itu, pola penggunaan antibiotik dan profil resistensi yang terus berubah menuntut adanya data lokal terkini yang merepresentasikan kondisi klinis nyata di fasilitas kesehatan setempat.[11,16] Penelitian ini bertujuan menganalisis perbedaan lama rawat inap pasien demam tifoid usia sekolah berdasarkan golongan antibiotik, sehingga diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah yang mendukung optimalisasi pemilihan terapi antibiotik dan efisiensi pelayanan rawat inap di rumah sakit.

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat perbedaan lama rawat inap pada pasien demam tifoid usia sekolah berdasarkan golongan antibiotik yang diberikan?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Untuk meminimalkan lama rawat inap pasien demam tifoid usia sekolah melalui pemilihan golongan antibiotik yang tepat.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui golongan antibiotik yang digunakan pada pasien demam tifoid usia sekolah.
2. Untuk mengetahui lama rawat inap pada pasien demam tifoid usia sekolah.
3. Untuk mengetahui perbedaan lama rawat inap pasien demam tifoid usia sekolah berdasarkan golongan antibiotik.

1.4 Hipotesis

Terdapat perbedaan rerata lama rawat inap antara kelompok golongan antibiotik pada pasien demam tifoid usia sekolah.

1.5 Manfaat

1.5.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap pengembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang ilmu kedokteran anak dan farmakoterapi penyakit infeksi mengenai perbedaan lama rawat inap pasien demam tifoid usia sekolah berdasarkan golongan antibiotik.

1.5.2 Manfaat untuk Profesi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi tenaga kesehatan, khususnya dokter dan apoteker, dalam pemilihan golongan antibiotik yang tepat pada pasien demam tifoid usia sekolah guna mendukung proses perawatan yang optimal.

1.5.3 Manfaat untuk Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang pentingnya terapi antibiotik yang tepat pada demam tifoid sehingga dapat meningkatkan pemahaman mengenai proses pengobatan dan perawatan penyakit tersebut.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

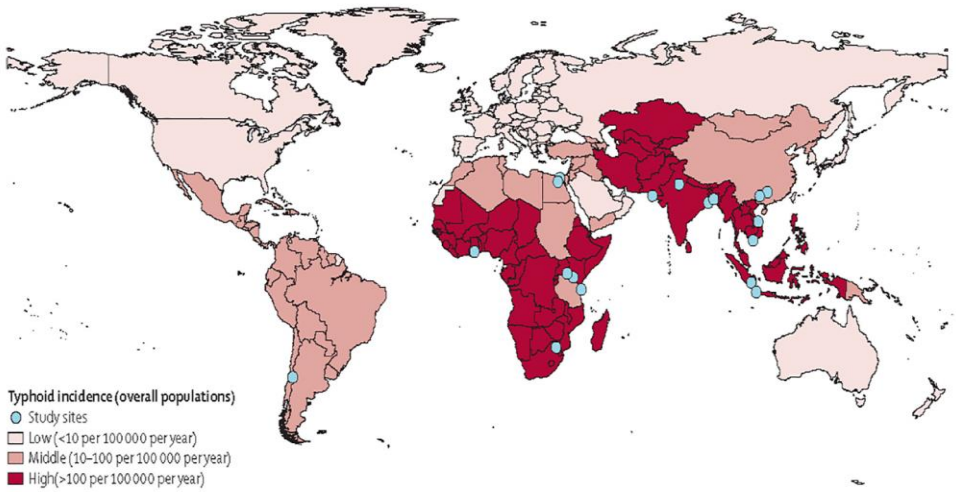
2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Demam Tifoid

2.1.1.1 Definisi

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi sistemik akut yang disebabkan oleh *Salmonella enterica* subspesies *enterica* serovar Typhi (*S. typhi*), suatu bakteri gram negatif berbentuk batang yang termasuk dalam famili *Enterobacteriaceae* dan bersifat anaerob fakultatif.[1,6] Penyakit ini dalam terminologi medis internasional dikenal pula sebagai *enteric fever*, dan secara klinis ditandai oleh demam berkepanjangan yang meningkat secara bertahap, nyeri kepala, gangguan saluran cerna, malaise, serta potensi keterlibatan organ sistemik termasuk hati, limpa, dan sumsum tulang.[6,17] Karakteristik biologis yang paling membedakan *S. typhi* dari spesies *Salmonella* non-tifoid adalah sifatnya yang *host-restricted*, yaitu secara eksklusif hanya menginfeksi manusia sebagai satu-satunya inang alami yang dikenali, tanpa reservoir hewan maupun lingkungan yang bermakna secara epidemiologi.[1,18]

2.1.1.2 Epidemiologi



Gambar 1. Distribusi global insidensi demam tifoid berdasarkan jumlah kasus per 100.000 penduduk per tahun.[1]

Gambar 1 menunjukkan distribusi insidensi demam tifoid di dunia. Negara dengan warna merah tua memiliki angka kejadian demam tifoid yang tinggi (>100 kasus per 100.000 penduduk per tahun), yang terutama terdapat di wilayah Asia Selatan, Asia Tenggara, dan sebagian besar Afrika. Indonesia termasuk negara dengan insidensi demam tifoid yang tinggi. Sebaliknya, negara-negara di Eropa, Amerika Utara, dan Australia umumnya memiliki insidensi yang rendah (<10 kasus per 100.000 penduduk per tahun). Titik biru pada peta menunjukkan lokasi studi atau surveilans demam tifoid yang digunakan dalam pemetaan tersebut.(1)

Berdasarkan data dari WHO, pada tahun 2019 jumlah kasus demam tifoid secara global diperkirakan mencapai sekitar 9 juta kasus per tahun, dengan sekitar 110.000 kematian setiap tahunnya. Demam tifoid lebih sering terjadi pada populasi yang belum memiliki akses memadai terhadap air bersih dan sanitasi, dengan anak-anak menjadi kelompok yang paling rentan terdampak.(2) Di Indonesia, prevalensi demam tifoid diperkirakan berkisar antara 358–810 kasus per 100.000 penduduk. Di Jakarta, rata-rata ditemukan sekitar 182,5 kasus baru setiap hari, dengan kelompok usia 3–19 tahun menyumbang hingga 64% dari seluruh kasus infeksi tifoid.(4)

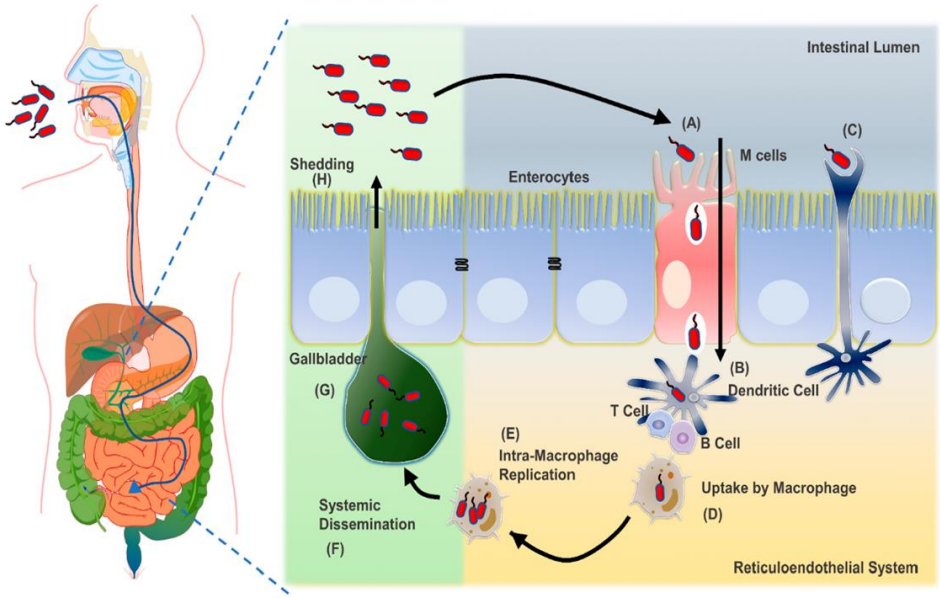
2.1.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko

S. typhi termasuk dalam famili *Enterobacteriaceae*, bersifat gram negatif, berbentuk batang, tidak membentuk spora, dan memiliki flagela peritrik yang memberikannya kemampuan motilitas aktif.(1,18) Sebagai patogen yang secara eksklusif hanya menginfeksi manusia, *S. typhi* memiliki sejumlah faktor virulensi yang memungkinkannya menghindari pertahanan imun bawaan pejamu dan menyebar secara sistemik. Terdapat tiga antigen permukaan utama yang menjadi dasar klasifikasi serologis sekaligus mediator patogenisitas, yaitu antigen O (lipopolisakarida pada membran luar), antigen H (protein flagela), dan antigen Vi (polisakarida kapsular).(1)

Berbagai faktor risiko yang secara konsisten berhubungan dengan kejadian demam tifoid di Indonesia telah diidentifikasi melalui studi observasional. Faktor-faktor risiko yang paling dominan meliputi kondisi sarana sumber air minum yang tidak layak, ketidaktersediaan jamban sehat dan sarana pembuangan tinja yang

memadai, kebiasaan tidak mencuci tangan sebelum makan dan setelah buang air besar, kebiasaan mengonsumsi makanan di luar rumah yang tidak terjamin kebersihannya, kebiasaan tidak mencuci bahan makanan mentah, serta riwayat anggota keluarga yang pernah menderita demam tifoid.[19] Pada kelompok usia sekolah secara khusus, kebiasaan jajan di lingkungan sekolah yang tidak memenuhi standar higiene pangan menjadi faktor risiko yang menonjol karena anak-anak pada usia ini cenderung lebih sering mengonsumsi makanan yang dijual di luar rumah dan belum sepenuhnya memiliki kesadaran mandiri yang optimal dalam menjaga kebersihan diri.[4,19]

2.1.1.4 Patogenesis dan Patofisiologi



Gambar 2. Perjalanan infeksi *Salmonella* dan terjadinya karier jangka panjang. Pada tahap awal, *Salmonella* terutama memasuki mukosa usus melalui sel M (A). Selanjutnya, sel M mentranspor bakteri menuju sel-sel limfoid, yaitu limfosit T dan limfosit B, yang terdapat pada plak *Peyer* di bawahnya (B). Selain melalui jalur tersebut, *Salmonella* juga dapat ditangkap oleh sel dendritik yang menjulurkan dendritnya menembus barier epitel usus (C). Setelah berhasil melewati lapisan epitel, serotipe *Salmonella* yang berhubungan dengan infeksi sistemik akan memasuki makrofag usus (D), kemudian bereplikasi di dalam makrofag (E) dan menyebar ke seluruh sistem retikuloendotelial (F), sehingga menyebabkan infeksi sistemik. Kolonisasi lebih lanjut pada kandung empedu (G) dapat menyebabkan keadaan karier kronis, yang memungkinkan bakteri terus dikeluarkan (*shedding*) melalui mekanisme tersebut (H). Pada gambar, area berwarna hijau menunjukkan saluran cerna di sekitar muara kandung empedu, sedangkan area berwarna kuning menggambarkan bagian usus dari saluran cerna.[20]

Demam tifoid disebabkan oleh infeksi bakteri *Salmonella enterica* serovar Typhi maupun *Salmonella paratyphi*. *Salmonella typhi* merupakan bakteri basil Gram-negatif yang bersifat anaerob fakultatif. Penularan umumnya terjadi melalui konsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi bakteri. Setelah masuk ke saluran cerna, sebagian bakteri akan dimusnahkan oleh asam lambung, sedangkan bakteri yang berhasil bertahan akan mencapai usus halus, terutama ileum dan jejunum, untuk berkembang biak.(8)

Apabila pertahanan imun mukosa, khususnya imunoglobulin A (IgA), tidak mampu menghambat infeksi, bakteri akan menginvasi sel epitel usus, terutama sel M, kemudian menembus lamina propria. Di lokasi ini, bakteri difagositosis oleh makrofag, namun sebagian mampu bertahan hidup dan bereplikasi di dalam sel tersebut. Selanjutnya, bakteri memasuki sirkulasi darah dan menimbulkan bakteremia primer yang umumnya berlangsung selama masa inkubasi sekitar 7–14 hari.(8)

Selain itu, bakteri dapat menginvasi plak *Peyer* dan menyebar ke folikel limfoid usus serta sistem limfatik mesenterika. Melalui jalur tersebut, bakteri mencapai organ sistem retikuloendotelial, seperti hati dan limpa. Di organ-organ tersebut, bakteri keluar dari makrofag dan berkembang biak, terutama pada sinusoid hati. Setelah jumlahnya meningkat, bakteri kembali memasuki aliran darah sehingga terjadi bakteremia sekunder.(8)

Pada fase bakteremia sekunder, makrofag yang teraktivasi akan melepaskan berbagai mediator inflamasi, termasuk sitokin proinflamasi. Pelepasan sitokin ini berperan dalam timbulnya gejala klinis demam tifoid, seperti demam, malaise, mialgia, sakit kepala, dan gejala toksemia lainnya. Di sisi lain, invasi bakteri pada plak *Peyer* menyebabkan hiperplasia jaringan limfoid yang umumnya terjadi pada minggu pertama infeksi. Perubahan tersebut dapat berlanjut menjadi nekrosis pada minggu kedua dan berkembang menjadi ulserasi serta pembentukan ulkus pada minggu ketiga. Ulkus yang terbentuk berisiko menimbulkan komplikasi serius berupa perdarahan maupun perforasi usus.(8)

2.1.1.5 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis demam tifoid sangat bervariasi, mulai dari gejala ringan yang bahkan sulit terdiagnosis, sampai gambaran klinis berat yang disertai komplikasi. Variasi ini dipengaruhi oleh daerah asal pasien serta periode waktu, sehingga gambaran klinis di suatu negara dapat berbeda dengan negara lain, bahkan gambaran klinis pada dekade yang berbeda pun bisa tidak sama. Pada anak-anak, gambaran klinis cenderung semakin tidak khas seiring dengan semakin mudanya usia pasien, dan sebagian besar perjalanan penyakit berlangsung lebih pendek, umumnya kurang dari dua minggu.(5)

