

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tinjauan Penyakit Demam Tifoid**

Demam enterik, yang meliputi demam tifoid serta paratifoid, diakibatkan oleh bakteri *Salmonella Typhi* (*S. typhi*) serta *Salmonella paratyphi* (*S. paratyphi*) A dan B. Berdasarkan data tahun 2012, angka kematian global akibat demam enterik adalah sekitar 1,1% pada wanita dan 0,9% pada pria. *Case fatality rate* demam tifoid tanpa pengobatan berkisar antara 10-30%, tetapi dapat berkurang menjadi 1-4% dengan pengobatan yang sesuai. Gejala yang umum meliputi demam, menggigil, serta nyeri perut. Di Indonesia, demam tifoid sering terjadi pada usia 3-19 tahun. Kejadian di Indonesia terkait dengan faktor rumah tangga, seperti riwayat keluarga dengan demam tifoid, kurangnya kebiasaan mencuci tangan dengan sabun, berbagi piring saat makan, serta kurangnya fasilitas tempat buang air besar di dalam rumah (Hartanto, 2021).

#### **2.2 Definisi Demam Tifoid**

Danied Elmer, seorang ahli patologi Amerika, mengidentifikasi bahwasanya Genus 'Salmonella', sebuah kelompok bakteri gram negatif, merupakan penyebab utama demam tifoid, yang juga dikenal sebagaimana penyakit tipes di kalangan masyarakat umum (Nafiah, 2018). Demam tifoid menjadi suatu kondisi infeksi akut pada sistem pencernaan yang diakibatkan oleh bakteri *Salmonella Typhi* ataupun *Salmonella paratyphi* (Levani & Prastya, 2020).

#### **2.3 Epidemiologi Demam Tifoid**

Pada tahun 2015, diperkirakan terjadi sekitar 17 juta kasus penyakit demam tifoid serta paratifoid di seluruh dunia, utamanya di Asia Selatan, Asia Tenggara, serta Afrika sub-Sahara, dengan jumlah kasus serta kejadian tertinggi tercatat di Asia Selatan. Jika tidak diobati, kedua penyakit ini bisa berakibat fatal, dengan sekitar 178.000 kematian dilaporkan pada tahun tersebut secara global (Martha, 2019).

Di Indonesia, menurut data dari GBD pada tahun 2019, tercatat bahwasanya laki-laki memiliki angka 187,06 DALYs per 100.000 orang, sementara perempuan memiliki angka 122,99 DALYs per 100.000 orang (*Global Burden of Disease*,

2020). Berdasarkan temuan Riset Kesehatan Dasar tahun 2007, demam tifoid menyebar di Indonesia dengan tingkat prevalensi sebesar 1,6%. Lebih jauh, Provinsi Jawa Timur menjadi daerah dengan tingkat prevalensi tertinggi, mencapai 1,13%, seperti yang didiagnosis oleh tenaga kesehatan (Dewi, 2019).

#### 2.4 Etiologi

Demam tifoid diakibatkan oleh bakteri *Salmonella* Typhi ataupun *Salmonella paratyphi*. Bakteri *Salmonella* Typhi adalah jenis bakteri yang termasuk pada kategori basil gram-negatif fakultatif anaerobik. Penularannya terjadi melalui konsumsi makanan ataupun minuman yang terkontaminasi oleh tinja ataupun kotoran dari seseorang yang menderita demam tifoid (Levani & Prastya, 2020).

*Salmonella* Typhi ataupun *Salmonella paratyphi* adalah varietas bakteri yang berasal dari genus serta spesies *Salmonella*. Bakteri ini berbentuk batang, bersifat gram negatif, tidak menghasilkan spora, bisa bergerak (motil), dilapisi kapsul, serta memiliki flagela yang memungkinkannya bergerak dengan gerakan bergetar. Di alam bebas, bakteri ini bisa bertahan hidup selama beberapa minggu di lingkungan seperti air, es, sampah, serta debu. Bakteri ini bisa dimusnahkan dengan pemanasan pada suhu 60°C selama 15-20 menit, proses pasteurisasi, perebusan, serta penambahan klorin (Kasim, 2020).

**Tabel 2.1 Klasifikasi Ilmiah Bakteri Penyebab Demam Tifoid**

Klasifikasi Ilmiah	
Kingdom	Bacteria
Fillum	Proteobacteria
Kelas	Gamma Proteobacteria
Ordo	Enterobacteriales
Famili	Enterobacteriaceae
Genus	<i>Salmonella</i>
Spesies	<i>Salmonella</i> sp.

*Salmonella*, yang termasuk pada keluarga Enterobacteriaceae bersama dengan bakteri koliform, memiliki gerakan khas yang menghasilkan fermentasi glukosa namun tidak dengan laktosa serta sukrosa. Bakteri ini juga mampu menghasilkan H<sub>2</sub>S. *Salmonella* adalah genus dengan sifat-sifat berikut: gram negatif, berbentuk batang dengan ukuran sekitar 0,7–1,5 x 2–5 mikrometer, memiliki flagela, adalah anaerob fakultatif (bisa hidup dengan atau tanpa oksigen), tidak berspora, serta dapat hidup serta berkembang biak dalam sel eukariotik. Genus

ini memiliki berbagai serotipe atau antigen yang berbeda, termasuk *Salmonella paratyphi* A – C serta *salmonella* Typhi (Nafiah, 2018).

Pada skema Kauffman serta White, *Salmonella* sp. diakumulasikan berdasarkan antigen ataupun dNA ke dalam beberapa kelompok, yakni: kelompok I enterik, II salamae, IIIa arizonae, IIIb houtenae, IV diarizonae, V bongori, serta VI indica. Komposisi dasar DNA *Salmonella* sp. yakni sekitar 50-52 mol% G+C, yang serupa dengan *Escherichia*, *Shigella*, serta *Citrobacter*. Meskipun demikian, klasifikasi ataupun pemakaian tatanama yang lebih umum dipergunakan untuk *Salmonella* sp. bergantung pada epidemiologi, jenis inang, serta struktur antigen (contohnya, *S.typhi*, *S.thipirium*). Jenis ataupun spesies utama *Salmonella* sp. termasuk *S. typhi* (satu serotipe), *S. choleraesuis*, serta *S. enteritidis* (dengan lebih dari 1500 serotipe). Sementara itu, spesies seperti *S. paratyphi* A, *S. paratyphi* B, *S. paratyphi* C termasuk pada *S. Enteritidis* (Kasim, 2020).

## 2.5 Patofisiologi

Demam tifoid diakibatkan oleh bakteri *Salmonella* Typhi ataupun *Salmonella paratyphi*. Bakteri *Salmonella* Typhi adalah jenis bakteri berbentuk basil gram negatif yang bersifat anaerob fakultatif. Bakteri ini masuk ke dalam tubuh melalui mulut bersama dengan makanan ataupun minuman yang terkontaminasi. Sebagian dari bakteri ini akan mati dalam lambung karena asam lambung. Sementara yang lain akan bermigrasi ke usus halus, khususnya ileum dan jejunum, di mana mereka akan berkembang biak. Jika sistem kekebalan tubuh, terutama imunoglobulin A (IgA), tidak mampu merespon dengan baik, bakteri mampu menembus sel epitel usus halus, utamanya sel M, serta masuk ke lamina propria. Di lamina propria, bakteri bakal ditelan oleh makrofag. Beberapa bakteri yang lolos dari ini mampu berkembang biak di pada makrofag serta memasuki aliran darah (bakterimia I). Bakterimia I dianggap sebagaimana masa inkubasi yang berlangsung selama 7-14 hari (Levani & Prastya, 2020).

Bakteri *Salmonella* juga bisa menyerang area usus yang disebut plak payer. Sesudah menyerang plak payer, bakteri bisa masuk ke folikel limfoid usus serta aliran limfe mesenterika, serta beberapa bakteri bisa melewati sistem retikuloendotelial di hati serta limpa. Pada tahap ini, bakteri juga bisa melewati organ hati serta limpa. Di dalam hati serta limpa, bakteri keluar dari makrofag dan

berkembang biak di sinusoid hati. Sesudah meninggalkan hati, bakteri akan masuk kembali ke dalam sirkulasi darah (bakterimia II). Saat bakterimia II, makrofag menjadi sangat aktif serta ketika mereka menelan bakteri, terjadi pelepasan mediator inflamasi seperti sitokin. Pelepasan sitokin ini mengakibatkan gejala seperti demam, malaise, myalgia, sakit kepala, serta gejala toksik. Plak payer bisa mengalami pembesaran pada minggu pertama serta terus memburuk hingga nekrosis terjadi pada minggu kedua. Jika semakin lama bisa menyebabkan ulserasi yang pada akhirnya bisa berkembang menjadi ulkus pada minggu ketiga. Terbentuknya ulkus ini bisa mengakibatkan perdarahan serta perforasi, yang menjadi komplikasi berbahaya dari demam tifoid (Levani & Prastya, 2020).

## 2.6 Patogenesis

Infeksi Salmonella dimulai saat seseorang mengonsumsi makanan ataupun minuman yang terkontaminasi oleh bakteri *Salmonella* Typhi ataupun *Salmonella paratyphi*, dengan jumlah bakteri biasanya berkisar antara 200 hingga 10<sup>6</sup> colony-forming units (CFU). Beberapa kondisi yang mampu menurunkan tingkat keasaman lambung (seperti usia di bawah 1 tahun, pemakaian antasida, atau aklorhidria) ataupun mengganggu integritas usus (*inflammatory bowel disease*, riwayat operasi pada saluran pencernaan, ataupun perubahan dalam flora usus karena pemakaian antibiotik) mampu meningkatkan risiko terinfeksi oleh Salmonella. (Hartanto, 2021).

Sebagian bakteri akan terbunuh di perut, sementara yang lainnya akan bergerak masuk ke usus. Jika sistem kekebalan tubuh di usus yang disebut kekebalan humoral mukosa tidak berfungsi dengan baik, bakteri seperti *S.typhi* serta *S. paratyphi* yang mencapai usus akan menembus lapisan lendir serta mencapai sel-sel khusus yang disebut sel M di *Peyer's patch*. Sesudah berhasil menembus lapisan epitel usus, Salmonella akan ditangkap oleh makrofag. Bakteri ini kemudian bisa bertahan hidup di pada makrofag dengan mengganggu sistem fagositosisnya (Hartanto, 2021).

Salmonella yang berada pada makrofag akan bergerak menuju kelenjar getah bening mesenterika, kemudian melalui duktus torasikus untuk mencapai sirkulasi darah, mengakibatkan bakteremia pertama yang tidak mengakibatkan gejala. Selanjutnya, bakteri menyebar ke berbagai organ retikuloendotel, utamanya di hati

serta limpa. Di organ-organ ini, Salmonella akan meninggalkan sel fagosit, berkembang biak di luar sel ataupun ruang sinusoid, lalu kembali ke sirkulasi darah, mengakibatkan bakteremia kedua yang disertai dengan timbulnya tanda dan gejala penyakit infeksi sistemik. Salmonella juga mampu memasuki kandung empedu, berkembang biak di sana, serta kemudian menuju lumen usus bersama dengan cairan empedu yang diekskresikan. Sebagian bakteri dikeluarkan melalui feses, sementara yang lain mampu menembus usus serta kembali ke dalam sirkulasi. Terjadi hepatomegali karena rekrutmen sel mononuklear serta pembentukan respons imun spesifik pada kolonisasi *S. typhi*. Selain itu, penambahan sel mononuklear serta limfosit ke *Peyer's patch* beberapa minggu sesudah kolonisasi ataupun infeksi mampu mengakibatkan pembesaran dan nekrosis *Peyer's patch*, yang dimediasi oleh produk bakteri yang mengakibatkan kematian sel serta respons inflamasi. Makrofag dalam *Peyer's patch* menjadi hiperaktif, menyebabkan reaksi hiperplasia jaringan. Akumulasi sel mononuklear mengakibatkan nekrosis serta hiperplasia pada *Peyer's patch*, yang pada akhirnya mampu menyebabkan erosi pembuluh darah serta perdarahan dalam saluran cerna (Hartanto, 2021).

## **2.7 Manifestasi Klinik Demam Tifoid**

Mendeteksi diagnosis dengan cepat mampu membantu pada memberikan pengobatan yang sesuai serta mengurangi risiko komplikasi. Salah satu gejala klinis yang khas dari demam tifoid yakni demam yang terjadi secara bertahap. Suhu tubuh bertambah perlahan menjelang sore hingga malam hari, serta cenderung turun saat siang hari. Demam mampu meraih tingkat yang tinggi (antara 39 hingga 40 derajat Celsius) serta biasanya bertahan hingga minggu kedua (Levani & Prastya, 2020).