Gejala awal biasanya berupa demam yang muncul secara samar, dengan suhu tubuh yang lebih rendah pada pagi hari dan meningkat pada sore hingga malam hari (*intermitten*). Semakin bertambah hari, intensitas demam semakin tinggi disertai gejala penyerta seperti sakit kepala, nyeri otot, insomnia, anoreksia, mual, dan muntah. Bila tidak ditangani, demam dapat terus berlanjut hingga minggu ketiga sebelum akhirnya menurun. Selain demam, pasien juga sering menunjukkan gangguan pada saluran pencernaan, ditandai dengan bau mulut yang tidak sedap, bibir kering dan pecah-pecah, serta lidah yang tampak kotor dengan bagian tengah keputihan namun tepi dan ujung kemerahan disertai tremor. Keluhan lain yang menyertai berupa nyeri perut terutama di daerah ulu hati, disertai mual, muntah, kembung, dan gangguan pola buang air besar yang bisa berupa diare maupun konstipasi.(5)

Pada kasus yang lebih berat, dapat ditemukan gangguan kesadaran, mulai dari penurunan kesadaran ringan berupa apatis hingga kondisi somnolen, bahkan pada kasus toksik dapat berkembang menjadi koma disertai gejala delirium maupun gangguan jiwa organik. Tanda klinis lain yang cukup khas adalah pembesaran hati dan limpa yang teraba dan nyeri saat ditekan, serta bradikardia relatif, yaitu peningkatan denyut nadi yang tidak sebanding dengan kenaikan suhu tubuh. Bercak kemerahan pada kulit yang dikenal sebagai *rose spot* juga dapat dijumpai, terutama di area abdomen, meskipun kemunculannya pada anak jauh lebih jarang dibandingkan pada orang dewasa.(5)

2.1.1.6 Diagnosis

Diagnosis demam tifoid secara klinis dilakukan dengan mengevaluasi kombinasi tanda dan gejala melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik yang terstruktur dalam sistem skoring seperti *Nelwan Score*. Penilaian ini mencakup poin untuk gejala-gejala yang dilaporkan pasien, yaitu demam kurang dari satu minggu diberi 1 poin, sedangkan demam lebih dari satu minggu diberi 2 poin. Gejala lain seperti sakit kepala, kelemahan, mual, nyeri perut, anoreksia, muntah, gangguan motilitas cerna, dan insomnia masing-masing bernilai 1 poin. Sementara itu, tanda klinis yang diperiksa dokter meliputi hepatomegali dan splenomegali yang masing-masing bernilai 1 poin, serta bradikardia relatif, lidah tifoid, melena, dan gangguan kesadaran yang masing-masing bernilai 2 poin. Total skor maksimal dari sistem ini adalah 20 poin. Melalui analisis kurva ROC, ditentukan bahwa nilai ambang batas (*cut-off*) sebesar 10 merupakan titik optimal untuk skrining, dengan sensitivitas sebesar 81,8% dan nilai prediksi negatif (NPV) mencapai 98,5%. Jika pasien memiliki skor ≥10, klinisi dapat segera memulai pengobatan di fasilitas dengan laboratorium terbatas, sedangkan jika skor <10, pemeriksaan laboratorium wajib dilakukan untuk mengonfirmasi diagnosis.[22]

Di sisi lain, diagnosis secara laboratoris bertindak sebagai sarana konfirmasi karena manifestasi klinis tifoid sering kali tidak spesifik dan menyerupai penyakit febril lain seperti malaria, dengue, dan influenza. Dalam pendekatan laboratoris ini, yang menjadi standar baku (*gold standard*) atau referensi utama untuk mengonfirmasi diagnosis demam tifoid adalah kultur darah (*blood culture*). Pemeriksaan kultur darah dilakukan dengan mengisolasi bakteri *Salmonella typhi* menggunakan sistem botol kultur dan media agar khusus. Selain kultur darah, metode laboratoris lain yang digunakan dalam studi ini meliputi kultur swab rektal (khusus pasien dengan demam lebih dari 7 hari) dan pengujian *polymerase chain reaction* (PCR) dari sampel darah untuk mendeteksi gen flagellin *fliC* dan *fliB*. Namun, kultur rektal dan PCR memiliki keterbatasan sensitivitas dan risiko hasil negatif palsu yang dipengaruhi oleh jumlah bakteri yang sedikit, mutasi gen, zat inhibitor, atau riwayat penggunaan antibiotik sebelum

sampel diambil. Uji serologi konvensional seperti tes Widal memiliki kelemahan nyata berupa spesifisitas yang buruk serta keterbatasan pada akurasi nilai titer.[22]

2.1.1.7 Tata Laksana Umum

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364/MENKES/SK/V/2006 tentang Pedoman Pengendalian Demam Tifoid, tatalaksana umum demam tifoid meliputi perawatan umum dan nutrisi, terapi simtomatik, serta pemantauan klinis secara berkala. Perawatan umum bertujuan mengoptimalkan efektivitas pengobatan, mempercepat penyembuhan, mempertahankan keseimbangan cairan dan nutrisi, meminimalkan komplikasi, serta mencegah penularan kepada orang lain. Pasien dianjurkan menjalani tirah baring untuk menurunkan risiko komplikasi, seperti perdarahan dan perforasi usus. Pada kondisi klinis yang membaik, mobilisasi dilakukan secara bertahap sesuai kemampuan pasien. Selain itu, kebutuhan cairan harus dipenuhi secara adekuat, baik melalui pemberian oral maupun parenteral sesuai kondisi klinis, dengan memperhatikan keseimbangan elektrolit dan volume cairan. Asupan nutrisi juga perlu dijaga melalui pemberian diet dengan kalori dan protein yang cukup, umumnya berupa diet rendah serat yang disesuaikan dengan tingkat kesadaran, kemampuan makan, dan perkembangan kondisi pasien.[5]

Terapi simtomatik diberikan untuk memperbaiki keadaan umum dan mengurangi keluhan yang dialami pasien. Antipiretik dapat diberikan untuk mengatasi demam sehingga meningkatkan kenyamanan pasien, terutama pada anak, sedangkan antiemetik dapat dipertimbangkan pada pasien dengan muntah berat. Selama perawatan, diperlukan pemantauan rutin terhadap suhu tubuh, tanda vital, keseimbangan cairan, status nutrisi, serta kemungkinan timbulnya komplikasi, penyulit, maupun efek samping obat. Evaluasi juga mencakup penilaian respons terhadap terapi antibiotik dan kemungkinan resistensi antimikroba sehingga perubahan terapi, mobilisasi, diet, maupun keputusan pemulangan pasien dapat dilakukan berdasarkan perkembangan kondisi klinis.[5]

2.1.2 Antibiotik pada Demam Tifoid

2.1.2.1 Prinsip Penggunaan Antibiotik

Terapi antibiotik merupakan komponen paling menentukan dalam tata laksana demam tifoid karena tanpa pemberian antibiotik yang efektif, perjalanan klinis penyakit dapat berlangsung empat hingga delapan minggu dengan angka mortalitas yang mencapai 15% pada era pra-antibiotik.[9] Dengan pemberian antibiotik yang tepat, mortalitas demam tifoid dapat ditekan hingga di bawah 1%, dan durasi demam yang semula berlangsung 14–28 hari dapat diperpendek menjadi 3–5 hari.[9]

Penggunaan obat secara rasional dicerminkan melalui peresepan yang baik, yang memastikan pasien demam tifoid memperoleh antibiotik sesuai kondisi klinisnya dengan dosis dan durasi terapi yang akurat. Ketika prinsip ini digunakan untuk mengevaluasi pelayanan di Rumah Sakit X Swasta Bekasi tahun 2022, ditemukan capaian yang bervariasi pada tiga parameter utamanya. Ketepatan pemilihan jenis obat berhasil mencapai 82% dan akurasi dosis berada di angka 81%, namun aspek ketepatan lama pemberian antibiotik masih memerlukan perhatian khusus karena baru memenuhi target sebesar 45%.[23] Tepat obat berarti pemilihan golongan antibiotik didasarkan pada pola sensitivitas *S. typhi* yang berlaku di wilayah setempat, mengingat pola resistensi dapat berbeda antar daerah dan berubah seiring waktu, sehingga data resistensi lokal menjadi acuan yang tidak dapat diabaikan.[1,24] Tepat dosis mencakup penghitungan dosis yang akurat berdasarkan berat badan pasien sesuai rekomendasi panduan klinis, karena pemberian dosis yang tidak adekuat (*underdose*) meningkatkan risiko kegagalan terapi dan mendorong seleksi mutan resistan, sedangkan dosis berlebih (*overdose*) meningkatkan risiko toksisitas obat pada pasien.[23] Hal ini menegaskan bahwa penggunaan antibiotik pada demam tifoid harus memenuhi prinsip rasionalitas, yang mencakup ketepatan indikasi, pemilihan jenis antibiotik, dosis, rute, interval, dan lama pemberian terapi untuk mencapai hasil klinis yang optimal serta mencegah terjadinya resistensi bakteri.[25]

Tepat durasi menjadi aspek yang paling relevan secara langsung dengan variabel lama rawat inap dalam penelitian ini. Pemberian antibiotik yang terlalu

singkat berisiko meninggalkan bakteri yang masih viabel di dalam sistem retikuloendotelial, meningkatkan kemungkinan relaps, dan memperpanjang risiko karier kronis.[1,26] Sebaliknya, pemberian antibiotik yang lebih lama dari yang secara klinis diperlukan akan memperpanjang masa rawat inap tanpa manfaat terapeutik tambahan, meningkatkan beban biaya, dan meningkatkan tekanan seleksi terhadap galur bakteri yang resistan.[24] Oleh karena itu, penentuan durasi terapi yang optimal tidak hanya berdasarkan protokol baku, tetapi juga harus mempertimbangkan respons klinis individual, khususnya kecepatan penurunan suhu sampai normal *(defervescence)* yang merupakan penanda klinis paling langsung dari efektivitas antibiotik terhadap *S. typhi* yang menginfeksi.[23,26]

Pemberian antibiotik pada demam tifoid dibedakan menjadi terapi empiris dan terapi definitif. Terapi empiris diberikan berdasarkan pola resistensi lokal dan pertimbangan klinis sebelum hasil kultur dan uji sensitivitas tersedia, sementara terapi definitif disesuaikan dengan hasil uji tersebut.[1,27] Dalam konteks klinis nyata di negara berkembang termasuk Indonesia, di mana keterbatasan fasilitas kultur darah masih menjadi kendala umum, sebagian besar terapi antibiotik diberikan secara empiris berdasarkan diagnosis klinis tanpa konfirmasi mikrobiologi.[11,27] Kondisi ini menjadikan pemahaman mendalam tentang profil farmakokinetik dan farmakodinamik setiap golongan antibiotik, serta data pola penggunaan antibiotik yang berlaku di fasilitas setempat, sebagai landasan yang sangat penting dalam pengambilan keputusan terapi yang tepat dan efisien.[1,11]

2.1.2.2 Golongan Antibiotik yang Digunakan

2.1.2.2.1 Sefalosporin Generasi Ketiga (Seftriakson, Sefotaksim, Sefoperazon)

Sefalosporin generasi ketiga merupakan kelompok obat-obatan antimikroba yang diklasifikasikan ke dalam golongan obat beta-laktam yang bekerja secara bakterisidal untuk membunuh mikroorganisme. Kelompok antibiotik ini secara khusus diindikasikan untuk mengelola serta mengobati infeksi parah yang dipicu oleh berbagai jenis organisme bakteri gram-negatif dan gram-positif. Secara struktur kimiawi, obat-obatan ini memiliki karakteristik unik berupa keberadaan cincin dihidrotiazin beranggota enam yang menyatu dengan bagian beta-laktam. Senyawa obat ini diproduksi melalui proses modifikasi struktural yang dilakukan

secara artifisial di dalam laboratorium.[28] Salah satu ciri khas utama yang membedakan kelompok generasi ketiga ini dari generasi pendahulunya adalah kemampuannya yang sangat kuat dalam menahan serangan dari enzim beta-laktamase penonaktif antibiotik.[29]

Secara umum, mekanisme kerja mendasar dari kelompok obat sefalosporin generasi ketiga adalah dengan cara merusak proses sintesis dinding sel bakteri. Obat-obatan golongan beta-laktam ini bekerja secara spesifik dengan mengikat protein pengikat penisilin yang menempel pada membran sitoplasma bakteri, sehingga mengganggu tahapan akhir transpeptidasi dalam proses pembentukan peptidoglikan yang sangat krusial bagi kekuatan struktur dinding sel mikroba.[28]

Organisasi Kesehatan Dunia secara resmi memasukkan obat seftriakson sebagai salah satu rekomendasi pilihan terapi utama untuk mengatasi kasus demam enterik tersebut. Pemberian seftriakson terbukti efektif untuk menyembuhkan demam enterik pada pasien dewasa maupun anak-anak dengan memicu efek samping merugikan yang tergolong minim.[16]

Seftriakson merupakan antibiotik sefalosporin generasi ketiga yang disintesis oleh F. Hoffmann-La Roche AG (Basel, Swiss) pada tahun 1978. Antibiotik ini memiliki keunggulan berupa pemberian dosis sekali sehari sehingga sesuai digunakan melalui rute intravena maupun intramuskular, termasuk pada pelayanan rawat jalan, serta memiliki resistensi yang kuat terhadap enzim *β-laktamase*, sehingga lebih banyak digunakan dibandingkan sefalosporin generasi pertama dan kedua. Seftriakson dikenal sebagai antibiotik dengan aktivitas antibakteri yang kuat, spektrum kerja yang luas, dan risiko toksisitas yang rendah. Antibiotik ini digunakan untuk mengobati berbagai infeksi bakteri. Efek samping yang ditimbulkan umumnya serupa dengan antibiotik golongan beta-laktam lainnya, namun penggunaan dalam jangka waktu lama atau dengan dosis tinggi dapat menyebabkan pseudolitiasis bilier.[28] Dosis seftriakson yang direkomendasikan pada anak untuk terapi demam tifoid adalah 80 mg/kgBB/hari secara intravena selama 5 hari.[5]

Seperti halnya seftriakson, sefotaksim juga merupakan antibiotik sefalosporin generasi ketiga yang telah disetujui oleh FDA sejak tahun 1976 dan

memiliki aktivitas yang efektif terhadap berbagai jenis bakteri, termasuk bakteri gram positif, gram negatif, serta bakteri anaerob. Antibiotik ini memiliki spektrum antibakteri yang luas sehingga digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang peka pada berbagai sistem tubuh, seperti infeksi saluran napas bawah, saluran genitourinaria, sistem saraf pusat, intraabdomen, tulang dan sendi, kulit, organ ginekologi, septikemia, serta sebagai profilaksis untuk mencegah infeksi pascaoperasi. Sefotaksim juga menunjukkan efektivitas yang tinggi terhadap bakteri *Enterobacteriaceae*. Dibandingkan dengan sefalosporin lainnya, sefotaksim memiliki risiko yang lebih rendah dalam menyebabkan koagulopati dan pseudocholelithiasis. Berbagai uji klinis menunjukkan bahwa efektivitas sefotaksim sebanding dengan seftriakson, dengan tingkat kesembuhan yang tinggi, yaitu sekitar 75–100%, pada infeksi sedang hingga berat. Pada pemberian secara intravena, sefotaksim mampu menembus sawar darah otak sehingga efektif untuk mengatasi infeksi bakteri gram negatif yang resisten terhadap sefalosporin generasi sebelumnya.[28] Dosis sefotaksim yang direkomendasikan pada anak untuk terapi demam tifoid adalah 40-80 mg/kgBB/hari dibagi dua sampai tiga kali pemberian, secara intravena selama 14 hari.[9]

Antibiotik sefalosporin generasi ketiga lainnya adalah sefoperazon, yang memiliki spektrum antibakteri luas dan diberikan secara parenteral. Antibiotik ini bekerja terhadap bakteri yang peka dengan menghambat biosintesis mukopeptida dinding sel selama fase multiplikasi aktif sehingga menghambat pertumbuhan dan menyebabkan kematian bakteri. Sefoperazon terdistribusi dengan baik ke berbagai jaringan dan cairan tubuh, termasuk empedu, kandung empedu, kulit, apendiks, tuba falopi, ovarium, dan uterus. Namun, pada pasien dengan gangguan hati atau obstruksi bilier, waktu paruh sefoperazon dapat memanjang sehingga penyesuaian dosis mungkin diperlukan, terutama apabila disertai gangguan fungsi ginjal.[30] Dosis sefoperazon yang direkomendasikan pada anak untuk terapi demam tifoid adalah 50-100 mg/kgBB/hari dibagi dua kali pemberian, secara intravena selama 14 hari.[9]

Fenomena resistensi bakteri terhadap antibiotik sefalosporin generasi ketiga saat ini telah meluas dan menjadi ancaman kesehatan global yang sangat

mengkhawatirkan, khususnya dalam penanggulangan infeksi demam tifoid. Di wilayah Provinsi Sindh, Pakistan, telah terdokumentasi adanya kemunculan dan penyebaran masif dari klon baru bakteri *Salmonella enterica* serovar Typhi yang diidentifikasi memiliki profil resistensi obat yang sangat luas. Bakteri dengan status resistensi sangat luas tersebut tidak hanya kebal terhadap tiga jenis obat lini pertama konvensional (kloramfenikol, ampisilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol), melainkan juga telah mengembangkan kekebalan terhadap obat golongan fluorokuinolon serta obat-obatan dari golongan sefalosporin generasi ketiga. Mekanisme biokimia yang melandasi terjadinya kekebalan terhadap sefalosporin generasi ketiga pada klon bakteri patogen ini disebabkan oleh proses akuisisi sebuah plasmid bebas yang membawa materi genetik resistensi tambahan, yang secara spesifik berupa gen pengode enzim beta-laktamase spektrum luas tipe *blaCTX−M−15*. Kemampuan bakteri penyebab demam tifoid untuk mengubah status dirinya dari tipe resisten multi-obat menjadi tipe resistensi sangat luas hanya melalui satu tahapan penyerapan plasmid ini berimplikasi pada semakin menipisnya cadangan senjata antibiotik efektif yang tersedia untuk mengobati pasien.[29,31]

2.1.2.2.2 Non Sefalosporin Generasi Ketiga

2.1.2.2.2.1 Golongan Amfenikol (Kloramfenikol)

Amfenikol merupakan golongan antibiotik yang salah satu jenisnya adalah kloramfenikol, antibiotik pertama yang diperkenalkan secara klinis dari kelompok ini.[32] Kloramfenikol adalah senyawa antibiotik spektrum luas yang pertama kali diisolasi dari bakteri *Streptomyces venezuelae* di dalam tanah pada akhir tahun 1940-an. Struktur kimianya dicirikan oleh keberadaan gugus nitro yang melekat pada cincin benzena serta rantai samping aminopropanediol yang mengandung gugus dikloroasetil murni. Dari empat bentuk stereoisomer yang mungkin terbentuk, hanya bentuk αR,βR atau dikenal sebagai *D-threo* yang memiliki efektivitas aktif secara biologis sebagai obat pembunuh bakteri.[31,33]

Di dalam sel bakteri, mekanisme kerja kloramfenikol adalah menghasilkan efek antibakteri dengan cara berikatan secara spesifik pada subunit ribosom 50S milik organisme target. Ikatan pada lokasi spesifik ini secara langsung menghalangi

atau memblokir proses pemanjangan rantai peptida selama sintesis protein bakteri berlangsung. Akibat terhentinya sintesis protein esensial tersebut, pertumbuhan dan replikasi bakteri akan menjadi terhambat.[31,34]

Dalam dunia medis, efektivitas klinis obat ini telah terbukti sangat penting dan direkomendasikan sejak tahun 1950-an sebagai terapi utama untuk infeksi bakteri yang serius. Salah satu peran paling penting dari kloramfenikol dalam sejarah terapi kedokteran adalah efektivitas klinisnya yang sangat tinggi untuk mengobati penyakit demam tifoid serta berbagai jenis infeksi salmonelosis lainnya. Selain untuk pengobatan demam tifoid, kloramfenikol juga digunakan secara luas untuk mengatasi infeksi pada sistem saraf pusat, infeksi bakteri anaerob, serta infeksi pada organ mata.[31,33] Untuk mencapai efek terapi yang optimal, dosis yang direkomendasikan untuk demam tifoid pada anak adalah 50–100 mg/kgBB/hari dibagi empat kali pemberian, dengan durasi 10-14 hari dapat diberikan secara intravena.[5]

Penggunaan kloramfenikol memiliki beberapa kelebihan utama, di antaranya adalah spektrum aktivitasnya yang sangat luas terhadap berbagai jenis bakteri, tingkat efikasi atau kemanjuran klinisnya yang tinggi, serta harga obatnya yang tergolong murah. Kelebihan-kelebihan tersebut menjadikan kloramfenikol tetap bertahan sebagai pilihan terapi yang sangat penting untuk infeksi yang kebal terhadap obat lain, terutama pada sistem pelayanan kesehatan di daerah-daerah yang miskin atau kekurangan sumber daya. Di sisi lain, keterbatasan utama dari penggunaan antibiotik kloramfenikol adalah adanya potensi efek samping berbahaya yang dapat ditimbulkannya pada tubuh pasien.[34] Salah satu efek samping paling fatal yang menjadi keterbatasan obat ini adalah risiko terjadinya anemia aplastik. Penyakit anemia aplastik yang dipicu oleh kloramfenikol ini bersifat tidak bergantung pada jumlah dosis obat yang dikonsumsi, sehingga para ahli kesehatan tidak dapat menetapkan batas aman asupan harian yang diperbolehkan bagi pasien.[31,33]

Meskipun memiliki efikasi yang tinggi, penggunaan antibiotik ini dalam jangka waktu lama telah memicu munculnya fenomena resistensi kloramfenikol pada berbagai spesies bakteri patogen. Mekanisme pertahanan atau resistensi

bakteri yang paling sering dijumpai adalah melalui proses inaktivasi enzimatik menggunakan enzim khusus yang disebut kloramfenikol asetiltransferase. Enzim kloramfenikol asetiltransferase ini bekerja aktif dengan cara mengatalisis pemindahan satu gugus asetil dari molekul asetil-koenzim A menuju ke posisi gugus hidroksil yang terletak pada antibiotik kloramfenikol. Proses modifikasi kimiawi tersebut menghasilkan produk berupa molekul kloramfenikol yang telah terasetilasi. Akibat perubahan struktur kimia akibat asetilasi ini, kloramfenikol yang telah termodifikasi mengalami penurunan afinitas ikatan yang sangat drastis terhadap subunit ribosom 50S milik bakteri. Hambatan sterik ini menyebabkan kloramfenikol tidak dapat lagi menempel pada ribosom target, sehingga potensi kemampuan antibiotik dalam menghentikan sintesis protein bakteri menjadi sepenuhnya netral atau tidak berfungsi lagi. Bakteri patogen seperti *Staphylococcus aureus* dan galur bakteri yang kebal terhadap metisilin mengekspresikan enzim kloramfenikol asetiltransferase tipe A yang memiliki geometri kantung ikatan lebih luas, sehingga mampu mengikat kloramfenikol dengan afinitas yang sangat kuat dan menyebabkan kegagalan terapi antibiotik secara total.[31,33]

2.1.2.2.2.2 Golongan Penisilin (Amoksisilin dan Ampisilin)

Ampisilin diklasifikasikan sebagai salah satu jenis antibiotik berspektrum luas yang berada di dalam kelompok aminopenisilin dari golongan besar beta laktam. Senyawa antimikroba ini mempunyai kemampuan untuk memberikan dampak bakterisidal atau membunuh sel bakteri secara langsung, baik pada kelompok bakteri gram positif maupun kelompok bakteri gram negatif. Secara karakteristik kimiawi, struktur dasar dari obat ampisilin ini menyerupai penisilin namun memiliki perbedaan berupa keberadaan satu gugus amino tambahan. Penambahan gugus amino pada struktur kimia tersebut memiliki peran yang sangat penting dalam memudahkan molekul obat untuk menembus dan melewati struktur membran pelindung sel milik bakteri. Di dalam sel target, mekanisme kerja utama dari ampisilin berfokus pada penghambatan protein pengikat penisilin atau yang biasa disebut dengan *penicillin-binding proteins*. Molekul protein pengikat penisilin tersebut merupakan komponen enzim fungsional yang terlibat secara aktif dalam tahapan pembuatan atau sintesis peptidoglikan yang menjadi komponen

paling mendasar dari struktur dinding sel bakteri. Akibat adanya kemiripan bentuk molekul dengan dipeptida *D-Ala-D-Ala*, senyawa ampisilin ini akan melangsungkan sebuah serangan nukleofilik secara tepat pada sisa asam amino serin yang terletak di dalam situs aktif dari protein pengikat penisilin tersebut hingga menghasilkan sebuah ikatan kovalen. Ikatan kovalen yang terbentuk sebagai dampak dari penempelan ampisilin ini mengakibatkan matinya fungsi protein pengikat penisilin sehingga tahapan transpeptidasi atau pembentukan jembatan silang antar-rantai peptidoglikan tidak dapat berjalan. Ketika enzim tersebut kehilangan kemampuannya dalam menjalankan fungsinya, maka jembatan silang yang diperlukan untuk menyusun kekuatan mekanis dinding sel tidak akan pernah terbentuk sehingga memicu kelemahan fatal pada dinding sel bakteri. Kondisi robek dan lemahnya struktur dinding sel ini membuat bakteri menjadi sangat rentan dan tidak berdaya dalam menahan tekanan osmotik yang berasal dari lingkungan luar sel, yang pada fase akhir akan memaksa bakteri mengalami proses autolisis atau hancurnya sel secara mandiri.[34,35]

Pada masa sekarang, tingkat keberhasilan terapi menggunakan ampisilin telah mengalami penurunan yang sangat drastis akibat meluasnya profil resistensi antibiotik di tingkat global. Salah satu mekanisme utama yang paling sering dipergunakan oleh kelompok bakteri gram positif dan gram negatif untuk menciptakan kekebalan terhadap ampisilin adalah dengan memproduksi enzim beta laktamase. Keberadaan enzim beta laktamase ini mampu melumpuhkan aktivitas antibiotik dengan cara memotong atau menghidrolisis bagian cincin beta laktam yang menjadi inti fungsional dari molekul ampisilin. Kode genetik yang mengatur proses pembuatan enzim penghancur ini biasanya tersimpan di dalam elemen plasmid serta transposon, yang berakibat pada sangat mudahnya gen kekebalan tersebut didistribusikan atau saling dibagikan antar-organisme bakteri. Selain melalui jalur perusakan enzim, resistensi bakteri terhadap ampisilin juga dapat bermanifestasi melalui jalur modifikasi molekuler atau mutasi struktural pada titik protein pengikat penisilin sehingga menurunkan tingkat kekuatan ikat atau afinitas dari antibiotik. Mekanisme pertahanan berikutnya dijalankan oleh bakteri dengan melakukan modifikasi atau penghilangan total terhadap saluran porin pada

membran bagian luar, yang secara mekanis membatasi jumlah molekul obat untuk dapat masuk menyusup menuju ruang periplasma bakteri. Ditambah lagi, organisme bakteri juga kerap kali meningkatkan sistem pompa efluks yang bekerja secara aktif guna membuang dan mendepak kembali molekul ampisilin yang telah masuk agar keluar dari kompartemen dalam sel bakteri. Pada akhirnya, akumulasi dan koordinasi sinergis dari berbagai ragam mekanisme pertahanan ini membentuk sebuah matriks resistensi yang terkoordinasi di dalam tubuh bakteri, yang secara drastis meningkatkan nilai konsentrasi hambat minimum obat jauh di atas ambang batas dosis klinis normal sehingga menyebabkan pengobatan dengan dosis standar menjadi tidak manjur lagi.[34,35]