Tanda-tanda bisa timbul sesudah masa inkubasi selama 7-14 hari. Gejalanya bervariasi dari yang ringan hingga parah. Pada minggu pertama, gejalanya mirip dengan penyakit infeksi akut seperti demam, sakit kepala, pusing, nyeri otot, hilang nafsu makan, mual, muntah, sembelit ataupun diare, perut terasa tidak nyaman, batuk, serta perdarahan dari hidung. Demam cenderung naik secara perlahan utamanya di sore serta malam hari (Martha, 2019).

## 2.8 Diagnosis Demam Tifoid

Diagnosis demam tifoid sangat tergantung pada pemahaman tentang bagaimana *Salmonella* Typhi berkembang selama fase akut, kronis, serta penyembuhan. Pilihan pemeriksaan laboratorium harus dipilih dengan hati-hati. Pemeriksaan laboratorium supaya mendiagnosis demam tifoid terbagi menjadi dua jenis, yakni pemeriksaan baku emas (*gold standard*) serta pemeriksaan pendukung (Nurmansyah & Normaidah, 2020).

### 1. Kultur Bakteri

Karena demam tifoid diakibatkan oleh infeksi bakteri *Salmonella* Typhi, pemeriksaan kultur selalu dianggap sebagaimana standar emas. Pemeriksaan ini efektif pada mendeteksi bakteri, memiliki tingkat sensitivitas serta spesifisitas yang tinggi, serta mampu membedakan antara bakteri yang menyebabkan demam tifoid dengan demam enterik lainnya yang juga diakibatkan oleh bakteri dari genus *Salmonella*. Selain itu, bakteri yang berhasil dibiakkan dalam kultur dapat dipergunakan untuk tes resistensi antibiotik guna menentukan kepekaan bakteri pada antibiotik tertentu, melakukan karakterisasi genetik dengan metode molekuler, serta untuk studi epidemiologi. Sampel yang dipakai untuk menumbuhkan bakteri menggunakan darah mampu memberikan tingkat sensitivitas hingga 80% dalam rentang waktu satu hingga tiga minggu sesudah infeksi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwasanya penggunaan sampel sumsum tulang mampu memberikan hasil yang lebih akurat, utamanya dalam konteks diagnosis kuantitatif. Namun, pengambilan sampel sumsum tulang jarang dilakukan karena sulitnya proses tersebut serta potensi ketidaknyamanan yang ditimbulkannya bagi pasien. Selain itu, *Salmonella* juga dapat terdeteksi dalam sampel tinja pasien. Hingga 30% dari individu yang terkena demam tifoid yang positif mampu mengeluarkan bakteri dalam tinja mereka selama periode penyembuhan hingga 3 bulan, serta sekitar 1% dapat ditemukan dalam sampel urin, terutama pada pasien yang tidak menerima terapi yang adekuat. Pentingnya memperhatikan *biosafety* serta *biosecurity* di laboratorium saat mengisolasi *Salmonella* sp. ditekankan, serta penggunaan laboratorium yang memenuhi standar sangat diperlukan untuk memastikan sensitivitas serta spesifisitas yang optimal (Nurmansyah & Normaidah, 2020).

## 2. Pemeriksaan Serologi

Pemeriksaan serologi dalam kasus infeksi dipergunakan untuk mendukung diagnosis demam tifoid. Meskipun tidak dianggap sebagaimana standar emas, pemeriksaan ini mempunyai tingkat sensitivitas serta spesifisitas yang baik. Salah satu metode yang umum dipergunakan adalah tes Widal. Tes ini bertujuan untuk mengukur antibodi pada antigen *Salmonella* Typhi O serta H. Tes Widal bisa membantu memutuskan apakah infeksi bersifat akut ataupun kronis dengan melihat penambahan titer antibodi pada antigen O serta H. Meski demikian, diagnosis demam tifoid masih memerlukan konfirmasi dari pemeriksaan lain. ELISA telah menjadi salah satu pilihan dalam pemeriksaan serologi untuk demam tifoid. ELISA mengukur respons antibodi pada antigen Vi, LPS, serta OMP dari *Salmonella typhi*. ELISA dianggap lebih sensitif pada mendeteksi antigen LPS serta Vi jika dibandingkan dengan tes Widal, tetapi spesifisitasnya masih memerlukan konfirmasi dari metode lain. Pemeriksaan SDS-PAGE blotting juga mampu menjadi alternatif untuk deteksi serologis demam tifoid. Metode ini mengukur antibodi serum pada LPS serta antigen flagellar dari *Salmonella* Typhi serta paratyphi (Nafiah, 2018; Nurmansyah & Normaidah, 2020).

Penggunaan tes diagnostik cepat (RDT) ataupun tes titik perawatan (POCT) telah tersebar luas. Berbagai metode POCT tersedia, beberapa di antaranya dirancang untuk menggunakan berbagai jenis sampel, termasuk darah vena, darah kapiler, serta serum. Tes ini bertujuan untuk mendeteksi IgM serta IgG pada pasien guna memutuskan apakah mereka mengalami infeksi akut ataupun kronis. Misalnya, Typhidot mampu menemukan IgM serta IgG spesifik pada antigen OMP S. serovar Typhi, dengan sensitivitas berkisar antara 65% hingga 93%. Sedangkan Tubex TF juga menjadi pilihan yang semakin umum dengan mendeteksi antibodi pada antigen LPS dari *Salmonella* Typhi secara semi-kuantitatif. Meskipun sensitivitasnya berkisar antara 56% hingga 100% dengan spesifisitas 58% hingga 100%, Tubex TF belum mampu mendeteksi infeksi yang diakibatkan oleh S. paratyphi. Penggunaan metode serologis untuk pemeriksaan demam tifoid menjadi cara cepat untuk mengetahui infeksi *Salmonella* Typhi pada pasien, walaupun tetap memperhatikan berbagai parameter lain pada darah (Nafiah, 2018; Nurmansyah & Normaidah, 2020).

### 3. Pemeriksaan Molekuler

Peningkatan jumlah asam nukleat pada bakteri *Salmonella* Typhi yang diisolasi berhasil dikonversi menjadi tes dengan sensitivitas yang sangat tinggi, melebihi 90%. Berbagai gen spesifik seperti Hd-Flagellin Flic-D, gen *viaB* dari kapsul, gen tyvelose epimerase (*tyv*), gen 16sRNA, gen *hilA*, serta lain-lain mampu menjadi target amplifikasi menggunakan PCR, dengan sensitivitas PCR dari kultur darah mencapai 90%. Penggunaan PCR pada sampel sumsum tulang mempunyai sensitivitas 100%, lebih baik daripada penggunaan pada sampel darah, serta hasil positif juga terdeteksi pada sampel urin. Namun, kekurangannya, metode ini belum dapat diadopsi secara rutin di laboratorium klinik dikarenakan tidak seluruh laboratorium memiliki fasilitas untuk melakukan PCR (Nurmansyah & Normaidah, 2020).

### 4. Pemeriksaan Penunjang Lain

Beberapa penelitian menyatakan bahwasanya mayoritas orang yang menderita demam tifoid menunjukkan peningkatan jumlah sel darah putih serta penurunan jumlah eosinofil, serta peningkatan kadar AST serta ALT hingga 2-3 kali lipat dari normal. Meskipun tidak secara khusus menunjukkan adanya infeksi *Salmonella* Typhi, tes tambahan mampu membantu pada memperkuat diagnosis (Nurmansyah & Normaidah, 2020).

## 2.9 Komplikasi Demam Tifoid

Komplikasi demam tifoid terbagi menjadi dua bagian, yakni (Kasim, 2020):

### 1. Komplikasi Intestinal

#### a. Perdarahan Usus

Terkira sekitar 25% individu yang terkena demam tifoid bisa mengalami perdarahan kecil yang belum memerlukan transfusi darah. Perdarahan yang parah bisa terjadi sampai menyebabkan syok pada penderitanya. Di sisi klinis, perdarahan yang memerlukan penanganan darurat bedah dianggap ketika jumlah perdarahan mencapai 5 ml per kilogram berat badan tiap jam.

#### b. Perforasi Usus

Terjadi sekitar 3% pada pasien yang sedang dirawat. Umumnya muncul pada minggu ketiga, tetapi juga bisa terjadi pada minggu pertama. Pasien

yang menderita demam tifoid dengan perforasi biasanya mengeluhkan nyeri perut yang parah, utamanya di daerah kanan bawah, yang sehingga menyebar ke seluruh perut. Gejala perforasi lainnya mencakup detak jantung yang cepat, penurunan tekanan darah, serta bahkan sampai pada kondisi syok.

## 2. Komplikasi Ekstraintestinal

- a. Komplikasi yang terjadi pada sistem kardiovaskuler meliputi kegagalan sirkulasi perifer (seperti syok serta sepsis), miokarditis, serta trombosis serta tromboflebitis.
- b. Pada sistem darah, terdapat anemia hemolitik, trombositopenia, koagulasi intravaskuler diseminata, serta sindrom uremia hemolitik sebagaimana komplikasi potensial.
- c. Komplikasi pada sistem paru meliputi pneumoni, empiema, serta pleuritis.
- d. Sementara pada sistem hepar serta kandung kemih, dapat terjadi hepatitis serta kolelitiasis sebagaimana komplikasi.
- e. Gangguan pada sistem ginjal mampu mengakibatkan glomerulonefritis, pielonefritis, serta perinefritis.
- f. Komplikasi pada sistem tulang mencakup osteomielitis, periostitis, spondilitis, serta artritis.
- g. Terakhir, gangguan neuropsikiatrik seperti delirium, meningismus, meningitis, polineuritis perifer, psikosis, serta sindrom katatonik juga bisa terjadi sebagaimana komplikasi.

## 2.10 Penatalaksanaan Terapi

### 2.10.1 Terapi Farmakologi

Prinsip pengobatan penyakit demam tifoid adalah memberikan antibiotika, memastikan istirahat yang memadai, serta memberikan terapi penunjang seperti pengobatan simptomatik ataupun dukungan lainnya. Antibiotika adalah zat kimia yang berasal dari mikroorganisme yang mampu menghambat atau membunuh mikroorganisme lain (WHO, 2011). Sifat antibiotik perlu memiliki tingkat selektivitas yang tinggi, artinya mereka harus bisa merusak mikroba tanpa berbahaya bagi tubuh. Penanganan demam

tifoid melibatkan langkah-langkah penting seperti penggunaan obat penurun demam, asupan gizi yang kuat, serta hidrasi melalui minum secara oral. Pasien yang mengalami gejala seperti mual, muntah, diare, serta nyeri perut yang persisten disarankan untuk dirawat di rumah sakit serta menerima antibiotik sebagaimana bagian dari terapi (Camelia *et al.*, 2021) (WHO, 2011).

Menurut Permenkes No. 28 tahun (2021) tentang pemakaian antibiotik pada pasien demam tifoid, sebagaimana berikut :

**Tabel 2.2 Terapi Antibiotik Demam Tifoid**

<b>Antibiotik</b>	<b>Rute</b>	<b>Dosis</b>	<b>Keterangan</b>
<b>Kloramfenikol</b>	p.o	500mg tiap 6 jam	Lama pengobatan sampai dengan 5 hari bebas, demam, maksimal 14 hari.
<b>Pada anak :</b>		25 mg /kgBB, (maksimal 2 gram/hari)	Efek samping kloramfenikol : supresi sumsum tulang.
<b>Atau Kotrimoksazol(Trimetoprim)</b>	p.o	4mg/kgBB Tiap 12 jam	Penggunaan >7 hari harus diikuti dengan pemeriksaan morfologi sediaan apus darah tepi.
<b>Atau Amoksisilin</b>	p.o	15-30mg/kgBB tiap 8 jam	
<b>Siprofloksasin</b>	p.o i.v	500mg 400mg tiap 12 jam	Tidak dianjurkan pada pasien dengan jumlah leukosit <2000/UI
<b>Pada Anak : Ampisilin</b>	i.v	50-75mg/kgBB tiap 6 jam	
<b>Seftriakson</b>	i.v	1 gram tiap 12 jam atau 2 gram tiap 24 jam	
<b>Pada anak : Seftriakson</b>	i.v	25-50mg/kg BB tiap 12 jam	

Selain pemakaian antibiotik sebagaimana terapi, pasien demam tifoid juga membutuhkan asupan nutrisi dan cairan. Mereka disarankan untuk mengikuti pola makan lunak yang rendah serat dengan asupan serat maksimal sebanyak 8 gram per hari. Dalam diet ini, disarankan untuk menghindari konsumsi susu, daging berlemak, makanan berlemak, makanan asam, bumbu tajam, serta mengonsumsi makanan pada porsi kecil. Selain itu, pasien diminta supaya istirahat total selama 7 hari sesudah demam mereda supaya mengurangi risiko penularan kembali ataupun kekambuhan. Agar mengurangi risiko penularan ataupun kekambuhan, pasien serta keluarganya disarankan supaya menjaga kebersihan dengan baik (Levani & Prastya, 2020).