Amoksisilin didefinisikan sebagai salah satu jenis obat antimikroba golongan beta laktam yang penggunaannya sangat luas dan telah mendapatkan persetujuan resmi dari Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat untuk digunakan pada fasilitas perawatan primer. Senyawa obat ini dikategorikan ke dalam kelompok aminopenisilin, yang diproduksi secara kimiawi dengan menambahkan sebuah gugus amino ekstra pada struktur penisilin konvensional dengan tujuan utama untuk menepis masalah resistensi antibiotik. Dalam mematikan targetnya, amoksisilin bekerja melalui mekanisme pengikatan molekul pada protein pengikat penisilin atau *penicillin binding proteins*. Proses penempelan ini secara langsung menghambat tahapan transpeptidasi, yaitu sebuah fase krusial dalam pembentukan ikatan silang yang diperlukan untuk memproduksi dinding sel bakteri secara utuh. Dampak dari hambatan transpeptidasi ini akan mengaktifkan enzim autolitik yang berada di dalam dinding sel patogen, sehingga memicu terjadinya lisis atau kebocoran pada dinding sel dan berujung pada pemusnahan total sel bakteri. Oleh karena itu, prinsip kerja dari amoksisilin ini dikategorikan secara medis sebagai pembunuhan bakteri secara langsung atau bersifat bakterisidal.[35,36]

Salah satu kelebihan utama dari obat amoksisilin jika dibandingkan dengan penisilin standar adalah spektrum aktivitasnya yang jauh lebih luas karena amoksisilin efektif dalam melawan bermacam-macam bakteri gram positif sekaligus menawarkan perlindungan ekstra terhadap beberapa jenis organisme

gram negatif. Kelebihan lainnya bagi pasien anak-anak adalah amoksisilin memiliki cita rasa yang jauh lebih enak dan dapat diterima dengan baik oleh lidah anak jika disejajarkan dengan obat penisilin dasar. Selain itu, karena amoksisilin memiliki tingkat penyerapan yang jauh lebih baik di dalam saluran pencernaan manusia, efek samping berupa diare yang muncul pada pasien relatif lebih sedikit apabila dibandingkan dengan pasien yang mengonsumsi obat ampisilin. Namun, obat ini memiliki keterbatasan klinis yang besar karena amoksisilin tidak diindikasikan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh isolat bakteri yang memproduksi atau positif menghasilkan enzim beta laktamase. Di samping itu, penggunaan amoksisilin secara bersamaan dengan antibiotik jenis lain seperti kloramfenikol, makrolida, sulfonamida, serta tetrasiklin memiliki keterbatasan karena obat-obatan tersebut bersifat bakteriostatik yang dapat mengganggu atau menghalangi performa efek bakterisidal yang dimiliki oleh amoksisilin.[35,36] Dosis amoksisilin dan ampisilin untuk terapi demam tifoid pada anak adalah 100 mg/kgBB/hari pemberian selama 10 hari, diberikan secara intravena.[5]

2.1.2.2.2.3 Golongan Sulfonamida dan Antagonis Asam Folat (Kotrimoksazol/TMP-SMX)

Golongan sulfonamida dan antagonis asam folat merupakan antibiotik antifolat yang bekerja dengan menghambat sintesis asam folat bakteri melalui penghambatan enzim pada jalur metabolisme folat.[37] Kotrimoksazol adalah kombinasi obat antimikroba yang terdiri dari dua agen aktif, yaitu trimetoprim dan sulfametoksazol. Antimikroba ini dikenal luas memiliki efek sinergis yang sangat kuat dalam melawan berbagai jenis infeksi akibat bakteri serta beberapa jenis jamur tertentu. Penggunaannya sangat populer di dunia medis karena harganya yang sangat terjangkau serta kemampuannya yang efektif untuk mengobati bermacam-macam penyakit infeksi. Karena nilai kegunaannya yang tinggi tersebut, WHO memasukkan kombinasi trimetoprim dan sulfametoksazol ke dalam daftar obat-obatan esensial.[38]

Mekanisme kerja kotrimoksazol didasarkan pada penghambatan jalur biosintesis asam folat (*tetrahydrofolate*) pada mikroorganisme secara berurutan. Secara individual, sulfametoksazol bertindak menghambat

pembentukan komponen *dihydropteroate* dengan cara bersaing langsung melawan *p-aminobenzoic acid*.[38] Sementara itu, trimetoprim bekerja pada tahap berikutnya dengan menghambat enzim *dihydrofolate reductase* guna menghentikan konversi *dihydrofolate* menjadi bentuk aktif *tetrahydrofolate*. Apabila digunakan secara terpisah, masing-masing obat ini sebenarnya hanya bersifat bakteriostatik atau menahan pertumbuhan bakteri saja. Namun, penggabungan keduanya menciptakan efek bakterisidal (membunuh bakteri) yang kuat karena terjadi saling penguatan atau efek multipotensiasi yang saling memicu interaksi satu sama lain. Trimetoprim juga ditemukan turut memperkuat kinerja sulfametoksazol melalui pemutusan jalur umpan balik metabolisme yang bertugas menghambat sintesis prekursor folat *6-hydroxymethyl-7,8-dihydropterin pyrophosphate*.[38]

Pemberian kotrimoksazol di dalam sediaan tablet umumnya menggunakan perbandingan baku antara trimetoprim dan sulfametoksazol sebesar 1 banding 5. Rasio formulasi ini sengaja dirancang agar saat obat diserap ke dalam tubuh manusia, konsentrasinya di dalam aliran darah maupun jaringan tubuh dapat mencapai rasio optimal 1 banding 20 yang merupakan titik puncak efek sinergis terbaik dari kombinasi tersebut.[38] Dosis pemberian kotrimoksazol pada kasus demam tifoid anak adalah 4-20 mg/kgBB/hari dibagi dua kali pemberian, selama 14 hari secara intravena.[9]

Kotrimoksazol memiliki peran penting sebagai salah satu pilihan antibiotik utama dalam pengobatan demam tifoid pada anak-anak maupun dewasa. Kelebihan utama dari antimikroba ini adalah efektivitas klinisnya yang dinilai masih cukup tinggi di beberapa daerah, harganya yang sangat murah, serta ketersediaannya dalam bentuk sediaan obat minum (oral) maupun suntikan (intravena) sehingga fleksibel digunakan sesuai tingkat keparahan infeksi. Meski demikian, kotrimoksazol memiliki keterbatasan fatal berupa kerentanan terhadap perubahan pola sensitivitas bakteri yang berbeda-beda di setiap wilayah geografis serta perubahan sensitivitas seiring berjalannya waktu. Selain itu, obat ini tidak diperbolehkan untuk disuntikkan secara langsung ke dalam otot (intramuskular).[38]

Masalah resistensi bakteri terhadap antibiotik, termasuk fenomena munculnya strain *Salmonella typhi* yang multiresisten, menjadi kendala yang

sangat serius dalam pengobatan demam tifoid saat ini. Sifat resistensi ini sangat dipengaruhi oleh pola pemakaian antibiotik setempat serta bagaimana penyakit tersebut ditangani di lingkungan masyarakat. Data klinis menunjukkan variasi yang signifikan; sebagai contoh, sebuah penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Ratu Zaleha Martapura tahun 2011 melaporkan bahwa bakteri *Salmonella* di sana sudah kebal atau resisten terhadap kotrimoksazol. Sebaliknya, studi deskriptif laboratorik di Bagian Anak Rumah Sakit Umum Daerah Ulin Banjarmasin tahun 2013 mencatat bahwa dari isolat darah pasien demam tifoid, tingkat sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap kotrimoksazol masih tergolong tinggi yaitu mencapai angka 80%, sementara angka resistensinya berada di tingkat 20%. Mengingat sifat kebal bakteri ini dapat terus berubah dan berbeda-beda antar daerah, uji sensitivitas antibiotik secara berkala sangat mutlak diperlukan agar penentuan terapi demam tifoid tetap akurat dan efisien.[39] Kondisi ini menjadi semakin penting mengingat telah dilaporkan adanya strain *Salmonella typhi* yang resisten terhadap trimetoprim/sulfametoksazol sebagai bagian dari fenomena resistensi multipel pada demam tifoid.[40]

2.1.2.2.2.4 Generasi Lain Sefalosporin

2.1.2.2.2.4.1 Golongan Sefalosporin Generasi Pertama (sefazolin, sefalotin, sefapirin, dan sefradin)

Kelompok ini aktif terhadap sebagian besar kokus Gram-positif, seperti *Staphylococcus* spp. dan *Streptococcus* spp., tetapi hanya memiliki aktivitas yang terbatas terhadap bakteri Gram-negatif. Bakteri Gram-negatif yang umumnya masih sensitif terhadap sefalosporin generasi pertama antara lain *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, dan *Klebsiella pneumoniae*. Sefalosporin generasi pertama yang diberikan secara oral sering digunakan untuk mengatasi infeksi kulit dan jaringan lunak tanpa komplikasi, seperti selulitis dan abses yang disebabkan oleh *Staphylococcus* spp. atau *Streptococcus* spp. Selain itu, antibiotik ini juga digunakan pada infeksi tulang, saluran pernapasan, saluran genitourinaria, saluran empedu, aliran darah, otitis media, serta sebagai profilaksis pembedahan. Sefazolin merupakan sefalosporin pilihan untuk profilaksis pembedahan, sedangkan salah

satu penggunaan di luar indikasi resmi adalah sebagai profilaksis endokarditis pada individu yang berisiko dan menjalani prosedur gigi atau saluran pernapasan.[41]

2.1.2.2.2.4.2 Golongan Sefalosporin Generasi Kedua (sefuroksim, sefmetazol, sefoksitin, sefotetan)

Sefalosporin generasi kedua terbagi menjadi dua subkelompok, yaitu sefalosporin generasi kedua dan kelompok sefamisin. Kelompok pertama mencakup sefuroksim dan sefprozil, sedangkan kelompok sefamisin terdiri atas sefmetazol, sefotetan, dan sefoksitin. Dibandingkan dengan sefalosporin generasi pertama, sefuroksim memiliki aktivitas yang lebih baik terhadap *Haemophilus influenzae* serta dapat digunakan pada penyakit Lyme pada wanita hamil dan anak-anak. Kelompok sefamisin menunjukkan aktivitas yang lebih tinggi terhadap spesies *Bacteroides*. Secara umum, sefalosporin generasi kedua memiliki aktivitas yang lebih rendah terhadap kokus Gram-positif, tetapi lebih baik terhadap basil Gram-negatif dibandingkan generasi pertama. Antibiotik ini sering digunakan untuk mengobati infeksi saluran pernapasan, seperti bronkiolitis dan pneumonia. Indikasi lainnya meliputi infeksi tulang, saluran pernapasan, saluran genitourinaria, saluran empedu, aliran darah, otitis media, dan profilaksis pembedahan. Selain mencakup bakteri Gram-negatif yang sensitif terhadap sefalosporin generasi pertama, kelompok ini juga aktif terhadap *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter aerogenes*, *Neisseria* spp., dan *Serratia marcescens*.[41]

2.1.2.2.2.4.3 Golongan Sefalosporin Generasi Keempat (sefepim)

Sefepim merupakan satu-satunya sefalosporin generasi keempat. Antibiotik ini memiliki spektrum luas dan mampu menembus cairan serebrospinal. Adanya gugus amonium kuarterner pada struktur sefepim meningkatkan kemampuannya menembus membran luar bakteri Gram-negatif. Seperti sefotaksim dan seftriakson, sefepim aktif terhadap *Streptococcus pneumoniae* dan *Staphylococcus aureus* yang sensitif terhadap metisilin (MSSA). Selain itu, sefepim juga memiliki aktivitas terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, serupa dengan seftazidim. Di samping mencakup bakteri Gram-negatif yang juga sensitif terhadap sefalosporin generasi ketiga, seperti *Neisseria* spp., *Haemophilus influenzae*, dan famili *Enterobacteriaceae*, sefepim juga aktif terhadap basil Gram-negatif

penghasil β-laktamase. Meskipun efektif terhadap bakteri Gram-positif maupun Gram-negatif, penggunaannya umumnya dicadangkan untuk infeksi sistemik berat yang disebabkan oleh organisme multiresisten.(41)

2.1.2.2.2.4.4 Golongan Sefalosporin Generasi Kelima (seftarolin dan seftobiprol)

Sefalosporin generasi kelima meliputi seftarolin dan seftobiprol. Seftarolin merupakan antibiotik berspektrum luas yang aktif terhadap berbagai bakteri Gram-positif dan Gram-negatif yang sensitif. Karakteristik yang membedakannya dari sefalosporin lain adalah aktivitas terhadap *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Selain itu, seftarolin juga memiliki aktivitas terhadap *Listeria monocytogenes* dan *Enterococcus faecalis*, tetapi tidak aktif terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. Seftobiprol, yang saat sumber tersebut ditulis masih menunggu persetujuan dari United States *Food and Drug Administration* (FDA), memiliki aktivitas terhadap MRSA, *Enterococcus faecalis*, dan *Streptococcus pneumoniae* yang resisten terhadap penisilin.(41)

2.1.2.3 Resistensi Antimikroba pada *Salmonella* Typhi

Perkembangan resistensi antimikroba pada *S. typhi* merupakan salah satu tantangan terbesar dalam tata laksana demam tifoid saat ini dan secara langsung berpengaruh terhadap pemilihan antibiotik, efektivitas terapi, dan lama rawat inap pasien.(1,42) Resistensi *S. typhi* terhadap antibiotik tidak timbul sekaligus, melainkan berkembang secara bertahap seiring tekanan seleksi akibat penggunaan antibiotik yang intensif, melalui mekanisme mutasi spontan dan transfer gen resistensi horizontal melalui plasmid atau elemen genetik yang dapat berpindah.(42,43)

Terminologi kunci yang digunakan dalam konteks resistensi *S. typhi* perlu dipahami dengan jelas. *Multidrug-resistant* (MDR) *S. typhi* didefinisikan sebagai resistensi simultan terhadap tiga antibiotik lini pertama historis, yaitu kloramfenikol, ampisilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol.(43) Resistensi MDR pertama kali dilaporkan secara masif pada akhir 1980-an dan awal 1990-an, terutama dari kawasan Asia Selatan dan Asia Tenggara, serta Afrika, dan secara cepat menyebar secara global akibat dominasi galur *S. typhi* haplotipe H58. (42,43)