### **2.11 Pemakaian antibiotik: *first line, second line, third line***

Pemilihan antibiotik utama bergantung pada sensitivitas bakteri *S.typhi* serta *S.paratyphi* terhadap obat di wilayah tertentu. Terapi *first-line* meliputi kloramfenikol, ampicilin, serta trimethropimsulfametoksazol. Meskipun antibiotik ini efektif terhadap bakteri yang rentan, resistensi terhadapnya sering kali terjadi. Sedangkan terapi *second line* yang dilakukan adalah dengan penggunaan obat golongan sefalosporin generasi ketiga yang diketahui mempunyai tingkat resistensi yang rendah terhadap *S.typhi*. Di samping itu, pada sisi yang berbeda, fluorokuinolon juga merupakan pilihan yang layak dipertimbangkan karena tingkat keberhasilannya yang tinggi, mencapai 98% dalam penyembuhan, dengan tingkat relaps serta pembawa *fecal* di bawah 2%. Siprofloksasin memiliki efek terapi yang paling luas di antara anggota kelas ini (Hartanto, 2021).

*Third line* meropenem atau karbapenem lainnya, pada kasus yang sangat resisten terhadap antibiotik lini pertama dan lini kedua, terutama pada infeksi yang disebabkan oleh strain yang sangat resisten (XDR – extensively drug – resistant), penggunaan antibiotik seperti karbapenem dapat dipertimbangkan. Namun, penggunaannya biasanya dibatasi pada kasus-kasus yang sangat parah dan tidak ada pilihan lain yang tersedia (Parry *et al.*, 2018).

#### **2.11.1 Kelebihan dari Masing-Masing Antibiotik**

Berikut ini kelebihan dari masing-masing antibiotik yang dipergunakan pada penyakit demam tifoid (Levani & Prastya, 2020):

1. Ciprofloxacin: efektif untuk demam tifoid yang diakibatkan isolate tidak resistensi terhadap fluorokuinolon dengan angka kesembuhan klinis sekitar 98%, serta penetrasi jaringan yang sangat baik.
2. Cefixime: dapat dijadikan alternatif Ciprofloxacin yang aman bagi anak-anak di bawah 15 tahun
3. Amoksisilin: mempunyai tingkat sensitivitas yang tinggi pada bakteri *S.typhi*
4. Kloramfenikol: mempunyai tingkat sensitivitas yang tinggi serta penuh terhadap bakteri *S.typhi*, serta mempunyai lama waktu terapi yang lebih pendek.
5. Tiamfenikol: efek samping hematologis pada pemakaian tiamfenikol lebih jarang daripada kloramfenikol.
6. Azitromisin: obat yang efektif serta aman dibagikan pada anak-anak ataupun dewasa yang menderita demam tifoid tanpa komplikasi
7. Ceftriaxone: memiliki spektrum yang luas, efek samping yang minimal, serta indeks terapeutic yang luas.

## **2.12 Tinjauan Mekanisme Kerja Inhibitor Sintesis Sel Bakteri**

Menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri, antara lain golongan beta-laktam (penisilin, sefalosporin dan karbapenem).

### **2.12.1 Antibiotik beta-laktam**

Antibiotik beta-laktam terdiri atas berbagai golongan obat yang mempunyai struktur cincin beta-laktam. Antibiotik beta-laktam umumnya bersifat bakterisid, dan sebagian besar efektif terhadap organisme gram positif maupun gram negatif. Antibiotik beta-laktam mengganggu sintesis dinding sel bakteri dengan menghambat langkah terakhir dalam sintesis peptidoglikan, yaitu heteropolimer yang memberikan stabilitas mekanik pada dinding sel bakteri. Golongan yang termasuk antibiotik beta-laktam yaitu penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem dan inhibitor beta-laktamase (permenkes, 2011).

#### **1. Penisilin**

Golongan penisilin mempunyai persamaan kimiawi, mekanisme kerja, farmakologi dan karakteristik imunologis dengan sefalosporin,

monobaktam, karbapenem dan penghambat beta-laktamase. Semua obat tersebut merupakan senyawa beta-laktam yang dinamakan demikian karena mempunyai cincin laktam beranggota empat yang unik (Katzung, 2012). Golongan penisilin diklasifikasikan berdasarkan spektrum aktivitas antibiotiknya, antara lain penisilin G dan penisilin V, penisilin yang resisten terhadap beta-laktamase, aminopenisilin, karboksipenisilin, ureidopenisilin.

**Tabel 2.3 Antibiotik Golongan Penisilin**

Golongan	Contoh	Aktivitas
<b>Penisilin G dan Penisilin V</b>	Penisilin G dan penisilin V	Penisilin G dan penisilin V sangat aktif terhadap kokus gram positif, tetapi cepat dihidrolisis oleh penisilinase atau beta laktamase, sehingga tidak efektif terhadap <i>S.sureus</i>
<b>Penisilin yang resisten terhadap beta-laktamase/penisilinase</b>	Metisilin, nafsilin, oksasilin, kloksasilin, dan dikloksasilin	Merupakan obat pilihan pertama untuk terapi <i>S.aureus</i> yang memproduksi penisilinase. Aktivitas antibiotik kurang poten terhadap mikroorganisme yang kurang sensitif terhadap penisilin G.
<b>Aminopenisilin</b>	Ampisilin, amoxicillin	Selain mempunyai aktivitas terhadap bakteri gram positif, juga mencakup mikroorganisme gram negatif, seperti <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , dan <i>proteus mirabilis</i> . Obat-

		obat ini sering diberikan bersama inhibitor betalaktamase (asam klavulanat, sulbaktam, tazobaktam) untuk mencegah hidrolisis oleh betalaktamase yang semakin banyak ditemukan pada bakteri gram negatif ini.
<b>Karboksipenisilin</b>	Karbenisilin, tikarsilin	Antibiotik untuk pseudomonas, enterobacter, dan proteus. Aktivitas antibiotik lebih rendah dibanding ampicilin terhadap kokus gram positif, dan kurang aktif dibanding piperasilin dalam melawan pseudomonas. Golongan ini dirusak oleh beta-laktamase.
<b>uroidepenisilin</b>	Mezlosilin, azlosilin, dan piperasilin	Aktivitas antibiotik terhadap pseudomonas, klebsiella, dan gram negatif lainnya. Golongan ini dirusak oleh beta-laktamase.

(Permenkes, 2011).

## 2. Sefalosporin

Golongan sefalosporin hampir sama dengan penisilin karena mempunyai cincin beta-laktam. Namun, golongan sefalosporin lebih stabil terhadap banyak bakteri beta-laktam sehingga mempunyai spektrum aktivitas yang lebih luas. Sefalosporin tidak aktif terhadap enterokokus dan *Listeria monocytogenes* (Katzung, 2012). Golongan sefalosporin

diklasifikasikan berdasarkan generasi, yang terdiri atas generasi I, generasi II, generasi III, dan generasi IV.

Sejak penemuannya di tahun 1945 sefalosporin mengalami perkembangan resistensi. Dengan demikian banyak dilakukan penelitian atas antibiotik ini dari generasi ke generasi seiring dengan perkembangan resistensi yang muncul, mulai dari sefalosporin generasi pertama, generasi kedua, generasi ketiga, generasi keempat dan yang terbaru adalah generasi kelima (Devansh & Kumar, 2019).

Generasi pertama sefalosporin mempunyai spektrum sempit meliputi sefazolin, sefatolin, sefapirin, sefadroksil dan sefradin. Generasi kedua sefalosporin mempunyai spektrum menengah meliputi Cefamandol, Cefuroxime, Sefoksitin, Cefotetan, Sefmetazol, Cefaklor, Cefprozil, Sefpodoksim dan Loracarcef. Generasi ketiga sefalosporin mempunyai spektrum luas meliputi Sefotaksim, Seftriakson, Ceftizoxime, Ceftazidime, Cefoperazone dan Cefixime. Generasi keempat sefalosporin adalah Cefepime. Dan terakhir, generasi kelima dari sefalosporin meliputi Ceftarolin dan Ceftobiprole (Devansh & Kumar, 2019).

#### 1. Sefalosporin generasi pertama

Antibiotik golongan ini memiliki spektrum yang relatif sempit efektif pada bakteri gram positif kokus seperti *Streptokokus*, *Stafilokokus*, *Enterokokus* (Ibrahim *et al.*, 2019). Karena memiliki spektrum yang sempit, mereka tidak efektif melawan bakteri yang resisten terhadap Methicillin seperti *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dan *Streptococcus pneumoniae* yang resisten terhadap penisilin (Devansh & Kumar, 2019).

#### 2. Sefalosporin generasi kedua

Sefalosporin generasi kedua memiliki spektrum yang lebih luas. Selain efektif terhadap bakteri gram positif mereka juga efektif terhadap beberapa bakteri gram negatif kecuali bakteri anaerob. Sefalosporin generasi kedua juga lebih resisten terhadap  $\beta$ -laktamase. Sefalosporin generasi kedua efektif

melawan *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Neisseria gonorrhoeae* (Devansh & Kumar, 2019).

### 3. Sefalosporin generasi ketiga

Sefalosporin generasi ini lebih efektif terhadap sebagian besar bakteri gram negatif (Ibrahim *et al.*, 2019). Sefalosporin generasi ketiga lebih unggul di alam, karena memiliki stabilitas  $\beta$ -laktamase dan dapat menembus dinding sel bakteri gram negatif sehingga membunuh bakteri dan mencegah bakteri dalam menciptakan infeksi yang dapat berbahaya bagi pasien namun sefalosporin generasi ketiga dikenal mampu menginduksi resistensi di antara bakteri batang gram negatif (Devansh & Kumar, 2019). Sefalosporin generasi ketiga mempunyai memiliki efek paling luas terhadap gram negatif dan terendah aktivitas melawan bakteri gram positif (Ibrahim *et al.*, 2019).

### 4. Sefalosporin generasi keempat

Sefalosporin generasi keempat memiliki luas spektrum terhadap organisme gram positif yang sama dengan sefalosporin generasi pertama. Mereka juga memiliki resistensi yang lebih besar terhadap  $\beta$ -laktamase daripada sefalosporin generasi ketiga. Cefepime dan cefpirome sangat aktif terhadap banyak organisme resisten tradisional yang sulit untuk diobati. Mereka efektif terhadap bakteri gram positif kokus *Streptococcus pneumoniae*. Efektif melawan *Enterobacteriaceae* dan *Pseudomonas strain aeruginosa*. Karena mereka memiliki spektrum aktivitas yang luas untuk menangani infeksi mereka efektif terhadap infeksi susunan syaraf pusat (SSP) dan dapat digunakan untuk mengobati meningitis tidak seperti generasi sefalosporin yang lain (Devansh & Kumar, 2016).

### 5. Sefalosporin generasi kelima

Ceftaroline merupakan sefalosporin generasi kelima yang unik dalam melawan *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap banyak obat, termasuk *Meticillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus* (VRSA) dan *Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus* (VISA). Ceftaroline adalah satu-satunya  $\beta$ -laktam yang mempunyai kativitas terhadap MRSA dan juga efektif terhadap Enterococcus. Antibiotik sefalosporin generasi kelima lainnya adalah Ceftobiprole yang merupakan sefalosporin spektrum sangat luas dengan aktivitas melawan bakteri kokus gram positif, termasuk MRSA dan *Methicillin Resisten Staphylococcus epidermidis* (MRSE), penisilin resisten *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* dan banyak bakteri batang gram negatif termasuk E.coli penghasil enzim AmpC dan *Pseudomonas aeruginosa* (Devansh & Kumar, 2019).