Ancaman terbesar yang muncul dalam satu dekade terakhir adalah kemunculan *extensively drug-resistant* (XDR) *S. typhi*, yang pertama kali diidentifikasi secara massal di Provinsi Sindh, Pakistan, sejak November 2016. Galur XDR ini didefinisikan sebagai *S. typhi* yang resistan terhadap seluruh antibiotik MDR ditambah resistensi terhadap fluorokuinolon dan sefalosporin generasi ketiga. Karakterisasi genomik menggunakan *whole-genome sequencing* terhadap lebih dari 80 isolat XDR mengungkap bahwa resistensi terhadap fluorokuinolon diperantarai oleh gen *qnrS* pada plasmid IncY, sementara resistensi terhadap sefalosporin generasi ketiga diperantarai oleh gen *blaCTX-M-15* yang mengode enzim *extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL) yang mampu menghidrolisis cincin beta-laktam sefalosporin generasi ketiga, dengan gen ini juga terlokalisasi pada plasmid yang sama. Kemampuan *S. typhi* untuk bertransformasi dari MDR menjadi XDR hanya melalui akuisisi satu plasmid tunggal merupakan temuan yang sangat mengkhawatirkan dari perspektif kesehatan masyarakat, karena menunjukkan bahwa penyebaran resistensi dapat terjadi dengan kecepatan yang jauh melampaui kemampuan sistem pengawasan konvensional untuk mendeteksinya.[29,31] Meskipun galur XDR belum dilaporkan secara endemis di Indonesia, laporan kasus impor dan konsep bahwa galur ini mampu menyebar secara global melalui perjalanan internasional menjadi peringatan serius bagi sistem kesehatan Indonesia untuk memperkuat pengawasan resistensi antimikroba secara lokal.[31,43]

2.1.2.4 Rekomendasi Antibiotik Terkini

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2006 mengenai Pedoman Pengendalian Demam Tifoid, terapi demam tifoid pada anak dapat menggunakan beberapa pilihan antibiotik. Pilihan pertama meliputi kloramfenikol, kotrimoksazol, ampisilin atau amoksisilin. Lini kedua yaitu seftriakson, sefiksim, dan kuinolon. Pemberian kuinolon tidak dianjurkan untuk anak dibawah 18 tahun karena dapat mengganggu proses pertumbuhan tulang.[5]

Temuan tersebut juga didukung oleh penelitian Idrus HH, *et al.* tahun 2023 yang melaporkan bahwa antibiotik yang paling banyak digunakan pada pasien demam tifoid adalah seftriakson, terutama pada pasien dengan maupun tanpa

komplikasi. Meskipun secara pedoman seftriakson termasuk antibiotik lini kedua, penggunaannya dalam praktik klinis cukup tinggi karena memiliki spektrum antibakteri yang luas, penetrasi jaringan yang baik, aktivitas terhadap bakteri Gram positif maupun Gram negatif, serta angka resistensi yang relatif rendah sehingga dinilai efektif dalam tata laksana demam tifoid di rumah sakit.[11]

Pada tingkat global, rekomendasi terkini yang dikeluarkan oleh WHO dan berbagai otoritas kesehatan mengarah pada pertimbangan penggunaan azitromisin sebagai alternatif untuk kasus tanpa komplikasi di wilayah dengan prevalensi resistensi fluorokuinolon yang tinggi, karena azitromisin memiliki penetrasi intrasel yang sangat baik sehingga efektif mengeliminasi *S. typhi* dari kompartemen makrofag.[24,29] Untuk kasus MDR yang terkonfirmasi, sefalosporin generasi ketiga tetap menjadi pilihan utama, sementara untuk kasus XDR yang teridentifikasi, karbapenem merupakan pilihan terapi yang tersisa bersama azitromisin pada kasus yang belum mengalami resistensi terhadap keduanya.[27,31]

2.1.3 Usia Sekolah dan Demam Tifoid

2.1.3.1 Definisi Usia Sekolah

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 25 Tahun 2014, Anak Usia Sekolah secara legal didefinisikan sebagai kelompok anak yang telah melewati usia 6 tahun hingga sebelum mereka mencapai umur 18 tahun. Pada rentang usia ini, negara mengamanatkan pelaksanaan pelayanan kesehatan yang komprehensif, salah satunya diwujudkan melalui program Usaha Kesehatan Sekolah (UKS). Melalui wadah tersebut, anak-anak tidak hanya mendapatkan layanan kesehatan fisik, tetapi juga memperoleh pendidikan kesehatan serta pembinaan lingkungan belajar yang sehat. Segala upaya intervensi ini secara khusus ditargetkan agar setiap anak memiliki kompetensi sosial yang baik serta mampu menerapkan pola hidup bersih dan sehat (PHBS) dalam kesehariannya.[45]

2.1.3.2 Karakteristik Klinis Demam Tifoid pada Usia Sekolah

Karakteristik klinis demam tifoid pada anak usia sekolah menunjukkan manifestasi yang cenderung lebih ringan dan bervariasi apabila dibandingkan dengan kelompok pasien dewasa.[4] Studi deskriptif terhadap 46 anak usia 5–14 tahun dengan demam tifoid yang dirawat di RSU Royal Prima Medan periode

Agustus 2022–Februari 2023 menemukan bahwa seluruh pasien mengalami demam, mual, muntah, dan diare sebagai gejala utama, dengan nyeri abdomen ditemukan pada 10,9% kasus sebagai keluhan tambahan. Proporsi laki-laki yang lebih tinggi (27 dari 46 pasien atau 58,7%) mengonfirmasi pola distribusi jenis kelamin yang konsisten dengan data epidemiologi regional, dan seluruh pasien mendapatkan terapi sefalosporin generasi ketiga berupa seftriakson atau sefiksim sebagai pilihan terapi utama.[46]

2.1.3.3 Respons Terapi Antibiotik pada Usia Sekolah

Respons terapi antibiotik pada anak-anak usia sekolah yang menderita demam tifoid menunjukkan tantangan klinis yang signifikan akibat perubahan sensitivitas bakteri. Meskipun antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga seperti ceftriaxon dan cefixim tetap menjadi pilihan utama, *defervescence* pada pasien anak membutuhkan waktu rata-rata sekitar 6,4 hari. Penelitian yang dilakukan oleh Dahiya S, *et al.* tahun 2019 menunjukkan bahwa terdapat sekitar 10 persen kasus di mana anak-anak tidak menunjukkan perbaikan klinis (gagal respons) walaupun hasil uji laboratorium menyatakan bakteri mereka seharusnya sensitif terhadap obat tersebut. Kondisi ini memicu kebutuhan intervensi medis tambahan berupa kombinasi antibiotik lain, seperti ofloxacin atau azithromycin, guna mengatasi demam yang membandel dan mencegah komplikasi lebih lanjut pada anak.[47]

Dalam pelaksanaan penelitian Kuehn R, *et al.* tahun 2022 fokus utama respons terapi diarahkan pada evaluasi tiga luaran primer, yaitu tingkat kegagalan klinis, kegagalan mikrobiologis, serta risiko kambuh (relaps). Selain itu, memantau beberapa luaran sekunder untuk mendapatkan gambaran yang lebih komprehensif. Luaran sekunder tersebut mencakup durasi waktu hingga demam reda (*defervescence*), lama masa perawatan di rumah sakit, status pembawa bakteri pada feses selama masa pemulihan (*convalescent faecal carriage*), serta munculnya efek samping yang tidak diinginkan.[16]

2.1.4 Lama Rawat Inap

2.1.4.1 Definisi dan Pengukuran Lama Rawat Inap

Lama rawat inap secara definitif diartikan sebagai total durasi hari yang dihabiskan oleh seorang pasien rawat inap saat menjalani masa perawatan di rumah sakit dalam satu kali periode kunjungan atau admisi. Indikator ini memegang peranan krusial bagi manajemen fasilitas kesehatan guna memproyeksikan kebutuhan tempat tidur, mengevaluasi efisiensi alur pasien, serta memantau pemanfaatan anggaran biaya. Dalam ranah pemodelan dan metodologi riset, pengukuran terhadap metrik lama rawat inap ini umumnya diekstraksi ke dalam dua bentuk karakteristik data utama, yaitu sebagai variabel kontinu (seperti perhitungan jumlah hari riil secara spesifik) atau diubah menjadi data kategorikal (misalnya klasifikasi kelompok waktu tertentu seperti *short-stay* dan *long-stay*). Selain itu, pendekatan aritmatika dasar sering kali mengukur nilai tengah melalui kalkulasi rata-rata (*mean*) yang diperoleh dari akumulasi total hari rawat inap dibagi jumlah admisi pasien berkarakteristik diagnosis sejenis. Meski demikian, literatur ini mengingatkan bahwa perhitungan nilai rata-rata tersebut terkadang kurang representatif karena distribusi data lama rawat inap di lapangan cenderung memiliki kemencengan yang ekstrem (*highly skewed*).[48]

2.1.4.2 Lama Rawat Inap pada Demam Tifoid Anak

Lama rawat inap pada pasien anak dengan demam tifoid di rumah sakit bervariasi, yaitu berkisar antara 2 hingga 35 hari. Variasi durasi ini dipengaruhi oleh tingkat keparahan gejala klinis dan munculnya komplikasi, seperti gangguan perut yang berat, muntah terus-menerus, ketidakmampuan menerima obat oral, hingga kondisi komplikasi seperti hepatitis dan ensefalopati yang mengharuskan pasien dirawat di bangsal. Selain itu, pola penggunaan antibiotik turut memengaruhi masa rawat inap, di mana pasien yang tidak merespons pengobatan lini pertama memerlukan tambahan kombinasi antibiotik sehingga memicu terjadinya perpanjangan masa tinggal di rumah sakit (*prolonged hospitalization*). Terkait kebijakan pemulangan, pihak institusi menetapkan bahwa pasien baru diperbolehkan pulang satu hari setelah kondisi demamnya benar-benar reda,

meskipun bagi pasien yang sudah stabil, pengobatan dapat dilanjutkan di rumah menggunakan antibiotik oral.[47]

2.1.4.3 Faktor-Faktor yang Memengaruhi Lama Rawat Inap

Kemampuan tubuh manusia dalam bertahan dan melawan serangan infeksi bakteri *Salmonella enterica* sangat bergantung pada kekuatan sistem imunitas seluler (*cellular immunity*) inang. Karakteristik bakteri ini yang bersifat intraselular membuat kelompok individu dengan status imunokompromais memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk mengalami manifestasi klinis yang berat. Secara khusus, fenomena penyebaran infeksi bakteri *Salmonella* non-tifoid yang bersifat invasif (*invasive non-typhoidal Salmonella* / iNTS) serta epidemi berurutan dari penyakit tifoid yang parah sangat erat kaitannya dengan populasi pasien yang mengalami penurunan kekebalan tubuh yang berat, seperti individu yang hidup dengan HIV/AIDS, anak-anak yang mengalami malnutrisi berat, atau pasien dengan malaria berat.[1]

Manifestasi infeksi ini di komunitas biasanya ditandai ketika seorang pasien telah mengalami gejala demam yang berlangsung selama 3 hingga 4 hari atau bahkan lebih lama. Akibat akses yang mudah terhadap obat-obatan di negara-negara berkembang, masyarakat sering kali melakukan pengobatan mandiri (*self-medication*) dengan membeli antibiotik tanpa resep dokter di apotek atau toko obat setempat sebelum mereka memutuskan untuk datang dan dirawat di rumah sakit. Oleh sebab itu, dalam konteks uji klinis untuk mengevaluasi efektivitas obat, riwayat penggunaan antibiotik dalam waktu 72 jam terakhir sebelum skrining sering kali dijadikan sebagai kriteria eksklusi utama guna menghindari bias hasil pemeriksaan kultur dan penilaian efektivitas terapi.[1,16]

Namun, fenomena pengobatan mandiri tersebut sering kali diperparah oleh resistensi antibiotik (*Antimicrobial Resistance*/AMR) yang bertindak sebagai faktor pendorong utama yang memperlama masa sakit pasien sebelum mereka sempat dibawa ke rumah sakit. Ketika pasien mengonsumsi antibiotik empiris yang ternyata tidak mampu membunuh bakteri resistan tersebut, pengobatan di tingkat komunitas menjadi tidak efektif sehingga gejala demam terus berlanjut dan memanjang hingga melampaui kurun waktu 10 hari. Pola resistansi terhadap obat-

obatan ini secara tidak langsung menjerumuskan pasien ke dalam lingkaran penundaan penanganan. Akibatnya, perkembangan penyakit menjadi tidak terkontrol dan terus berjalan menuju fase komplikasi yang membahayakan nyawa di rumah akibat tertundanya inisiasi pengobatan lini kedua yang jauh lebih efektif.[26]

Berdasarkan penelitian Cruz Espinoza LM, *et al*. tahun 2019, angka penundaan masuk rumah sakit atau yang disebut dengan *Days of Disease at Hospitalization* (DDA) dikategorikan menjadi dua kelompok batas waktu (*cutoff point*), yaitu masa DDA kurang dari 10 hari dan masa DDA yang mencapai atau lebih dari 10 hari. Pasien yang baru mendapatkan perawatan di rumah sakit saat penyakitnya telah berjalan selama 10 hari atau lebih (DDA ≥ 10hari) menunjukkan tingkat keparahan gejala yang jauh lebih tinggi, dengan akumulasi persentase kasus komplikasi mencapai 36%. Sebaliknya, pasien yang datang lebih awal ke fasilitas kesehatan (DDA < 10 hari) memiliki risiko yang jauh lebih rendah dengan prevalensi komplikasi hanya sebesar 16%. Secara statistik, penundaan perawatan hingga melewati batas 10 hari ini meningkatkan risiko menderita komplikasi penyakit yang parah hingga tiga kali lipat lebih besar.[26]

Secara lebih spesifik, tingginya angka kemunculan komplikasi serius pada kelompok DDA yang panjang tersebut rupanya dipicu oleh keterlambatan terapi efektif atau penundaan dalam pemberian obat antibiotik yang tepat di awal masa infeksi. Penundaan intervensi medis tersebut memberi peluang bagi bakteri *Salmonella typhi* untuk terus berkembang biak dan merusak sistem organ pasien.[26]