**Tabel 2.4 Klasifikasi dan Aktivitas Sefalosporin**

Generasi	Contoh	Aktivitas
I	Safeleksin Sefalotin Sefazolin Sefradin sefadroksil	Antibiotik yang efektif terhadap gram positif dan memiliki aktivitas sedang terhadap gram negatif
II	Sefaklor Sefamandol Sefuroksim Sefoksitin Sefotetan Sefmetazol Sefprozil	Aktivitas antibiotik gram negatif yang lebih aktif daripada generasi I
III	Sefotaksim Seftriakson	Aktivitas kurang aktif terhadap kokus gram positif

	Seftazidim	dibandingkan generasi I, tapi
	Sefiksim	lebih aktif terhadap
	Sefoperazon	Enterobacteriaceae, termasuk
	Sefrizoksim	strain yang memproduksi beta
	Sefpodoksim	laktamase. Seftazidim dan
	Moksalaktam	sefoperazon juga aktif terhadap
		<i>P. Aeruginosa</i> , tapi kurang aktif
		dibandingkan generasi III
		lainnya terhadap kokus gram
		positif.
IV	Sefepim sefpirom	Aktivitas lebih luas
		dibandingkan generasi II dan
		tahan terhadap beta-laktamase.

(Depkes, 2014).

### 3. Monobaktam (beta-laktam monosiklik)

Golongan monobaktam memiliki aktivitas resisten terhadap beta-laktamase yang dibawa oleh bakteri gram negatif. Obat yang termasuk monobaktam adalah aztreonam. Aktivitas sangat baik terhadap Enterobakteriaceae, *P. aeruginosa*, *H. influenza* dan gonokokus. Pemberian secara parenteral, terdistribusi baik ke seluruh tubuh, termasuk cairan serebrospinal. Sebagian besar obat diekskresi utuh melalui urin dan waktu paruh 1,7 jam (permenkes, 2011).

### 4. Karbapenem

Karbapenem merupakan antibiotik lini ketiga yang mempunyai aktivitas antibiotik yang lebih luas daripada sebagian besar gram positif, gram negatif, dan anaerob. Obat yang termasuk karbapenem adalah imipenem, meropenem dan doripenem. Efek samping yang paling sering adalah mual dan muntah, dan kejang pada dosis tinggi. Meropenem dan doripenem mempunyai efikasi serupa imipenem, tetapi lebih jarang menyebabkan kejang (Permenkes, 2011).

Antibiotik ini diindikasikan pada pasien dengan infeksi berat oleh kuman gram negatif yang resisten terhadap antibiotik turunan penisilin dan sefalosporin generasi ketiga serta resisten terhadap bakteri yang memproduksi ESBL. Antibiotik ini dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan riwayat kejang. Dosis yang diberikan untuk infeksi standar adalah IV 40mg/kgBB/dosis pada meningitis yang disebabkan *Pseudomonas Sp* (IDAI, 2012).

#### 5. Inhibitor beta-laktamase

Melindungi antibiotik beta-laktam dengan cara menginaktivasi beta-laktamase. Golongan antibiotik ini adalah asam klavulanat, sulbaktam, dan tazobaktam. Asam klavulanat merupakan suicide inhibitor yang mengikat beta-laktamase dari bakteri gram positif dan gram negatif secara ireversibel. Asam klavulanat dikombinasi dengan amoxicilin untuk pemberian oral dan dengan tikarsilin untuk pemberian parenteral. Sulbaktam dikombinasi dengan ampisilin untuk penggunaan parenteral, aktif terhadap kokus gram positif, termasuk *S. aureus* penghasil beta-laktamase, aerob gram negatif (tapi tidak terhadap *Pseudomonas*) dan bakteri anaerob. Sulbaktam kurang poten dibandingkan dengan klavulanat sebagai inhibitor beta-laktamase. Tazobaktam dikombinasi dengan piperasilin untuk penggunaan parenteral. Waktu paruhnya memanjang dengan kombinasi dan ekskresinya melalui ginjal (Kemenkes, 2011).

#### 2.12.2 Mekanisme Kerja Ceftriaxone

Ceftriaxone merupakan salah satu jenis antibiotik sefalosporin generasi ketiga. Sefalosporin adalah jenis antibiotik betalaktam yang memiliki cakupan luas dan bekerja dengan cara menghambat pembentukan dinding sel mikroba (Dasopang *et al.*, 2019). Antibiotik ini beroperasi dengan menghalangi produksi mukopeptida yang penting untuk membangun dinding sel bakteri. Hal ini dilakukan dengan menghambat langkah ketiga dalam serangkaian reaksi pembentukan dinding sel, yang melibatkan enzim transpeptidase (Oktianti *et al.*, 2020).

### 2.12.3 Indikasi Ceftriaxone

Secara umum, Ceftriaxone dipergunakan untuk mengobati infeksi pneumonia, tifoid, penyakit gonorrhea, meningitis, serta sebagainya. Salah satu indikasi dari obat Ceftriaxone yaitu dianggap merupakan obat yang efektif saat mengobati demam tifoid jangka pendek. Khasiat obat ini yakni mampu merusak struktur kuman secara selektif tanpa mengganggu sel-sel manusia, memiliki spektrum yang kuat, penetrasi jaringan cukup baik, serta resistensi bakteri masih terbatas (Dasopang *et al.*, 2019).

### 2.12.4 Farmakokinetik Ceftriaxone

Berikut ini beberapa parameter farmakokinetik yang berkaitan dengan ceftriaxone (Lacy *et al.*, 2021).

1. Absorpsi: dapat diabsorpsi dengan baik secara intramuskular.
2. Distribusi: volume distribusi 6 – 14 L secara meluas ke seluruh tubuh termasuk *gallbladder*, paru-paru, tulang, serta hati.
3. Ikatan dengan protein: 85 – 95%.
4. Waktu paruh eliminasi: 5 – 9 jam pada kondisi ginjal dan hati normal, 12 – 16 jam pada kondisi gagal ginjal.
5. Waktu untuk mencapai kadar tertinggi: 2 – 3 jam secara intramuskular
6. Ekskresi: urin (33% - 67% sebagaimana *unchanged drug*) serta feses sebagaimana obat inaktif.

### 2.12.5 Efek Samping Obat Ceftriaxone

Ceftriaxone sering menyebabkan efek samping berupa ruam kulit, diare, eosinophilia, trombotosis, leukopenia, peningkatan kadar transaminase, nyeri pada tempat yang disuntik, serta peningkatan kadar BUN (Hartanto *et al.*, 2021).

### 2.12.6 Interaksi Obat Ceftriaxone

Ceftriaxone dapat berinteraksi dengan garam kalsium dan injeksi ringer laktat yang mampu meningkatkan efek samping serta toksisitas ceftriaxone dengan cara membentuk ikatan dengan kalsium menjadi presipitat tidak larut. Ceftriaxone juga dapat berinteraksi dengan antagonis vitamin K seperti warfarin yang mana mampu meningkatkan efek antikoagulan dari warfarin itu sendiri (Lacy *et al.*, 2021).