Keterlambatan dalam menginisiasi terapi antibiotik yang tepat dan efektif pada kasus demam enterik berkorelasi langsung dengan peningkatan risiko terjadinya komplikasi yang mengancam jiwa, seperti perforasi usus (kebocoran usus) dan perdarahan saluran cerna yang parah. Munculnya strain bakteri yang kebal terhadap banyak obat (*multidrug-resistant* / MDR) serta penemuan klon yang kebal secara luas (*extensively drug-resistant* / XDR) di berbagai belahan dunia memperparah risiko keterlambatan ini. Ketika lini pertama pengobatan standar tidak lagi mempan, keterlambatan dalam menyadari kegagalan terapi empiris dan

keterlambatan dalam menggantinya dengan pilihan antibiotik lini ketiga (seperti sefalosporin generasi ketiga atau azitromisin) memicu perpanjangan masa sakit dan meningkatkan angka kematian pasien secara signifikan.[1,16]

Lebih jauh lagi, dampak kerusakan organ akibat perkembangan bakteri tersebut termanifestasi nyata melalui berbagai macam komplikasi berat, yang menjadi salah satu poin klinis sangat krusial. Gambaran klinis umum penyakit ini sangat bervariasi dari taraf yang ringan hingga tingkatan yang parah. Bentuk manifestasi penyakit yang berat dan komplikasi klinis yang dialami oleh pasien meliputi kejadian sepsis atau syok septik sebesar 10,1%, peradangan pada organ hati atau hepatitis sebesar 8,9%, perdarahan pada area saluran pencernaan sebesar 5,7%, gangguan fungsi otak atau ensefalopati sebesar 4,4%, hingga kondisi kebocoran atau perforasi pada organ usus sebesar 0,6%. Adanya peningkatan derajat keparahan penyakit melalui komplikasi-komplikasi berbahaya tersebut terbukti berakibat fatal karena mampu menaikkan angka mortalitas atau tingkat kematian pasien anak hingga menyentuh angka 2,5%, di mana kasus kematian di rumah sakit tersebut seluruhnya dipicu oleh kondisi infeksi sistemik yang berat atau sepsis berat.[49]

Selaras dengan dampak penundaan penanganan di tingkat komunitas tersebut, penelitian lain juga menyoroti faktor-faktor yang memengaruhi kondisi pasien selama masa perawatan**.** Berdasarkan hasil penelitian Rahman D, *et al*. tahun 2024 mengenai pasien demam tifoid di Rumah Sakit Ibnu Sina, terdapat beberapa faktor penting yang secara nyata memengaruhi durasi rawat inap pasien. Hasil analisis statistik dalam laporan tersebut membuktikan bahwa kelompok usia pasien memiliki kaitan yang sangat signifikan terhadap lamanya waktu perawatan di rumah sakit. Selain umur, pemilihan golongan antibiotik yang digunakan sebagai terapi medis bagi penderita juga terbukti secara nyata memengaruhi kecepatan masa pemulihan dan durasi tinggal selama rawat inap. Faktor klinis lain yang memiliki hubungan erat dengan penentuan lama hari rawat pasien adalah hasil pemeriksaan tes widal. Di sisi lain, sebagian besar penderita demam tifoid di rumah sakit tidak mengalami komplikasi klinis berkat kondisi status gizi yang tergolong cukup baik. Adanya status gizi yang memadai ini sangat membantu tubuh penderita dalam

menekan dampak infeksi bakteri sehingga penyakit yang dialami cenderung bersifat lebih ringan.[50]

Evaluasi terhadap keberhasilan respons terapi antibiotik pada pasien demam tifoid diukur secara ketat melalui beberapa parameter klinis dan laboratoris yang objektif. Parameter pertama adalah waktu penurunan demam (*time to defervescence*), yang dihitung berdasarkan jumlah hari yang dibutuhkan sejak antibiotik pertama kali diberikan hingga suhu tubuh pasien turun dan stabil di angka 37,5°C atau kurang selama minimal 24 jam berturut-turut. Parameter kedua adalah kegagalan klinis (*clinical failure*), yang ditandai dengan menetap atau memburuknya gejala klinis setelah beberapa hari pengobatan sehingga memerlukan perubahan atau penambahan jenis antibiotik. Parameter ketiga adalah kegagalan mikrobiologis (*microbiological failure*), yang dibuktikan melalui hasil kultur darah atau feses yang tetap positif menunjukkan adanya bakteri *Salmonella typhi* atau *paratyphi* pada hari ke-3 hingga ke-9 setelah pengobatan dimulai atau setelah terapi selesai. Parameter terakhir adalah kekambuhan (relaps), yaitu munculnya kembali gejala demam enterik yang terkonfirmasi secara mikrobiologis melalui kultur positif dalam kurun waktu 28 hari setelah pasien dinyatakan sembuh dan keluar dari rumah sakit.[16]

2.1.4.4 Perbedaan Lama Rawat Inap berdasarkan golongan antibiotik

Secara farmakologis, perbedaan lama rawat inap antar golongan antibiotik pada demam tifoid dapat dijelaskan melalui perbedaan mekanisme kerja, kecepatan bakterisidal, dan rute pemberian. Antibiotik golongan amfenikol seperti kloramfenikol bersifat bakteriostatik dan bekerja lambat karena hanya menghambat pertumbuhan bakteri tanpa membunuhnya secara langsung, sedangkan sefalosporin generasi ketiga seperti seftriakson bersifat bakterisidal dengan spektrum luas terhadap bakteri gram negatif.[51] Perbedaan sifat kerja obat inilah yang menjadi dasar teoritis mengapa golongan antibiotik yang berbeda berpotensi menghasilkan luaran klinis, termasuk lama rawat inap, yang berbeda pula.

Hasil penelitian mengenai perbedaan lama rawat inap berdasarkan golongan antibiotik pada demam tifoid masih menunjukkan ketidakkonsistenan antar studi. Rampengan NH tahun 2013 dalam penelitian kohort retrospektif terhadap 161 anak

usia 6 bulan sampai 13 tahun di RSU Prof. Dr. R.D. Kandou Manado menemukan bahwa rerata lama rawat inap pada kelompok kloramfenikol, tiamfenikol, sefiksim, dan azitromisin berkisar antara 4,4 hingga 4,8 hari, dan hasil uji ANOVA menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna di antara keempat golongan antibiotik tersebut.[12] Temuan serupa dilaporkan oleh Nurhanif M, *et al*. tahun 2020 pada pasien anak demam tifoid tanpa komplikasi di RS Putra Bahagia Cirebon, yang juga tidak menemukan perbedaan efektivitas antibiotik yang bermakna terhadap lama perawatan.[13]

Sebaliknya, penelitian yang dilakukan oleh Puspitasari G, *et al.* tahun 2023 di RSAU dr. Siswanto Lanud Adi Soemarmo justru menemukan hasil yang berlawanan. Dengan menggunakan uji One Way ANOVA pada pasien rawat inap dewasa, kombinasi sefiksim dan seftriakson injeksi memberikan lama rawat inap tersingkat yaitu 2,15 hari dengan nilai signifikansi p=0,024, yang berarti terdapat perbedaan bermakna antar regimen antibiotik yang digunakan.[14] Hasil yang lebih tegas ditunjukkan oleh Zalfa S, *et al*. tahun 2024 pada pasien tifoid pediatri di RSUD Kajen Kabupaten Pekalongan. Penelitian ini membandingkan langsung dua golongan sefalosporin generasi ketiga, seftriakson dan sefiksim, dan mendapatkan rerata lama rawat inap 4,21 hari pada kelompok seftriakson dibandingkan 6 hari pada kelompok sefiksim.[15]

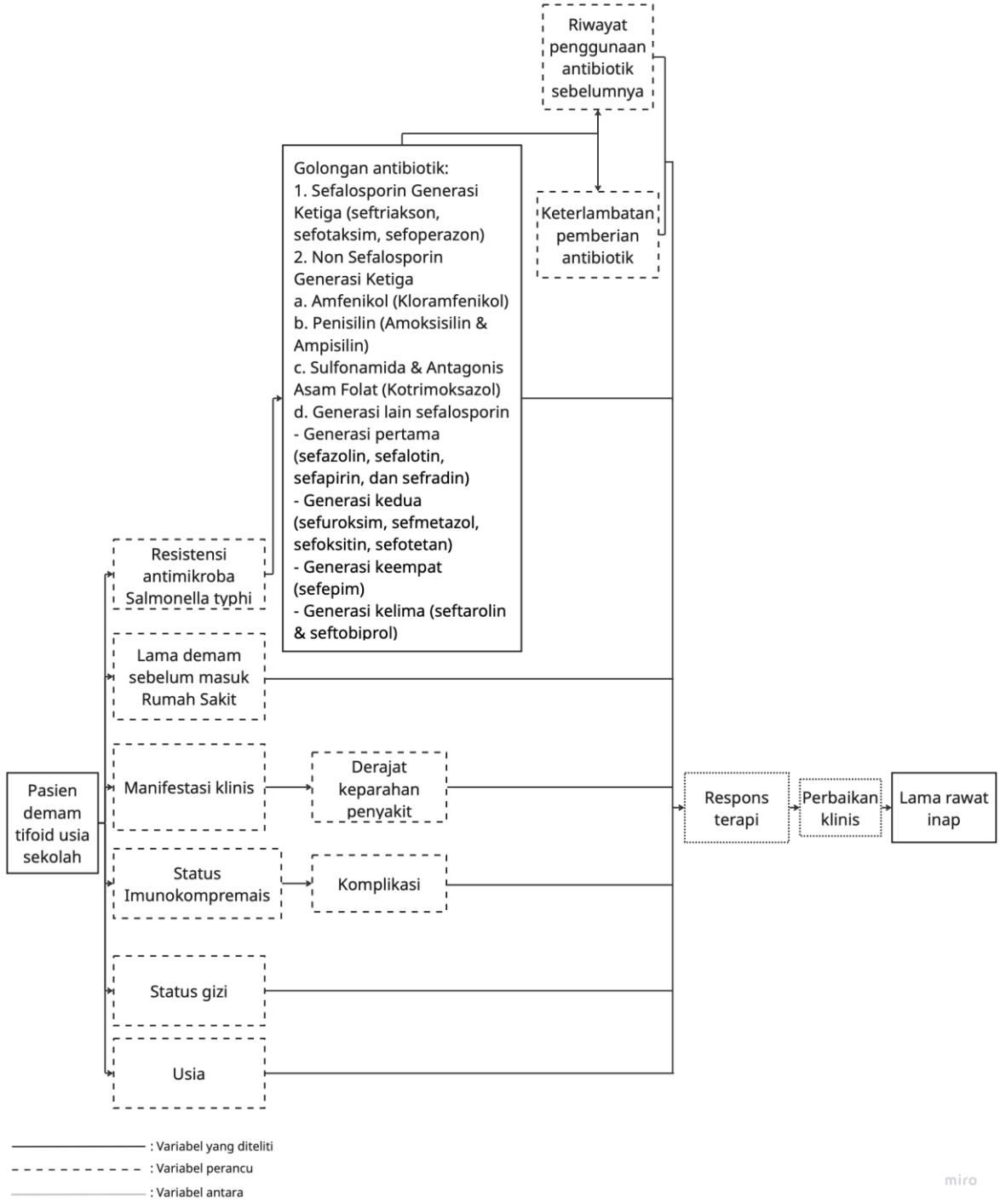
Kondisi ini menunjukkan adanya gap penelitian yang relevan untuk dikaji lebih lanjut, khususnya pada populasi anak usia sekolah dengan desain studi *cross sectional* retrospektif berbasis data rekam medis. Kesenjangan bukti ini memperkuat perlunya penelitian yang dirancang secara spesifik untuk menjawab pertanyaan mengenai hubungan golongan antibiotik dengan lama rawat inap pada populasi anak usia sekolah sebagai unit analisis tersendiri, dengan metodologi yang terstandar dan populasi yang homogen.

2.2 Ringkasan pustaka

Tabel 1. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Puspitasari G, *et al.*[14]	RSAU dr. Siswanto Lanud Adi Soemarmo, Indonesia; 2023	Retrospektif	52 pasien demam tifoid rawat inap > 18 tahun	Jenis dan kombinasi antibiotik vs efektivitas terapi dan lama rawat inap	Selama periode perawatan Januari-Desember 2022 (12 bulan)	Terdapat perbedaan lama rawat inap antar antibiotik yang diberikan; kombinasi sefiksim dan seftriakson memiliki lama rawat inap terpendek (p=0,024 < 0,05)
Zalfa S, *et al.*[15]	Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kajen Kabupaten Pekalongan; 2024	Observasional *cross-sectional* prospektif	34 pasien demam tifoid rawat inap usia 1-18 tahun	Jenis antibiotik sefalosporin generasi ketiga vs efektivitas terapi dan lama rawat inap	Selama periode perawatan 26 Maret-26 April 2024 (1 bulan)	Terdapat perbedaan lama rawat inap dengan antibiotik yang diberikan; seftriakson memiliki rata-rata lama rawat inap 4,21 hari (p=0,000 < 0,05)
Rampengan NH[12]	RSU Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, Indonesia; 2013	Kohort prospektif komparatif	161 anak usia 6 bulan-13 tahun demam tifoid tanpa komplikasi	Golongan antibiotik (kloramfenikol, tiamfenikol, sefiksim, azitromisin) vs waktu bebas demam dan lama rawat inap	Selama periode perawatan Juli 2007-Juni 2012 (5 tahun)	Tidak terdapat perbedaan bermakna lama rawat inap antar keempat antibiotik; rerata lama rawat inap: kloramfenikol 4,4 hari, azitromisin 4,6 hari, tiamfenikol dan sefiksim masing-masing 4,8 hari (p=0,6 > 0,05)
Nurhanif M, *et al.*[13]	Rumah Sakit Putera Bahagia Cirebon; 2020	Retrospektif observasi analitik	117 anak usia 1-15 tahun demam tifoid tanpa komplikasi	Jenis antibiotik vs waktu bebas demam dan lama rawat inap	Selama periode perawatan tahun 2011-2014 (4 tahun)	Tidak terdapat perbedaan bermakna lama rawat inap dengan antibiotik yang digunakan

2.3 Kerangka teori

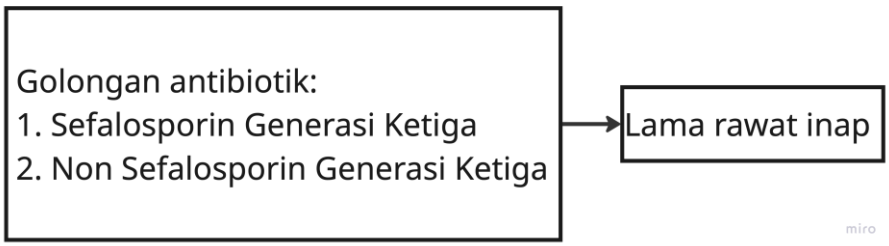


Gambar 1. Kerangka teori penelitian

Diadaptasi dari Crump J, *et al.* (2015)[1], Pedoman Pengendalian Demam Tifoid Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia (2006)[5], Kalra SP, *et al.* (2003)[9], Idrus, *et al*. (2023)[11], Kuehn R, *et al*. (2022)[16], Cruz Espinoza L, *et al.* (2022)[26], Bui T, *et al. (2024)*[41], Lestari R, Arguni E (2017)[49], Rahman D, *et al.* (2024)[50]

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep penelitian

3.1.1 Variabel Penelitian

3.1.1.1 Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah lama rawat inap pada pasien demam tifoid usia sekolah.

3.1.1.2 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah golongan antibiotik yang diberikan pada pasien demam tifoid usia sekolah.

3.2. Definisi operasional

Tabel 2. Definisi operasional variabel penelitian

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Mengukur	Hasil Ukur	Skala	Referensi
Lama rawat inap	Jumlah hari pasien menjalani perawatan di rumah sakit selama satu episode perawatan sejak masuk (*admission*) hingga keluar (*discharge*)	Rekam medis pasien	Menghitung selisih tanggal keluar rumah sakit dengan tanggal masuk rumah sakit dalam satuan hari	Lama hari perawatan	Rasio	Stone K, *et al.*[48], Pratiwi RI, *et al.*[52]
Golongan antibiotik	Golongan antibiotik utama yang diberikan secara intravena selama perawatan pasien demam tifoid berdasarkan data rekam medis. Antibiotik dikelompokkan menjadi sefalosporin generasi ketiga dan non-sefalosporin generasi ketiga	Rekam medis pasien	Menelusuri jenis antibiotik yang tercatat pada rekam medis pasien kemudian mengelompokkannya berdasarkan golongan antibiotik	1=Sefalosporin generasi ketiga intravena 2=Non Sefalosporin generasi ketiga intravena	Nominal	Pedoman Pengendalian Demam Tifoid Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia[5], Kalra SP, *et al.*[9], Bui T, *et al.*[41] Dahiya S, *et al.*[47]
Usia sekolah	Anak yang berusia lebih dari 6 tahun sampai belum genap berusia 18 tahun	Rekam medis pasien	Menghitung selisih antara tanggal lahir dan tanggal masuk rawat inap yang tercatat di rekam medis, dinyatakan dalam satuan tahun	Usia dalam tahun	Rasio	Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia[45]
Komplikasi	Kondisi klinis tambahan yang timbul akibat perjalanan penyakit demam tifoid, meliputi antara lain peningkatan	Rekam medis pasien	Data komplikasi diambil dari diagnosis yang tercantum dalam rekam medis pasien selama masa rawat inap, baik yang tertulis sebagai	1=Dengan komplikasi 2=Tanpa komplikasi	Nominal	Cruz Espinoza LM, *et al.*[26]

	aminotransferase,, cedera ginjal akut, anemia, asites transfusi darah, supresi sumsum tulang, perdarahan atau perforasi, kebingungan, perubahan status sensorium, kolesistitis episode sianosis, penurunan tingkat kesadaran, ensefalopati perdarahan saluran cerna, perdarahan, hemolisis syok hemodinamik, anemia hemolitik, hepatitis, hipotermia, ileitis, perforasi usus, abses hati, hipoplasia sumsum tulang, meningitis, miokarditis, komplikasi neuropsikiatri, nefritis, osteomielitis, ileus paralitik, gagal sirkulasi perifer, peritonitis, efusi pleura, pneumonia/bronkopneumonia, psikosis, gangguan fungsi ginjal, SIADH *(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone)*, kejang, sindrom sepsis, anemia berat, stupor atau koma, trombositopenia sementara		diagnosis sekunder maupun catatan perjalanan klinis dokter yang merawat			
Status imunokompremais	Kondisi terganggunya kompetensi imun yang dapat bersifat primer (bawaan, misalnya defisiensi imun kongenital) atau sekunder (didapat, akibat penyakit	Rekam medis pasien	Ditelusuri melalui rekam medis pasien, meliputi riwayat penyakit dahulu dan diagnosis penyerta (komorbiditas) yang tercatat	1=Imunokompeten 2=imunokompremais	Nominal	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)[53]

	seperti HIV/AIDS, keganasan, transplantasi organ, atau terapi imunosupresif)

BAB IV
METODE

4.1 Desain

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* retrospektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara golongan antibiotik yang diberikan dengan lama rawat inap pada pasien demam tifoid usia sekolah berdasarkan data rekam medis pasien.

4.2 Lokasi dan waktu

Penelitian menggunakan data rekam medis pasien demam tifoid di Rumah Sakit Umum Daerah Budhi Asih Jakarta Timur periode Januari 2024 – Desember 2025. Pengambilan data penelitian dilakukan pada tahun 2026 setelah mendapatkan izin penelitian.

4.3 Populasi dan subjek

4.3.1 Populasi

4.3.1.1 Populasi target

Populasi target dalam penelitian ini adalah seluruh pasien anak usia sekolah (6-<18tahun) yang didiagnosis demam tifoid dan mendapatkan terapi antibiotik intravena selama perawatan di rumah sakit.

4.3.1.2 Populasi terjangkau

Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah pasien usia sekolah (6-<18 tahun) dengan diagnosis demam tifoid yang menjalani rawat inap dan mendapatkan terapi antibiotik intravena di Rumah Sakit Umum Daerah Budhi Asih Jakarta Timur selama periode penelitian serta memiliki data rekam medis yang lengkap.

4.3.2 Subjek

4.3.2.1 Kriteria pemilihan subjek

Kriteria Inklusi:

1. Pasien anak usia sekolah (6-<18 tahun) yang dirawat inap dengan diagnosis medis demam tifoid.

2. Pasien yang mendapatkan terapi antibiotik intravena golongan sefalosporin generasi ketiga atau golongan non sefalosporin generasi ketiga selama perawatan.
3. Pasien dengan data rekam medis yang lengkap terkait variabel penelitian.
4. Pasien yang memiliki hasil pemeriksaan penunjang definitif positif (tes Widal, tes TUBEX, PCR, kultur feses atau kultur darah)

Kriteria Eksklusi:

1. Pasien yang pulang atas permintaan sendiri (APS) sebelum terapi selesai.
2. Pasien yang dirujuk sebelum terapi selesai.
3. Pasien yang telah memiliki komplikasi dan imunokompromais.
4. Pasien yang mendapat kombinasi antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga dengan antibiotik golongan non sefalosporin generasi ketiga.

4.3.2.2 Perhitungan jumlah subjek

Penentuan jumlah subjek penelitian diawali dengan pelaksanaan studi pendahuluan di Rumah Sakit Budhi Asih Jakarta Timur. Berdasarkan hasil studi pendahuluan melalui penelusuran data rekam medis, diperoleh sebanyak 189 pasien demam tifoid usia sekolah yang memenuhi kriteria penelitian selama periode Januari 2024–Desember 2025. Jumlah tersebut kemudian digunakan sebagai populasi (N) dalam perhitungan besar sampel penelitian. Diambil *total sampling* setelah memenuhi kriteri inklusi dan eksklusi.

4.3.2.3 Teknik pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *total sampling*.

4.4 Bahan dan Instrumen Penelitian

4.4.1 Bahan Penelitian

Penelitian ini menggunakan bahan berupa data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien demam tifoid usia sekolah (6-<18 tahun) yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Umum Daerah Budhi Asih Jakarta Timur selama periode Januari 2024 hingga Desember 2025. Data yang dikumpulkan meliputi karakteristik subjek penelitian, yaitu usia dan jenis kelamin, data diagnosis demam tifoid, data terapi antibiotik yang diberikan selama masa perawatan, serta data lama rawat inap

pasien. Seluruh data diperoleh melalui bagian rekam medis rumah sakit setelah peneliti mendapatkan izin penelitian dan persetujuan etik.

4.4.2 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien sebagai sumber utama data penelitian yang memuat informasi klinis pasien selama menjalani perawatan di rumah sakit.

4.5 Analisis Statistik

4.5.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan karakteristik masing-masing variabel penelitian. Variabel golongan antibiotik disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi dan persentase. Variabel lama rawat inap disajikan dalam bentuk rerata dan simpangan baku apabila data berdistribusi normal, atau median dan rentang interkuartil apabila data tidak berdistribusi normal.

4.5.2 Analisis Bivariat

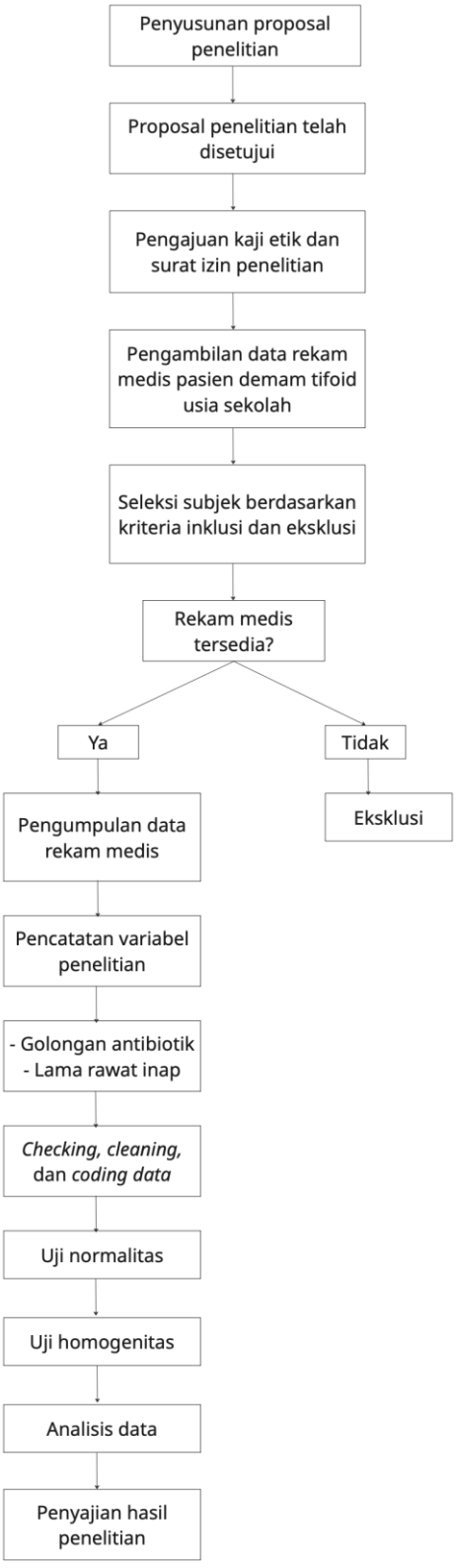
Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara golongan antibiotik dengan lama rawat inap pada pasien demam tifoid usia sekolah. Sebelum dilakukan analisis, data lama rawat inap diuji normalitasnya. Pada jumlah sampel <50 digunakan uji *Shapiro-Wilk*, sedangkan pada jumlah sampel ≥50 digunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas varians menggunakan *Levene's test*. Apabila data berdistribusi normal dan varians kedua kelompok homogen ($p \geq 0,05$), maka digunakan *Independent t-test* untuk membandingkan rerata lama rawat inap antara kelompok pasien yang mendapatkan antibiotik golongan sefalosporin generasi III dan kelompok pasien yang mendapatkan antibiotik non-sefalosporin generasi III. Apabila data berdistribusi normal tetapi varians kedua kelompok tidak homogen ($p<0,05$), maka digunakan *Welch's t-test*. Apabila data tidak berdistribusi normal, maka digunakan uji *Mann-Whitney U* sebagai uji alternatif nonparametrik. Seluruh data diolah menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

4.5.3 Batas Kemaknaan Statistik

Penelitian ini menggunakan tingkat kepercayaan sebesar 95% dengan batas kemaknaan statistik $p < 0,05$. Apabila diperoleh nilai $p < 0,05$, maka dapat

disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara golongan antibiotik dengan lama rawat inap pada pasien demam tifoid usia sekolah.

4.6 Alur kerja penelitian



Gambar 3. Alur kerja

4.7 Etika penelitian

Proposal penelitian ini akan diajukan ke Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti untuk mendapatkan persetujuan etik. Setelah memperoleh persetujuan etik, peneliti akan mengajukan izin penelitian ke Rumah Sakit Umum Daerah Budhi Asih Jakarta Timur. Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien, sehingga tidak melibatkan kontak langsung dengan pasien. Seluruh data pasien akan dijaga kerahasiaannya dengan tidak mencantumkan identitas pribadi pasien dalam proses pengumpulan maupun pelaporan data penelitian.