### 2.12.7 Kontraindikasi Antibiotik Ceftriaxone

Antibiotik ceftriaxone dikontraindikasikan untuk pasien dengan hipersensitivitas terhadap natrium seftriakson atau sefalosporin lainnya. Jangan dipergunakan pada bayi baru lahir dengan kadar bilirubin tinggi (Dasopang *et al.*, 2021).

### 2.12.8 Dosis dan Jenis Rute Pemakaian Ceftriaxone

Secara umum, dosis pemberian ceftriaxone untuk orang dewasa berada dalam rentang 1 – 2 gram tiap 12 – 24 jam, bergantung pada tipe serta keparahan penyakit/infeksi. Untuk demam tifoid sendiri, dipergunakan 2 gram sekali sehari selama 14 hari secara infus intravena. Sedangkan untuk anak-anak dan balita, dosis pemberian ceftriaxone secara umum berada dalam rentang 50 – 75 mg/kgBB/hari pada 1 – 2 dosis terbagi tiap 12 – 24 jam untuk infeksi ringan hingga sedang dan dilanjutkan sampai minimal 2 hari sesudah tanda dan gejala infeksi terobati (dosis maksimal: 2 gram per hari), ataupun dalam rentang 80 – 100 mg/kgBB/hari dalam 1 – 2 dosis terbagi untuk infeksi berat (maksimal 4 gram per hari). Untuk demam tifoid sendiri, dosis yang dipergunakan yaitu 75 – 80 mg/kgBB sekali sehari selama 5 – 14 hari dan diberikan secara infus intravena (Lacy *et al.*, 2021).

### 2.12.9 Sediaan di Indonesia

Ceftriaxone sendiri tersedia dalam bentuk infus (1 gram, 50 mL serta 2 gram 50 mL) serta injeksi dengan bubuk untuk rekonstitusi sebesar 250 mg, 500 mg, 1 gram, 2 gram, serta 10 gram (Oktianti *et al.*, 2021).



**Gambar 2.1 Sediaan Bubuk Ceftriaxone untuk Injeksi IM/IV 1 gram**

## 2.12.10 Nama Dagang Obat Ceftriaxone

**Tabel 2.5 Spesialite Antibiotik Seftriakson (MIMS Ed. 21, 2022).**

<b>Nama Dagang</b>	<b>Kandungan</b>	<b>Bentuk sediaan</b>	<b>PBF</b>
<b>Cefxon</b>	Ceftriaxone 1 gram	Vial (IV/IM)	Lapi
<b>Gracef</b>	Ceftriaxone 1 gram	Injeksi (Vial)	Gracia Pharmindo
<b>Intricef</b>	Ceftriaxone 1 gram	Injeksi (Vial)	Caprifarmindo
<b>Intrix</b>	Ceftriaxone 1 gram	Injeksi (Vial)	Pharos
<b>Terfacef</b>	Ceftriaxone 1 gram	Injeksi (Vial)	Sanbe
<b>Starxon</b>	Ceftriaxone 1 gram	Injeksi (Vial)	Interbat
<b>Ceftrimax</b>	Ceftriaxone 1 gram	Injeksi (Vial)	Simex

Terdapat nama dagang antibiotik golongan seftriakson untuk demam tifoid (Cefxon, Gracef, Intricef, Intrix, Tertacef, Starxon, dan Ceftrimax) yang terdaftar pada MIMS Ed. 21, 2022. Dari nama dagang, kandungan, dan bentuk sediaan antibiotik golongan seftriakson yang terdapat di Indonesia dapat dilihat pada tabel di atas.

## 2.12.11 Studi Pemakaian antibiotik Ceftriaxone

Terdapat beberapa studi yang telah menguji pemakaian antibiotik ceftriaxone hingga saat ini.

- a. Penelitian yang dilakukan Oktaviana & Noviana (2021) terkait penggunaan terapi antibiotika terhadap 38 pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit X Kota Kediri menghasilkan suatu fakta bahwasanya meskipun penggunaan ceftriaxone terbilang lebih sedikit dibandingkan ciprofloksasin, meskipun belum didapati perbedaan bermakna pada lama rawat inap pada pasien yang menggunakan kedua obat tersebut, ceftriaxone adalah antibiotik dengan lama perawatan yang paling singkat dibandingkan antibiotik yang lainnya seperti cefuroxime, ciprofloxacin serta penisilin.
- b. Penelitian yang dilakukan Sari & Bestari (2022) terhadap pasien demam tifoid di RSUD Putri Hijau menghasilkan suatu fakta bahwasanya dari 121 pasien rawat inap di RS Putri Hijau Kota Medan, antibiotik yang paling

banyak diberikan adalah ceftriakson dengan lama rawat inap 4 hari sebanyak 35 orang (28,9%). Berbeda dengan ciprofloksasin dengan lama rawat inap paling banyak yakni 7 – 8 hari dengan total masing-masing 17 pasien dari 41 pasien yang diberikan ciprofloksasin. Artinya, berdasarkan hasil uji *Mann Whitney*, ceftriaxone mampu menurunkan angka lama rawat inap di rumah sakit. di rumah s

- c. Penelitian yang dilakukan Pratiwi & Putri (2022) terhadap pasien anak demam tifoid di RS Mitra Siaga menghasilkan suatu fakta bahwasanya ceftriakson dapat dijadikan alternatif pengobatan selain Penisilin, di mana obat ini memiliki aktivitas antimikroba yang baik dengan penetrasi yang sangat baik ke seluruh jaringan serta cairan tubuh. Dengan pemberian ceftriaxone, demam bakal turun serta hasil kultur bakal negatif pada hari keempat.
- d. Penelitian yang dilakukan Idrus *et al.* (2023) terkait pemakaian antibiotik pada pasien demam tifoid dengan komplikasi ataupun tanpa komplikasi, dihasilkan suatu fakta bahwasanya ceftriakson merupakan obat pilihan yang banyak diberikan pada sebagian besar pasien demam tifoid, dengan rincian kepada 21 pasien demam tifoid dengan komplikasi serta 22 pasien demam tifoid tanpa komplikasi. Antibiotik ini memang dijadikan sebagaimana lini kedua pengobatan akan tetapi obat ini bisa dijadikan pilihan karena memiliki spektrum yang luas, indeks terapeutik yang tinggi, serta efek samping yang minimal.