4.8 Penjadwalan penelitian

Tabel 3. Penjadwalan pelaksanaan penelitian

Kegiatan	Waktu												
	Januari	Februari	Maret	April	Mei	Juni	Juli	Agustus	September	Oktober	November	Desember	Januari
Pemilihan judul													
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**													
Penyusunan dan penyelesaian BAB II **(Tinjauan Pustaka)**													
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka Konsep & Definisi Operasional)**													
Penyesuaian dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**													
Ujian Proposal													
Penelitian													
Penyusunan dan penyelesaian BAB V **(Hasil Penelitian)**													

Penyusunan dan penyelesaian BAB VI **(Pembahasan)**													
Penyusunan dan penyelesaian BAB VII **(Kesimpulan dan Saran)**													
Ujian Skripsi													
Penyusunan manuskrip publikasi E-jurnal													

Daftar Pustaka

1. Crump JA, Sjölund-Karlsson M, Gordon MA, et al. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive Salmonella infections. Clinic Microbiol Rev. American Society for Microbiology. 2015;28(4):901-37. DOI: 10.1128/CMR.00002-15
2. World Health Organization. Typhoid [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 Mar 30. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/typhoid. Accessed June 12, 2026.
3. Yulianti R, Herman A, Rasma. Faktor-Faktor yang Berhubungan Dengan Kejadian Demam Tipoid di Wilayah Kerja Puskesmas Lepo-Lepo Tahun 2024. Jurnal Penelitian Sains dan Kesehatan Avicenna. 2024;3(3):286-94. DOI: https://doi.org/10.69677/avicenna.v3i3.111
4. Masyrofah D, Hilmi IL, Salman. Hubungan Umur dengan Demam Tifoid. Journal of Pharmaceutical and Sciences. 2023;6(1):215-20. DOI: https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v6i1.11
5. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pengendalian demam tifoid: Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364/MENKES/SK/V/2006. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2006.
6. Meiring JE, Khanam F, Basnyat B, et al. Typhoid fever. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):71. DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-023-00480-z
7. Heltiani N, Duri ID, Ramadani N. Analisis Average Length Of Stay Pasien Typhoid Fever di RSUD Harapan Doa Kota Bengkulu. Jurnal Manajemen Informasi Kesehatan.2022;6(2):1-15. DOI: https://doi.org/10.51851/jmis.v2i6.274
8. Levani Y, Prastya AD. Demam Tifoid : Manifestasi Klinis, Pilihan Terapi dan Pandangan dalam Islam. Al-Iqra Medical Journal : Jurnal Berkala Ilmiah Kedokteran. 2020;3(1):10-6. DOI: https://doi.org/10.26618/aimj.v3i1.4038
9. Kalra SP, Naithani N, Mehta SR, et al. Current trends in the management of typhoid fever. Med J Armed Forces India. 2003;59(2):130–5. DOI: 10.1016/S0377-1237(03)80060-6
10. Mulyani HD, Sari DP, Lukitasari N. Evaluasi Profil Penggunaan Antibiotik Demam Tifoid Anak dengan Jaminan BPJS di Instalasi Rawat Inap RSUD Budhi Asih Jakarta Timur Tahun 2023. Jurnal Kesehatan Tambusai. 2024;5(3):9539-45. DOI: https://doi.org/10.31004/jkt.v5i3.29605
11. Idrus HH, Utami N, Rahmawati, dkk. Analisis Penggunaan Antibiotik Pasien Demam Tifoid dengan Komplikasi dan Tanpa Komplikasi. UMI Medical Journal. 2023;8(1):46-52. DOI: https://doi.org/10.33096/umj.v8i1.242

12. Rampengan NH. Antibiotik Terapi Demam Tifoid Tanpa Komplikasi pada Anak. Jurnal Sari Pediatri. 2013;14(5):271-6. DOI: http://dx.doi.org/10.14238/sp14.5.2013.271-6
13. Nurhanif M, Tunru ISA. The differences of antibiotics effectiveness in therapy of thypoid fever without complications in children at Putra Bahagia Hospital, Cirebon. Yarsi Journal of Pharmacology. 2020:1(1):1-6. DOI: https://doi.org/10.33476/yjp.v1i1.1210
14. Puspitasari G, Artini KS, Wardani TS. Efektivitas Antibiotik Pasien Demam Tifoid Rawat Inap di RSAU dr. Siswanto Lanud Adi Soemarmo Tahun 2022. Parapemikir : Jurnal Ilmiah Farmasi. 2023;12(3):328-38. DOI:10.30591/pjif.v12i3.5379
15. Zalfa S, Muthoharoh A, Rahmatullah S, et al. Penggunaan Antibiotik Golongan Sefalosporin Pada Terapi Demam Tifoid Pediatri Rawat Inap. Jurnal Ilmiah Kesehatan. 2024;17(2):127-36. DOI: https://doi.org/10.48144/jiks.v17i2.1944
16. Kuehn R, Stoesser N, Eyre D, et al. Treatment of enteric fever (typhoid and paratyphoid fever) with cephalosporins. Cochrane Database Syst Rev. 2022;(11):Art. No.: CD010452. DOI: 10.1002/14651858.CD010452.pub2
17. Bhandari J, Thada PK, Hashmi MF, et al. Typhoid Fever [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Apr 19. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557513/. Accessed June 12, 2026.
18. Barton AJ, Hill J, Blohmke CJ, et al. Host restriction, pathogenesis and chronic carriage of typhoidal Salmonella. FEMS Microbiol Rev. 2021;45(5):1-12. DOI: https://doi.org/10.1093/femsre/fuab014
19. Verliani H, Hilmi IL, Salman. Faktor Risiko Kejadian Demam Tifoid di Indonesia 2018-2022: Literature Review. JUKEJ: Jurnal Kesehatan Jompa. 2022;1(2):144-54. DOI: https://doi.org/10.57218/jkj.Vol1.Iss2.408
20. Chatterjee R, Chowdhury AR, Mukherjee D, et al. From Eberthella typhi to Salmonella Typhi: The Fascinating Journey of the Virulence and Pathogenicity of Salmonella Typhi. ACS Omega. 2023;8(29):25674–97. DOI: 10.1021/acsomega.3c02386
21. Nelwan EJ, Paramita LPL, Sinto R, et al. Validation of the Nelwan Score as a screening tool for the diagnosis of typhoid fever in adults in Indonesia. PLoS One. 2023;18(5): e0256508. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256508
22. Indriyani P, Harahap NRA, Hasmar WN. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Demam Tifoid di Rumah Sakit X Swasta Bekasi pada Tahun 2020. Jurnal Mitra Kesehatan. 2022;4(2):108–13. DOI: https://doi.org/10.47522/jmk.v4i2.138
23. Parry CM, Qamar FN, Rijal S, et al. What Should We Be Recommending for the Treatment of Enteric Fever?. Open Forum Infect Dis. 2023;10(S1):S26-S31. DOI: 10.1093/ofid/ofad179
24. Fauziah S, Komarudin D. Evaluasi Pola Penggunaan Antibiotik pada Pasien Demam Tifoid di Instalasi Rawat Inap RSU Tangerang Selatan

dengan Metode Gyssens. Indonesian Journal of Health Science. 2024;4(5):546-54. DOI: https://doi.org/10.54957/ijhs.v4i5.1015
25. Cruz Espinoza LM, McCreedy E, Holm M, et al. Occurrence of Typhoid Fever Complications and Their Relation to Duration of Illness Preceding Hospitalization: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2019;69(S6):S435–48. DOI: 10.1093/cid/ciz477
26. Arumugham VB, Gujarathi R, Cascella M. Third-Generation Cephalosporins [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jun 4. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549881/. Accessed June 12, 2026.
27. Sharma B, Chalikwar R, Bhalerao S, et al. Cefotaxime Versus Ceftriaxone: A Comprehensive Comparative Review. Cureus. 2024;16(9):e69146. DOI: 10.7759/cureus.69146
28. Klemm EJ, Shakoor S, Page AJ, et al. Emergence of an Extensively Drug-Resistant Salmonella enterica Serovar Typhi Clone Harboring a Promiscuous Plasmid Encoding Resistance to Fluoroquinolones and Third-Generation Cephalosporins. 2018;9(1): e00105-18. DOI: 10.1128/mBio.00105-18
29. Pfizer Indonesia. Sulperazon (sulbactam sodium/cefoperazone sodium): Local Product Document. Jakarta: PT Pfizer Indonesia; 2022.
30. International Agency for Research on Cancer. Antimicrobial agents: Chloramphenicol. In: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Pharmaceutical drugs. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 50. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1990. p. 169-93.
31. Fair RJ, Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. Perspect Medicin Chem. 2014;6:25–64. DOI: 10.4137/PMC.S14459
32. Wang K, Chen J, Li W, et al. Structural basis for antibiotic resistance by chloramphenicol acetyltransferase type A in Staphylococcus aureus. Sci Rep. 2025;15(1):37020. DOI: 10.1038/s41598-025-18365-4
33. Türkyılmaz O, Darcan C. Molecular basis of ampicillin resistance: combinatorial mechanisms and future strategies. World J of Microbiol and Biotechnol. 2026;42(2):79. DOI: 10.1007/s11274-026-04826-z
34. Akhavan BJ, Khanna NR, Vijhani P. Amoksisilin [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Nov 17. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/books/NBK482250/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=tc. Accessed June 12, 2026.
35. Minato Y, Dawadi S, Kordus SL, et al. Mutual potentiation drives synergy between trimethoprim and sulfamethoxazole. Nat Commun. 2018;9(1):1-7. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-018-03447-x
36. Fernández-Villa D, Aguilar MR, Rojo L. Folic acid antagonists: Antimicrobial and immunomodulating mechanisms and applications. Int J Mol Sci. 2019;20(20):1-30. DOI: 10.3390/ijms20204996

37. Kemnic TR, Coleman M. Trimethoprim Sulfamethoxazole [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Nov 28. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513232/. Accessed June 12, 2026.
38. Juwita S, Hartoyo E, Budiarti LY. Pola Sensitivitas In Vitro Salmonella typhi terhadap Antibiotik Kloramfenikol, Amoksisilin, dan Kotrimoksazol. Berkala Kedokteran. 2013;9(1):25-34. DOI: http://dx.doi.org/10.20527/jbk.v9i1.915
39. Khan M, Shamim S. Understanding the Mechanism of Antimicrobial Resistance and Pathogenesis of Salmonella enterica Serovar Typhi. Microorganisms. 2022;10(10):2006. DOI: 10.3390/microorganisms10102006
40. Bui T, Patel P, Preuss CV. Cephalosporins Continuing Education Activity [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Feb 17. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551517/. Accessed July 13, 2026.
41. Browne AJ, Kashef Hamadani BH, Kumaran EAP, et al. Drug-resistant enteric fever worldwide, 1990 to 2018: A systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2020;18(1):1-22. DOI: https://doi.org/10.1186/s12916-019-1443-1
42. Carey ME, Dyson ZA, Ingle DJ, et al. Global diversity and antimicrobial resistance of typhoid fever pathogens: Insights from a meta-analysis of 13,000 Salmonella Typhi genomes. eLife. 2023;12:e85867. DOI: 10.7554/eLife.85867
43. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 25 Tahun 2014 tentang Upaya Kesehatan Anak. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2014.
44. Dermawan DD, Fadillah Q, Budi A. Description of characteristics of typhoid fever patients in children aged 5-14 years at RSU Royal Prima Medan period August 2022-February 2023. 2024;3(1):3668-75. DOI: https://doi.org/10.58344/jmi.v3i1.1007
45. Dahiya S, Malik R, Sharma P, et al. Current antibiotic use in the treatment of enteric fever in children. Indian J of Med Res. 2019;149(2):263-69. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_199_18
46. Stone K, Zwiggelaar R, Jones P, et al. A systematic review of the prediction of hospital length of stay: Towards a unified framework. PLOS Digit Health. 2022;1(4): e0000017. DOI: 10.1371/journal.pdig.0000017
47. Lestari RP, Arguni E. Profil Klinis Anak dengan Demam Tifoid di Rumah Sakit Umum Pusat Dr Sardjito Yogyakarta. Jurnal Sari Pediatri. 2017;19(3):139-44. DOI: http://dx.doi.org/10.14238/sp19.3.2017.139-44
48. Rahman D, Maddeppungeng M, Laddo N, et al. Analisis Faktor Risiko Terhadap Kejadian Demam Tifoid Pada Anak di RS Ibnu Sina 2020-2022. INNOVATIVE: Journal Of Social Science Research. 2024;4(5):1244-61. DOI: https://doi.org/10.31004/innovative.v4i5.14841

49. Islam A, Butler T, Kabir I, et al. Treatment of typhoid fever with ceftriaxone for 5 days or chloramphenicol for 14 days: a randomized clinical trial. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37(8):1572-5. DOI: 10.1128/AAC.37.8.1572
50. Pratiwi RI, Putri AR. Perbandingan Efektivitas Ceftriaxone dan Cefotaxime pada Pasien Anak Demam Tifoid di Rumah Sakit Mitra Siaga. Jurnal Ilmiah Manuntung: Sains Farmasi Dan Kesehatan. 2022;8(1):8-13. DOI: https://doi.org/10.51352/jim.v8i1.461
51. Centers for Disease Control and Prevention. Altered immunocompetence [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2024 Jun 26. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-best-practices/altered-immunocompetence.html. Accessed July 13, 2026.

Lampiran:

Lampiran 1. *Dummy table*

Tabel 1. Tabel Karakteristik Subjek

Variabel	Distribusi (total N=…)
Jenis kelamin (n,%)	
Laki-laki	
Perempuan	
Usia (Mean ± SD / Median (IQR)*)	
Golongan Antibiotik (n,%)	
Sefalosporin Generasi Ketiga	
Seftriakson	
Sefotaksim	
Sefoperazon	
Non Sefalosporin Generasi Ketiga	
Amfenikol	
Kloramfenikol	
Penisilin	
Amoksisilin	
Ampisilin	
Sulfonamida dan Antagonis Asam Folat	
Kotrimoksazol	
Sefalosporin Generasi Pertama	
Sefazolin	
Sefalotin	
Sefapirin	
Sefradin	
Sefalosporin Generasi Kedua	
Sefuroksim	
Sefmetazol	
Sefoksitin	
Sefotetan	
Sefalosporin Generasi Keempat	
Sefepim	
Sefalosporin Generasi Kelima	
Seftarolin	
Seftobiprol	
Lama rawat inap (Mean ± SD / Median (IQR)*)	
Total	

*Setelah uji normalitas data

Tabel 2. Perbedaan Lama Rawat Inap Pasien Demam Tifoid Usia Sekolah Berdasarkan Golongan Antibiotik

Golongan Antibiotik	Mean ± SD (hari)	Min	Max	p
Sefalosporin Generasi Ketiga				
Non Sefalosporin Generasi Ketiga				

Keterangan: Data disajikan dalam bentuk rerata ± simpangan baku. Uji Independent t-test. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik.

Lampiran 2. Tabel Lembar Pengumpulan Data Penelitian

No
Nomor Rekam Medis
Kode Subjek
Usia
Jenis Kelamin
Antibiotik yang Digunakan
Golongan Antibiotik
Tanggal Masuk Rumah Sakit
Tanggal Keluar Rumah Sakit
Keterangan